



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIYABETİK NEFROPATİSİ OLAN HASTALARDA İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN
DÜZEYİNİN RENAL FONKSİYON İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ali NİZAMOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2012



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIYABETİK NEFROPATİSİ OLAN HASTALARDA İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN
DÜZEYİNİN RENAL FONKSİYON İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ali NİZAMOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

Bursa-2012

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet (Summary).....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem	34
Bulgular.....	38
Tartışma ve Sonuç.....	43
Kaynaklar.....	50
Teşekkür.....	61
Özgeçmiş.....	63

ÖZET

Diabetes mellitusun kronik komplikasyonlarının kontrol alınmasında önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen vasküler komplikasyonlar, en önemli morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabet insidansı dünyada hızla artmakta ve bu durum en çarpıcı biçimde gelişmiş olan ülkelerde tip 2 diyabette gözlenmektedir. Diyabetik nefropati (DNP) hastalarının %50-60'ını tip 2 diyabetik hastalar oluşturmaktadır. Tip 1 diyabetik hastaların yaklaşık olarak %30-40'ında tanıdan ortalama 20 yıl sonra nefropati ortaya çıkmaktadır. Çoğu ülkede son dönem böbrek yetmezliğine yol açan en önemli neden DNP'dir ve diyaliz uygulanan hastaların büyük bir bölümünü diyabetliler oluşturmaktadır.

DNP etyopatogenezi halen tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen genetik yatkınlık, hiperglisemi, hemodinamik ve metabolik değişiklikler gibi sorumlu tutulan çeşitli faktörler vardır. Hücre hasarına yol açan reaktif oksijen ürünleri (ROS) ile hasarı önleyici antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulmasının, diyabet ve komplikasyonlarının oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir

İskemik olaylar sonucunda normal insan serum albümininde hidroksil radikalının etkisiyle N Terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelir ve yeni oluşan molekül iskemi modifiye albümin (İMA) olarak isimlendirilir. Birçok çalışmada oksidatif stres göstegesi olarak tanımlanmış ve kullanılmış olan İMA, iskeminin olduğu birçok hastalıkta artmış olarak tespit edilmiştir. Ancak literatürde daha önce renal replasman tedavisi almayan DNP'li hastalarında çalışılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda DNP'li hastalarda renal fonksiyonlar ile İMA arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Olgular üç grupta değerlendirildi. Grup 1'e; evre 3-4 diyabetik nefropatili 46 hasta, Grup 2'ye; normoalbüminürik ve diyabetik 48 hasta, Grup 3'e de sağlıklı gönüllü 46 olgu dahil edildi. Hastalar 0. ve 4-6. aylar arasında olmak üzere iki kez değerlendirildi. İMA, albümin kobalt bağlama (ACB) yöntemi ile çalışıldı. DNP hastalarında albümin değerleri düşük

olabileceğinden serum albümin konsantrasyonuna göre düzeltilmiş İMA (D-İMA) hesaplaması yaptık. Grup 1, 2 ve 3'ün İMA1 ortalama değerleri sırasıyla; 0,527 ABSU, 0,484 ABSU ve 0,466 ABSU olarak bulundu. 3 grubun İMA1 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,006$). Grup 1'in İMA1 değerlerinin grup 3'e kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Grup 1 ile grup 2 arasında ve grup 2 ile grup 3 arasında ise anlamlı farklılık yoktu. Gruplar arasında GFR yüzde değişimi ile İMA yüzde değişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Gruplar, spot idrarda albümin/kreatinin oranı (ACR) bakımından 0-29 ile 30 ve üzeri mg/g Kr olmak üzere iki gruba ayrıldığında ACR açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). Bu farkın grup 1'deki ACR ortalamasının yüksekliğinden kaynaklandığı gözlemlendi.

Çalışmamızda, DNP'li hasta grubunda İMA değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Elde ettiğimiz sonuçlar, diyabetik nefropati patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığını desteklemektedir. İMA'nın diyabetik hastalarda DNP taramasında yardımcı olabilecek bir marker olarak kullanılabileceği düşüncesindeyiz. Fakat İMA, daha önce değindiğimiz birçok etmen ve hastalıktan etkilenebileceğinden yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar ile sonuçlar desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, diyabetik nefropati, iskemi modifiye albümin (İMA)

SUMMARY

The Relationship Between Renal Function and Ischemia Modified Albumin In Patients With Diabetic Nephropathy

Despite significant progress in taking control of chronic complications of diabetes mellitus, vascular complications emerges as the most important cause of morbidity. The incidence of diabetes is increasing rapidly around the world, and this most dramatically observed in type 2 diabetes in developed countries. Type 2 diabetic patients constitute 50-60% of diabetic nephropathy. About 30-40% of type 1 diabetic patients develop nephropathy approximately 20 years after the diagnosis. In most countries the most important cause of end stage renal failure is diabetic nephropathy and diabetic patients constitute a large portion of patients with undergoing dialysis.

The etiopathogenesis of diabetic nephropathy is not yet fully understood but there are factors which are thought to be responsible such as genetic predisposition, hyperglycemia, hemodynamic and metabolic changes. Deterioration of the balance between reactive oxygen species (ROS) leading to cell injury and the antioxidant defense system that prevents the damage thought to play a key role in the development of diabetes and its complications.

As a result of ischemic events, structural changes occur in the N terminal region of the normal human serum albumin with the effect of hydroxyl radical and the newly formed molecule is called ischemia modified albumin (IMA). IMA, which has been identified and used as a sign of oxidative stress in many studies, is found to be elevated in many ischemic diseases. But it has not been studied in the literature in patients with diabetic nephropathy who are not treated with renal replacement therapy. In our study we aimed to determine the relationship between renal function and IMA in patients with diabetic nephropathy.

The patients were evaluated in three groups. Group 1 included 46 patients in stage 3-4 diabetic nephropathy, Group 2 included normoalbuminuria and diabetic 48 patients and Group 3 included 46 healthy volunteer. Patients were evaluated twice on months 0. and 4-6. IMA was studied by the method of albumin cobalt binding (ACB). We calculated IMA (D-IMA) corrected for serum albumin concentration may be low in patients with DNP. The mean values of IMA1 in group 1, 2 and 3 was 0.527 ABSU, 0.484 ABSU and 0.466 ABSU respectively. When we compared the values of IMA1 in three groups, there was statistically significant difference ($p=0,006$). IMA1 values of group 1 was significantly higher than group 3. There wasn't significant difference between group 1 and group 2; and group 2 and group 3. There wasn't significant correlation between the groups regarding percent change of IMA and percent change of GFR. When groups were separated into two groups in terms of ACR, 0-29 and 30(+) mg/g Cr, we found significant difference ($p=0,001$). This difference was attributed to high average of the ACR in group 1.

In our study, IMA values were significantly higher in patients with diabetic nephropathy. The results supports the important role of oxidative stress in the pathogenesis of DNP. We think that, IMA can be used as a marker that may aid in screening for DNP in diabetic patients. But IMA, as previously mentioned, can be affected by many factors and diseases so that the results of this study should be supported by comprehensive studies.

Key Words: Diabetes mellitus, diabetic nephropathy, ischemia modified albumin (IMA)

GİRİŞ

1. Diabetes Mellitus (DM)

1.1 Tanım ve tarihçe

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1).

Diabetes ve Mellitus adı, Yunanca akıp giden anlamına gelen dia+betes ve bal kadar tatlı anlamına gelen mellitus kelimelerinden türetilmiştir. Diabetes adı ilk kez Kapadokya'da M.S. 2. yüzyılda Arateus tarafından kullanılmıştır. Arateus, çok idrar yapan ve kilo kaybeden insanları sifonlu fiçıya benzeterek hastalığa 'Diabetes' adını vermiş ve klinik bulgularla tanı koymuştur. Susruta ve diğer Hintli doktorlar M.S. 5-6. yüzyılda, hastaların idrarının tatlı olduğunu, bu nedenle karıncaların, sineklerin ve diğer böceklerin bu idrara üşüştüğünü gözlemlemişler ve hastalığın iki formu olduğunu yazmışlardır. Bir formunda hastaların zayıf ve genç olduğu, uzun yaşamadan kısa sürede öldüğü, diğer grupta ise hastaların şişman ve daha yaşlı olduğu belirtilmiştir. Bu, günümüzün sınıflamasında belirtilen Tip 1 ve Tip 2 DM sınıflamasına çok benzemektedir (2). İngiliz Matheww Dobson 1776 yılında diabetes mellitus semptomlarının kanda artmış şekere bağlı olarak geliştiğini keşfetti (3).

1889 yılında ise Joseph von Mehring and Oskar Minkowski pankreasını çıkarttıkları köpeğin diyabetik hastalarda görülen semptomların aynısını göstermesi ile pankreas diyabet ilişkisini ilk ortaya koyan araştırmacılar oldu (4-6). İnsülinin 1921 yılında Frederick Grant Banting ve Charles Herbert Best tarafından keşfi bu hastalıkta yeni bir dönemin başlamasına neden oldu. Aynı araştırmacılar sadece bir yıl sonra Toronto Üniversitesindeki çalışma arkadaşlarının da yardımı ile domuz pankreasından insülin hormonunu saflaştırmayı başardılar ve tedavi için insülin kullanımı ilk kez 1922 yılında gerçekleşti (7).

1.2 Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 170 milyon DM hastası bulunmaktadır. Diyabetiklerin sayısının, 2030 yılına kadar 370 milyona yükseleceği ön görülmektedir (8). Ülkemizde İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bakanlığı'nın saha işbirliği ile 2010 yılında gerçekleştirilen 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II'ye (TURDEP-II) göre 1998 de % 7 olan erişkin diyabet sıklığının % 13.7'ye ulaştığı görülmüştür. Bu oran tüm öngörülerin çok üzerinde çıkmıştır. Bu sonuçlar Diabetes Mellitusun önümüzdeki yıllarda ülkemizde çok daha öncelikli bir sağlık sorunu olacağını ortaya koymaktadır (9).

Diabetes Mellitus'un görülme sıklığı toplumlar ve ırklar arasında değişiklik göstermektedir. Grönland ve Alaska Eskimolarında prevalans çok düşük iken; Afrikalı, Amerikalı, Asyalı, Hispanik ve Pasifik adası yerlileri gibi bazı etnik gruplar daha yüksek diyabet riskine sahiptir. Dünyada DM prevalansı en yüksek topluluk, Amerika Birleşik Devletleri'nde Pima yerlileri olup, prevalansı %55'in üzerine çıkmaktadır. Ülkemizde ise, diyabete % 7,2 ve bozulmuş glukoz toleransına % 6,7 sıklıkla rastlanır (10). Geçtiğimiz yüzyılın son çeyreğinden itibaren dünyada diyabetli sayısının artmaya başlaması ve önümüzdeki çeyrek yüzyıl için öngörülen artışlar, "diyabet epidemisi" nitelemesini haklı kılmaktadır (11-14).

1.3 Tanı kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin

değişmemesi gerektiğini savunmaktadır. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri Tablo-1’de görülmektedir (1).

Tablo-1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (1).

	Aşık DM	İzole IFG(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. *2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. ****Standardize metotlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glükosillenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

1.4 Sınıflama

Tablo-2’de özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (1).

Tablo-2: Diabetes mellitusun etyolojik sınıflaması (1)

I. Tip 1 diyabet [Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır]	
A. İmmün aracılıklı	
B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet [İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir]	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
<p>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekli (monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • Diğerleri <p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defekter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leprechaunizm • Lipostatik diyabet • Rabson-Mendenhall sendr. • Tip A insülin direnci • Diğerleri <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri <p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendr. • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri 	<p>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar (HIV tedavisi) • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotilik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Diğerleri [post transplant diyabet] <p>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-insülin reseptör anti-korları • Stiff-man sendr. • Diğerleri <p>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alström sendr. • Down sendr. • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendr. • Laurence-Moon-Biedl sendr. • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendr. • Turner sendr. • Wolfram (DIDMOAD) sendr. • Diğerleri
<p>HNF-1α: Hepatosit nükleer faktör-1α, MODY1-10: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10), HNF-4α: Hepatosit nükleer faktör-4α, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1β: Hepatosit nükleer faktör-1β, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendr.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırlık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette 8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.</p>	

1.4.1 Tip 1 DM

Tip 1 DM, mutlak insülin eksikliğine yol açan pankreas beta hücre yıkımı ile karakterize bir hastalıktır. Tüm diyabet olgularının %10-15'ini oluşturmaktadır. Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte genetik (%10) ve çevresel faktörlerin ortak etkisi ile gelişmektedir. Her yaşta görülebilirse de genellikle 30 yaşın altında ortaya çıkar ve hastaların çoğu normal veya düşük kiloludur. Tip 1 DM etyolojik olarak immün aracılı ve idiyopatik olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Bazı yazarlarca Tip 1A ve Tip 1B olarak da adlandırılır. Genellikle Tip 1 DM adı; immün aracılı için kullanılır ve hastaların %90'ı bu grupta yer alır. Pankreas beta hücrelerinin bileşenlerine karşı otoantikörler bulunmaktadır. İdiyopatik tip (Tip 1B) ise nadir görülür ve beta hücre

otoimmünitesini gösteren immünolojik bulgu yoktur. Bu hastaların kan insülin düzeyleri düşüktür ve insülin direnci bulunmaz (15).

Tip 1 diyabet insidansı, doğumdan sonraki ilk 6 ayda nadir olup dokuzuncu aydan sonra giderek artar. 11-13 yaş arasında en yüksek noktaya ulaşır ve 30 yaş üzerinde nadir görülür. Coğrafi dağılımı büyük farklılıklar gösterir. Tip 1 diyabet prevalansı Finlandiya'da en yüksek, Japonya'da en düşüktür (6,14). Ülkemizde, tip 1 diyabetliler tüm diyabetiklerin %10'unu oluşturur (16). Tip 1 diyabet, çocukluk çağında görülen kronik hastalıklar içinde ilk sırada yer almaktadır (17).

1.4.2 Tip 2 DM

Tip 2 DM insülin direnci ve/veya insülin sekresyon defekti ile karakterizedir. Tüm diyabetik hastaların %90'ı Tip 2 DM grubundadır. Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur. Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar. Ancak obezite artışına paralel olarak son 10 yılda çocukluk veya adolesan çağlarındaki Tip 2 DM vakalarında belirgin artış gözlenmektedir. Tip 2 DM etyolojisinde güçlü bir genetik yatkınlık (%60) söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkar. Genellikle sinsi başlangıçlıdır ve hastaların çoğunda başlangıçta semptom yoktur (18). Bu diyabet şeklinde, hiperglisemi dereceli olarak arttığından yıllarca tanı konamaz. Erken evrelerde hastanın durumu diyabetin klasik semptomlarını algılayabileceği kadar ciddi değildir. Bununla birlikte böyle hastalar, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişimi açısından artmış riske sahiptir. Bu hastalarda insülin sekresyonu defektiftir ve insülin direncini karşılamada yetersizdir (19).

1.4.3 Gestasyonel DM

Gestasyonel diyabet (GDM), ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan değişik derecelerde glukoz intoleransıdır (20). Tüm gebeliklerin %7'sinde gestasyonel diyabet görülür ve ABD'de yılda 200.000'in üzerinde vaka bildirilmektedir (21). Gebeliğin 24-28. haftalarında rastgele bir zamanda 50 gram glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl ve üzerinde ise diyabet açısından kuşkuludur ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması gerekir (1).

1.5 Komplikasyonları

Diabetes mellitusun komplikasyonları akut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır;

A) Akut komplikasyonlar:

- 1-Diyabetik Ketoasidoz (DKA)
- 2-Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD)
- 3-Laktik Asidoz (LA)
- 4-Hipoglisemi

B) Kronik komplikasyonlar:

a) Makrovasküler komplikasyonlar

- 1-Kardiyovasküler Hastalıklar
- 2-Serebrovasküler Hastalıklar
- 3-Periferik damar Hastalığı

b) Mikrovasküler komplikasyonlar

- 1-Diyabetik Nefropati
- 2-Diyabetik Retinopati
- 3-Diyabetik Nöropati

2. Diyabetik Nefropati (DNP)

2.1 Genel bilgiler

Diabetes mellitusun kronik komplikasyonlarının kontrol alınmasında önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen vasküler komplikasyonlar, en önemli morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, daha iyi glisemik kontrol ve hipertansiyonun daha aktif ve agresif tedavisi nedeniyle, tip 1 diyabete bağlı böbrek yetmezliği insidansının azalmakta olduğunu bildiren çalışmalar vardır (22). Buna karşın çoğu ülkede son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) yol açan en önemli neden diyabetik nefropatidir ve diyaliz uygulanan hastaların büyük bir bölümünü diyabetliler oluşturmaktadır (23,24).

Ayrıca diyabet insidansı dünyada hızla artmakta ve bu durum en çarpıcı biçimde gelişmiş olan ülkelerde tip 2 diyabette gözlenmektedir. DNP'li hastaların %50-60'ını tip 2 diabetes mellituslular oluşturmaktadır. Diyabetik nefropatinin kümülatif insidansı hem tip 1 hem de tip 2 diyabette birbirine benzemektedir. Tip 1 diyabetik hastaların yaklaşık olarak %30-40'ında tanıdan ortalama 20 yıl sonra nefropati ortaya çıkmakta ve bu hastaların çoğunluğunda klinik nefropati geliştikten sonraki 10 yıl içerisinde böbrek yetmezliği ile sonlanmaktadır (25).

Toplum çalışmalarında, tip 2 diyabetli hastalarda nefropati prevalansının tanı sırasında %5-10, diyabet yaşı 20 olduğunda ise %25-60 olduğunu göstermektedir (25-27). Amerika Birleşik Devletleri Renal Data Sistem (USRDS) 2004 raporuna bakıldığında, 2002 yılında Amerika'da 419263 kişinin ya diyaliz yada böbrek nakli tedavisi aldığı bunların 149614'ünün diyabetik olduğu ve prevalansın %35,6 olduğu görülür (28).

2.2 Risk faktörleri

Diyabetik nefropati gelişiminde en önemlisi hastalığın süresi olmak üzere birçok risk faktörü tanımlanmıştır (29). Diyabetik nefropati açısından risk faktörleri tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo-3: Diyabetik nefropati için risk faktörleri (30)

-Albüminüri
-Genetik elverişlilik
-Tanı yaşı ve diyabet süresi
-Glisemik kontrol
-Kan basıncı kontrolü
-Dislipidemi
-Sigara
-Diyetteki protein miktarı

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında, hipergliseminin diyabetik nefropatinin gelişmesinde anahtar rolü oynadığı

kanıtlanmıştır (31). Nefropati başladıktan sonra tablonun ilerlemesine yol açan en önemli risk faktörü hipertansiyondur. Normal bireylerde glomerüler mikrodolaşımı sistemik kan basıncındaki değişikliklere karşı glomerül öncesi yüksek basınç tarafından korunur. Diyabetik nefropatili hastalarda ise afferent arteriyollerde vazodilatasyon nedeniyle aort basıncının önemli bir bölümü glomerül yatağına aktarılır. Böylece glomerül kapiller basıncı, normal kan basıncı değerinde bile yükselir ve bu artış sistemik hipertansiyon varlığında daha da belirgin hale gelir (32).

2.3 Mikroalbüminüri ve proteinüri

Diyabet hastalarında herhangi başka bir nedene bağlı böbrek hastalığı olmadan 6 aylık dönem içinde idrarda en az iki kere varlığı saptanan kalıcı proteinüri diyabetik nefropati lehine güçlü bir bulgudur. (33). Albümin diyabetik nefropatide idrarda atılan ana proteindir ve idrarda 300 mg/gün (300 mg/g kreatinin) den yüksek olması proteinüri veya makroalbüminüri olarak tanımlanır (34-37). Erken dönem diyabetik nefropati tanısında ise kalıcı mikroalbüminüri varlığından yararlanır. Mikroalbüminüri idrar albümin düzeylerinin 30-300 mg/gün (30-300 mg/gr kreatinin) arasında olduğu konsantrasyonlara denir (34,35,38). Tedavi edilmediği takdirde mikroalbüminürisi bulunan tip 1 diyabetli hastaların % 80' inde idrar albümin atılımı her sene % 10-20 hızla artarak 10-15 sene içinde aşikar nefropatiye ilerler. Tip 2 diyabetli hastaların ise % 20-40'ı diyabetik nefropatiye ilerler (36,39,40,41,42,43). Diyabet tanısı alan bir hastanın normoalbüminüriden mikroalbüminüriye, mikroalbüminüriden diabetik nefropatiye, nefropatiden son dönem böbrek yetmezliğine yıllık ilerleme hızı sırasıyla; % 2.0, % 2.8 ve % 2.3'dür (44).

Diyabetik nefropati kesin tanısı halen renal biyopsi ile koyulmaktadır. Ancak bu invazif yöntemin uygulanmadığı durumlarda makroalbüminüri ile birlikte diyabetik retinopatinin bulunması tanıyı güçlendirmektedir. Tip 1 diyabette diyabetik nefropatiye retinopati % 90'dan fazla oranda, tip 2 diyabetli hastalarda hastaların % 60' ına eşlik eder (45). Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Tip 2 DM'e tanı konulduğunda ve Tip 1 DM'e tanı

konulduktan 5 yıl sonra mikroalbüminüri taraması yapılması; sonra yılda 1 kez taramaya devam edilmesini önermektedir (46).

Mikroalbüminüri taraması 3 yöntemle yapılabilir (46);

1. Spot idrarda albümin/kreatinin oranının ölçümü
2. 24 saatlik idrarda ölçüm
3. Zamana dayalı idrarda ölçüm (4 veya 8 saatlik)

Spot idrarda albümin/kreatinin oranının saptanması 24 saat boyunca idrar toplamaktan daha pratik bulunmuştur ve doğru sonuç verdiği için tercih edilmektedir. Albümin atılımında bilinen diürenal varyasyon nedeniyle sabah ilk idrar veya sabah idrarları en idealidir. Fakat bu zamanlama kullanılamıyorsa, aynı bireyde farklı dönemlerdeki ölçüm aynı saatlerde yapılmalıdır. İdrar protein atılımı ile ilgili kavramlar Tablo-4'de verilmiştir (47).

Tablo-4: İdrar protein atılımı ile ilgili kavramlar (47)

Kategori	Spot idrar albümini (mg/gr kreatinin)	24 saatlik idrar albümini (mg/24 saat)	Sürekli idrar albümini (µg/dakika)
Normal	< 30	< 30	< 20
Mikroalbüminüri	30 - 299	30 - 299	20 - 199
Klinik albüminüri	≥ 300	≥ 300	≥ 200

2.4 Klinik evreler

Bu süreç 5 evrede incelenmektedir (48,49);

- **Evre I (hiperfiltrasyon):** GFR normal değerinin %30-40'ı oranında artmıştır. Glomerüllere gelen kan akımı arttığı için böbrekler büyümüş ve glomerül içi basınç artmıştır.
- **Evre II (sessiz dönem):** Genellikle ilk beş yılda gelişir. GFR ilk evreye göre azalmakla beraber normalin üzerinde veya normal değerlerdedir. Glomerüler bazal membran (GBM)'da kalınlaşma ile mezangial hücreler ve matrikste artış başlamıştır.
- **Evre III (mikroalbüminüri):** Çoğunlukla DM başladıktan 6-15 yıl sonra gelişir. İdrarla albümin atılımı 30-300 mg/gün veya 20-200 µg/dk mikroalbüminüri olarak değerlendirilir. GFR yılda yaklaşık 1.1 ml/dk azalır. Düzenli tedavi uygulanmayan sürekli mikroalbüminürisi olan tip 1 DM'li hastaların %80'i 10-

15 yıl içerisinde klinik veya açık albüminüri olarak adlandırılan aşamaya ilerler. Tip 2 DM'li hastalarının çoğu tanı konduğunda bu dönemdedir.

• **Evre IV (açık nefropati):** Genellikle 15-25 yılda gelişir. Günde ≥ 300 mg/gün veya ≥ 200 $\mu\text{g}/\text{dk}$ albümin atılımı vardır. İdrardaki albümin atılımı yılda %10-20 oranında artış gösterir. GFR, normal değerinin altındadır ve yıllar içerisinde kişiden kişiye değişmekle birlikte 2-20 ml/dk/yıl hızıyla azalır. Hastaların hemen tümü bu evrede hipertansiftir ve hipertansiyon varlığı prognozu kötüleştirir.

• **Evre V (SDBY):** Genellikle 25-30 yılda gelişir. Bu evre herhangi bir nedenle oluşan diğer SDBY ile benzerdir. GFR ileri derecede azalmış, böbrek kapasitesinin %5-10'unun altına inmiş ve böbrek yetmezliğine ait semptomlar belirgin hale gelmiştir. Bu evredeki tedavi yalnızca diyaliz veya transplantasyondur.

Tablo-5: Diyabetik nefropati evreleri (50)

1. Hiperfiltrasyon dönemi	
Histopatoloji	Böbrek ve glomerül büyüktür
GFR	Normal GFR'nin %20-40'ı kadar artmıştır.
Proteinüri	Belirgin albüminüri yoktur.
Kanbasıncı	Normaldir.
Tedavi	Hiperglisemik tedavi ile düzelir
2. Normoalbüminürik dönem	
Histopatoloji	Bazal membran kalındır(ilk yılda başlar)
GFR	Normaldir.
Proteinüri	15-20 $\mu\text{g}/\text{dk}$ albüminüri kadardır.
Kanbasıncı	Normaldir 1 mmHg/yıl artmaya başlar
Tedavi	Hiperglisemik tedavi ile düzelebilir.
3. Mikroalbüminürik dönem	
Histopatoloji	Bazal membran kalın, mezengium geniştir.
GFR	Normal
Proteinüri	20-200 $\mu\text{g}/\text{dk}$ veya 30-300 mg/gün mikroalbüminüri kadardır.
Kanbasıncı	Artmaya başlar
Tedavi	Hiperglisemi ve antihipertansif tedavi ile düzelebilir.
4. Makroalbüminürik dönem	
Histopatoloji	Diffüz interkapiller glomerulerskleroz, mezengial genişleme
GFR	Azalmıştır (Yaklaşık 10 ml/yıl azalır)
Proteinüri	Mikroalbüminüri >300 mg/gün
Kan basıncı	Artmıştır
Tedavi	Hiperglisemi ve antihiperglisemik tedaviyle GFR daha az düşer
5. Son dönem böbrek yetersizliği	
Histopatoloji	Belirgin glomeruloskleroz vardır.
GFR	< 15 ml/dk'dan azdır.
Proteinüri	Glomeruloskleroz gelişince azalır.
Kanbasıncı	Çok yüksektir.
Tedavi	Tüm tedaviye karşın geri dönüşü yoktur. RRT gerekli

Glomerül filtrasyon hızı (GFR) hesaplama formülleri aşağıdaki tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo-6: GFR hesaplamada kullanılan formüller (51)

<p><u>Serum kreatinin konsantrasyonu (S_{Cr}) (mg/dL), yaş, cinsiyet, ırk and vücut ağırlığı</u> <u>kullanılarak tahmini glomerular filtrasyon hızı (eGFR) hesaplama formülleri :</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Çalışmasına göre eGFR Belirleme Formülü $GFR (mL/dk/1.73 m^2) = 175 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times (Yaş)^{-0.203} \times (0.742 \text{ eğer kadınsa}) \times (1.212 \text{ eğer siyah ırktan ise})$2. Cockcroft-Gault formülü Tahmini kreatinin klerensi (mL/min) $= (140 - yaş \times vücut \ ağırlığı, \ kg) / 72 \times S_{Cr} \ (mg/dL)$

2.5 Histopatoloji

2.5.1 Makroskopik bulgular

Hastalığın erken döneminde böbreklerin hem hipertrofi, hem de hiperplazi nedeniyle büyümesi, değişmeyen bir bulgudur. Büyüme glomerül filtrasyon hızının %20 ile %50 oranında artışına bağlıdır (52,53). Diyabetik glomerülosklerozun ilerlemesi ile fibrozis ve nefron kaybı sonucu böbreklerin boyutlarında küçülme gözlenir (54). Böbreklerin kesit yüzeyleri incelendiğinde, normal yapının korunduğu gözlemlenir. Ayrıca uygun bir aydınlatma ile kortekste hipertrofik glomerüller belirlenebilir. Arterler arteriyoskleroz nedeniyle kalınlaşmış oldukları için, korteks medulla sınırı çoğu kez belirgindir (55).

2.5.2 Işık mikroskopi bulguları

Diyabetik mikroanjyopati, diyabetik hastalarda tüm vücutta görülen en karakteristik morfolojik değişikliktir ve vasküler bazal membranın genişliğinde artış gösterir. En belirgin böbrek lezyonu glomerüllerde ve damarlarda belirlenir. Diyabetik glomerüloskleroz; diffüz glomerüloskleroz, nodüler glomerüloskleroz ve insüdatif lezyonları (fibrin kepi, kapsül damlası ve arteriyoler hiyalinozis) kapsayan genel bir adlandırmadır (56-60).

1-Glomerül değişiklikleri

Diffüz glomerüloskleroz, ilk kez 1943 yılında Spühler ve Zollinger tarafından tanımlanmış olup, mezangiyal alanda eozinofilik, PAS (Periodic Acid-Schiff) pozitif ve argirofilik özellikte mezangiyal matriksin diffüz olarak artmasına bağlıdır. En sık gözlenen bu glomerül lezyonunda diffüz mezangiyal matriks artışı ve glomerül kapiller bazal membranlarında üniform kalınlaşma tipik bulguları arasındadır (56,58,60,61,62). Bazal membran kalınlaşması normalin 2-3 katına ulaştığında ışık mikroskobu ile saptanabilir. Bu nedenle glomerüler kapiller bazal membranında erken dönemdeki kalınlaşmalar ancak elektron mikroskopik yöntemle belirlenebilir (54). Mezangiyal değişikliklerin ağırlığı gittikçe artar ve genellikle matriks artışı üniform bir görünüm kazanır. Aynı zamanda glomerüler kapiller duvarlarındaki artış da devam eder. Klinik olarak mikroalbüminüri ortaya çıkar (63,64).

Nodüler lezyonlar 1936 yılında Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanmış olup, lezyonlar patologların çoğu tarafından diyabetik nefropatinin en karakteristik lezyonu olarak kabul edilmiştir. Tipik olarak lezyonlar mezangiyumda ya da interkapiller alanda eozinofilik homojen bir materyalin nodüler birikmesi şeklinde görülür. Glomerüllerdeki mezangiyal genişleme ile nodüler yapılar, mezangiyal matriks sentezinin artışı ya da degradasyonunun azalması sonucu meydana gelir (65-68).

2-Damar değişiklikleri

Diyabetik nefropatide daima arteriyosklerotik ve arteriyosklerotik değişiklikler görülür (55,69,70). Arteriyoskleroz arterlerde değişik derecelerde intimal kalınlaşma ve lamina elastika interna redüplikasyonu şeklinde gözlenir. Arteriyosklerozda arteriyol duvarlarında belirgin hiyalen madde birikimi izlenir. Arteriyoskleroz diyabetik nefropatide sık ve erken görülen bir değişiklik olup, diğer böbrek hastalıklarına göre daha ağırdır. Ayrıca arteriyosklerozun hem afferent, hem de efferent arteriyolde aynı zamanda görülmesi diyabeti düşündürmelidir (54).

3-Tubulus değişiklikleri

Glomerüllerde sklerozun geliştiği alanlarda tubulusların çaplarında küçülme ve epitelyum hücrelerinde basıklaşma ile tubulus bazal membranlarında kalınlaşma belirlenir. Ayrıca kalınlaşmış tubulus bazal membranlarında sıklıkla ayrışma ve lamelleşme izlenir. Armani-Ebstein değişikliği olarak adlandırılan tubuler glikojen birikimine çok nadir olarak rastlanabilir (54).

4-İnterstisyel değişiklikler

İnterstisyel fibrozis diyabetik böbreklerde olağandır ve başlıca T lenfositleri ve makrofajlardan oluşan kronik enflamatuvar infiltrasyonla birliktedir. İnterstisyel fibrozis ve GFR arasında ters bir ilişki izlenmiştir (71-73).

2.5.3 İmmünfloresan Mikroskopik Bulguları

Diyabetik nefropatide glomerül kapiller bazal membranlarında IgG'nin nonspesifik lineer birikimi görülür (74,75). Hafif lineer IgG ve albümin boyanması tubulus bazal membranlarında ve Bowman kapsülü bazal membranında da belirlenir. Nonspesifik IgM ve C3 birikimi ise skleroz ve hiyalinozis alanlarında belirgindir (54).

2.5.4 Elektron Mikroskopik Bulguları

Elektron mikroskopik olarak diyabette en erken görülen değişiklik, glomerül bazal membran kalınlaşması ve mezangiyum artışıdır. Bu değişiklikler hastalığın ilerlemesi ile daha da belirgin olur (74,76). Diyabetik nodüler glomerüloskleroza, nodüllerde glomerüler ekstrasellüler matrikste armış bir dejenerasyon sonucu "diyabetik fibrilozis" olarak adlandırılan yapılar görülmektedir (77,78).

2.5.5 Glomerüloskleroz dışı böbrek dokusu değişiklikleri

Diyabetli hastalarda diyabetik nefropatiden bağımsız veya eklenen böbrek hastalıkları da görülebilmektedir. Bu hastalıklardan başlıcaları glomerülonefritler, piyelonefrit, papiller nekroz ve vasküler değişikliklerdir (56,57,60). Glomerülonefritler arasında en sık görüleni membranöz glomerülonefrittir. Diğer glomerül lezyonları sıklık sırasına göre akut poststreptokoksik glomerülonefrit, IgA nefropatisi, kreşentik glomerülonefrit,

fokal proliferatif glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit, lupus nefriti, nonspesifik immün kompleks hastalığı ve amiloidozdur (54).

Papilla nekrozunun diyabetiklerin otopsilerinde %2,7 ile %7,2 arasında, non-diyabetiklerde ise %0,6 ile %1,4 arasında değiştiği saptanmıştır. Diyabetiklerde görülen papilla nekrozunun oluşumundan ön planda vasküler değişikliklere bağlı ortaya çıkan iskemi veya piyelonefritin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Diyabet ve akut piyelonefritin birlikte olduğu dört hastadan birinde papilla nekrozunun meydana gelmesi enfeksiyonun rolünü kanıtlar niteliktedir (54).

2.6 Patofizyoloji

2.6.1 Genetik

Rosenbaum ve çalışma arkadaşları (79), 11 diyabetli çocuğun böbrek biyopsi materyallerinde ışık mikroskobu ile sağlam görülen çoğu glomerüllerin elektron mikroskobik incelenmesinde bazal membranda kalınlaşma ve madde birikimi ile birlikte epitelyal hücrelerin ayaklı çıkıntılarının yer yer yapışmış olduğunu gözlemlemişlerdir. Fagerudd ve arkadaşları (80), diyabetik nefropati patogenezinde rol alan veya alması olası genetik faktörleri irdelemeye farklı bir açıdan yaklaştılar. Pima Kızılderililerinde diyabetik nefropatiye yatkınlık ile tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi dikkate alarak, tip 1 diyabetik hastaların soy geçmişlerinde tip 2 diyabetli ve diyabetik nefropatili vakaları teker teker ele aldılar. Diyabetik nefropatisi olan 137 ve nefropatisi olmayan 54 tip 1 diyabetik hastanın ebeveynini karşılaştırdılar. Soy geçmişinde tip 2 diyabet nefropatisi bulunan tip 1 diyabetik hastaların %25'inde nefropatinin geliştiği gözlemlenirken, ebeveyni albüminürisiz tip 2 diyabet olan tip 1 diyabetlilerin ise sadece %9'unda nefropati saptanmıştı.

Ailevi yatkınlık, genetik bir bozukluğun varlığını düşündürmekle birlikte, DNP gelişimiyle ilişkilendirilebilecek bir gen açıkça gösterilememiştir. En çok incelenen genler anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve anjiotensin II reseptör gen bölgelerinin polimorfizmleridir. ACE geninin delesyon/insersiyon (D/I) polimorfizmi tanımlanmıştır ve homozigot delesyon polimorfizmi olan olgularda (DD genotip) daha yüksek sistemik ve lokal

anjiotensin II düzeyleri olduğu gösterilmiştir. Bunlar dışında ayrıca endotelial nitrik oksit sentetaz, apolipoprotein E, TGF- β polimorfizmleri de çalışılmış ancak kesin bir ilişki henüz gösterilememiştir (81).

2.6.2 Hemodiamik değışiklikler

2.6.2.1 Hemodinamik değışimler ve glomerül içi basınç artışı

Diyabete bağlı renal hasarın gelişimi ve ilerlemesiyle ilgili en erken bulgu hiperfiltrasyon ve intraglomerüler basınç artışına neden olan hemodinamik değışimlerdir. Bu hemodinamik değışiklikler artmış proteinüri ve hızlanmış glomerüloskleroz ile birliktelik gösterir (82). Afferent arteriollerde efferentlere göre daha belirgin şekilde görülen vazodilatasyon intraglomerüler basınç artışına neden olur (35,39,83). Bu olaydan sorumlu bir çok vazoaktif faktör vardır. Bunlar prostanoidler, nitrik oksit (NO), vasküler endotelial growth faktör (VEGF), TGF- β 1, Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS), özellikle anjiyotensin II ve endotelindir (38,39,83,84).

Hipertansiyon, hemodinamik ve mekanik stres yaratarak ve glomerüler endotel fonksiyonlarının bozulmasına yol açarak glomerüllerden albümin kaçağını arttırmakta ve bu süreçte proteinüri ile böbrek hasarının artmasına neden olmaktadır (54). Hipertansiyon aynı zamanda, vazoaktif maddelerin üretimini, bunlar da sitokinleri ve büyüme faktörlerini uyararak ekstrasellüler matriks proteinlerini arttırmaktadırlar (54,85).

2.6.2.2 Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (Insulin-like Growth Factor, IGF-1)

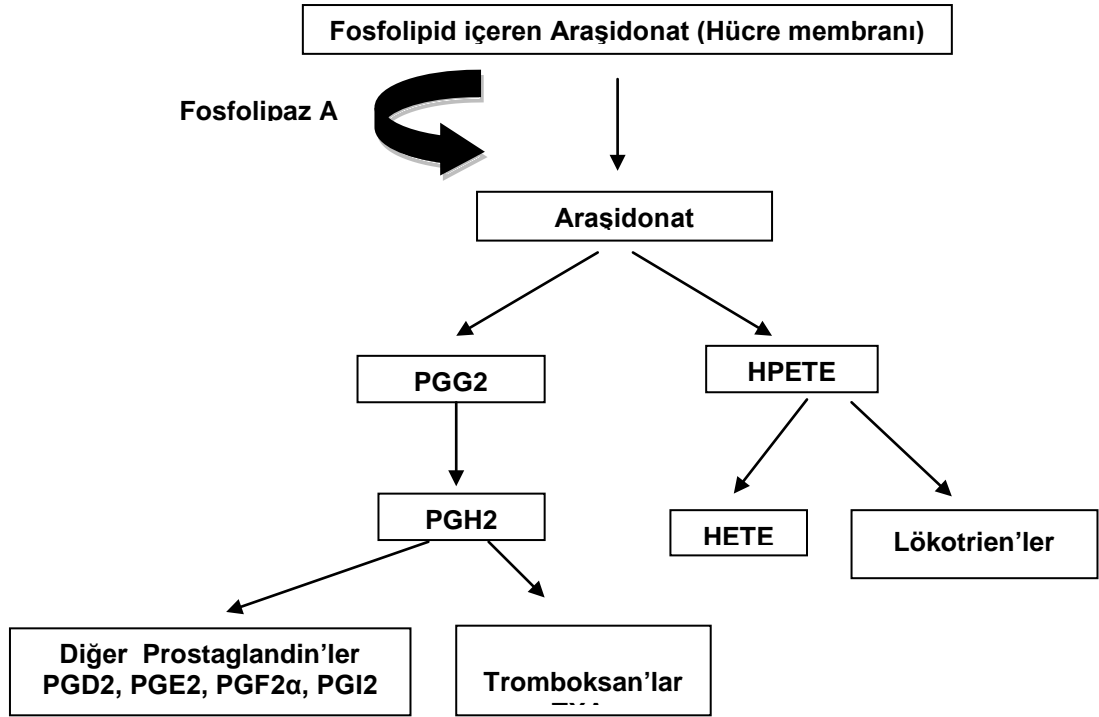
Diyabetteki metabolik bozukluklar önce IGF'nin karaciğerde yapımının ve serumdaki düzeyinin azalması ile başlamakta, bunu büyüme hormonunun (GH) aşırı salgılanması izlemektedir (86). Artmış bulunan GH ise daha sonra karaciğer dışı organlarda, örneğin böbreklerde lokal IGF-1 yapımını arttırmaktadır (54). Yeterince tedavi görmemiş veya kötü takip edilmiş diyabetik hastalarda GH hipersekresyonu gözlemlenmektedir (87,88).

GH/IGF sistemi mezangiyal hücreler, düz kas hücreleri gibi glomerüler hemodinaminin düzenlenmesinde aktif görev üstlenmektedir. Bu hormonlar diyabetik glomerülopatiyi belirleyen mezangiyal skleroz ve hücre hiperplazisinin gelişmesine yardımcı olmaktadır (54). IGF-1'in sadece

glomerüler hemodinami üzerinde değil, diyabetik nefropatinin patognomotik bulgularının başında gelen mezangiyal hücre hipertrofinde rol aldığı bilinmektedir (54).

2.6.2.3 Eikosanoidler (Prostaglandinler, Tromboksanlar ve Lökotrienler)

Araşidonat çoğunlukla otokrin olarak etkisini gösteren ve çok güçlü bir biyolojik uyarıcı eikosanoid ailesinin başı olup hücreler arası kısa vadeli haberleşmede görev üstlenmiş bir moleküldür. Hücre membranında bulunur ve fosfolipid içerir. Başta hormonal olmak üzere uyarılara cevap olarak memeli hücrelerinin çoğunda bulunan ve o hücreye spesifik fosfolipaz A enzimi membran fosfolipidlerinden araşidonat moleküllerini serbestleştirir (54). Düz endoplazmik retikulumun enzimleri daha sonra araşidonatı lökotrienlere ve prostaglandinlere çevirir. Bu çevrimde, önce birçok prostaglandinin ilk ön maddesi olan PGG₂'ye ve daha sonra PGH₂'ye dönüşen ana prostaglandin (PG) oluşur; bunlar tromboksanları (TX) ve lökotrienleri (LT) meydana getirir (54,89).



Şekil-1: Prostaglandinlerin oluşumu. **HPETE:** hydroxy-eicosatetraenoic asit, **HETE:** hydroxyeicosa tetraenoic asit, **TXA₂:** thromboxane A₂ (54,89)

DeneySEL diyabette hiperglisemide glomerüler ve mezangiyal hücrelerin prostaglandini ürettikleri gösterilmiştir (90,91). Prostaglandinler, glomerüler yapılarda ekstrasellüler matris yapısını değiştirerek, özellikle sülfüre proteoglikan moleküllerinin miktarlarını azaltarak renal vazodilatasyona bağlı hiperfiltrasyon ve glomerüllerin selektif permeabilitesini bozarak protein kaçağının başlamasına yol açarlar (92-94). Tromboksan A₂ (TXA₂) ile prostasiklin (PGI₂) arasındaki oran arttıkça diyabetik vasküler komplikasyonlar arasında doğru bir ilişki olduğu saptanmıştır (54).

2.6.2.4 Bradikinin

Bradikinin, bir kinin türevidir. Güçlü birer vazodilatör özelliği taşıyan kininler, büyük bir molekül olan kininojenlerin, kallikrein adı verilen proteolitik enzimler tarafından kısmi proteolizi sonucu oluşmaktadır (95). Kininlerin oluşumundan sorumlu bulunan kallikreinler karaciğerden, dış salgı bezlerinden ve başta böbrekler olmak üzere çeşitli organ ve dokulardan salgılanmaktadır. Kallikrein kanda ve dokularda prekallikrein adı verilen bir

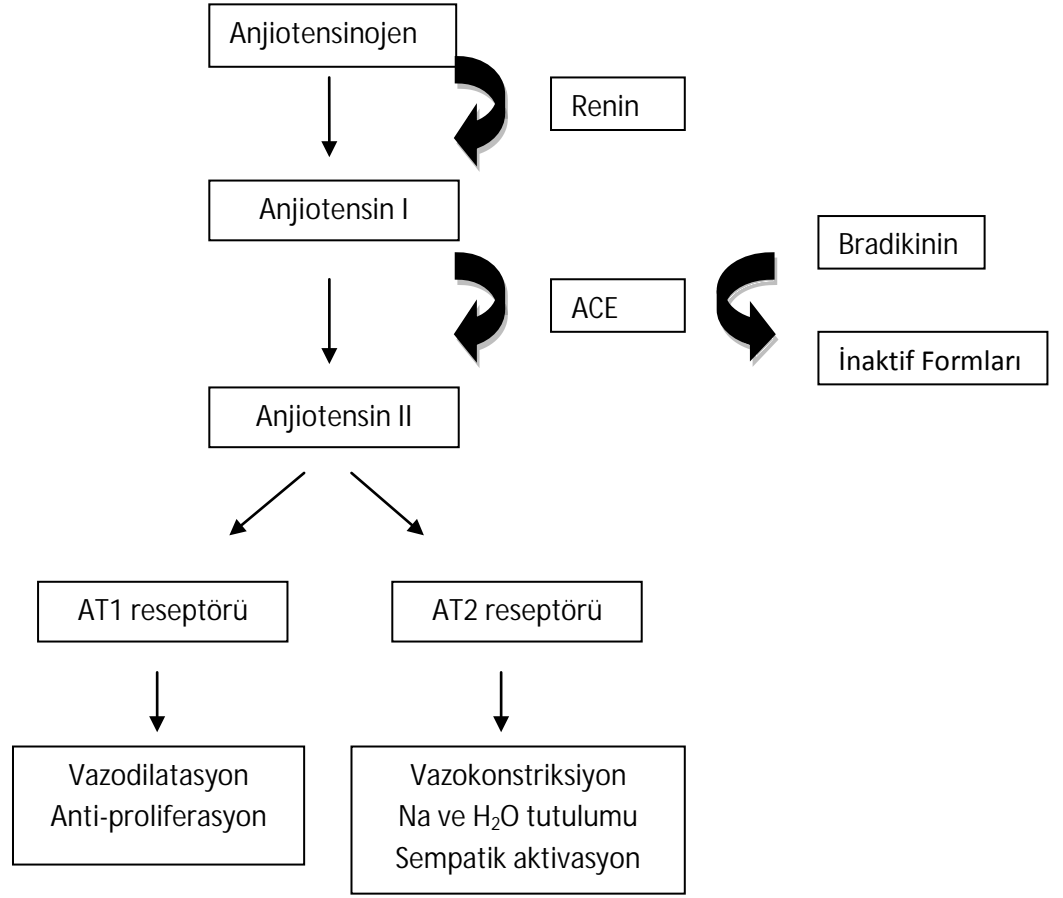
öncü madde halinde bulunmakta ve çeşitli kimyasal ve fiziksel faktörlerle aktif moleküllere dönüştürülmektedir (54).

Hipertansiyonda kallikrein atılımının azaldığı saptanmıştır ve böbrekte kallikrein-renin sistemi aktivitesinin azalmasının arter basıncının artmasına yol açan en uygun ortamı oluşturduğu ileri sürülmektedir (96).

Harvey ve çalışma arkadaşları (97), nefropati tehditi altındaki tip 1 diyabetiklerin içinde aşırı hızlanmış glomerüler hemodinami işaretleri gösterenlerin böbrek dokusunda kallikrein ve kinin üretimini arttırdığını saptadılar.

2.6.2.5 Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

Anjiotensinojen, anjiotensin peptidlerinin ön maddesidir; başlıca karaciğerde üretilir (98). Dolaşıma geçen ve yarılanma süresi yaklaşık 16 saat olan anjiotensinojen, renin ve katepsin G, tonin ve kimaz gibi bazı enzimler tarafından daha küçük bir molekül olan anjiotensin I'e (AT-I) ve ACE tarafından da anjiotensin II'ye (AT-II) dönüştürülmektedir. AT-II, AT1 reseptörü aracılığı ile vazokonstrüksiyon yapar, hücre proliferasyonunu, sodyum ve su tutulmasını artırır ve sempatik sistemi aktive eder.



Şekil-2: Anjotensinojen'den anjotensin I ve II yolu. AT1 reseptör aracılığı ile vasküler hidrostatik ve sıvı homeostazı (54).

Hemodinamik etkilerinin yanında anjiyotensin II büyüme faktörü gibi davranarak proksimal tübüllerde ve renal interstisyel fibroblastlarda TGF- β stimülasyonu yapar (39,84). Renin, büyük bir öncü protein olan preprorenin olarak böbreklerin jukstaglomerüler bölgesindeki düz kas hücrelerinde üretilir; hücrenin kaba endoplazmik retikulumuna taşınır ve 23 aminoasitlik inaktif renin haline dönüştürülür; glikozile edilir ve lizozomal granüllerde depolanır. Proteolitik bir enzim olup anjotensinojen'den anjotensin-I meydana getirir (99). Renal perfüzyon basıncı düştüğünde, böbreklerin sempatik sinir uyarısında ve distal tubulus sıvısında sodyum yoğunluğu düştüğünde prorenin ve renin dolaşıma serbestleşir (54).

Hiperglisemi ile artan doku anjiotensin II düzeyleri, oksidatif stres ürünlerinin oluşumuna ve endotel hasarına neden olur ve bu süreç vazokonstriksiyon, tromboz, inflamasyon, vasküler yeniden yapılanma, TGF- β 1 aracılıklı hücre dışı matriks birikimi ile sonuçlanır (100). Deneysel diyabetik çalışmalarda anjiotensin II'nin tetiklediği bir dizi hemodinamik anormallik bulunmuş ve renal hasarı önlemede RAAS inhibisyonunun önemi üzerinde durulmuştur. DM'de glomerül ve interstisyumda lokal RAAS'ın aktivasyonunun arttığı ve RAAS'ı baskılayıcı ilaçların DNP gelişimini yavaşlattığı bildirilmektedir (101,102).

2.6.2.6 Endotelin (ET)

Endotelin (ET), 21 aminoasit içeren güçlü vazokonstriktör özelliği olan bir peptiddir; 3 izoformu vardır. En etkili vazokonstriktör olanı ET-1'dir ve vasküler endotel hücreleri tarafından üretilir (103). Kronik nefropatide iç ortamın glukoz yoğunluğu arttıkça, ET sentezi hızlanmakta ve ET-1 reseptörlerine duyarlılık artmaktadır (104,105). Böbrek hücreleri tarafından aşırı üretilen ET-1, kortikal ve iç medüller bölgelere ait perfüzyon azalmasına sebep olarak ve kapiller dışı matriks birikimini hızlandırarak böbrek hasarı meydana getirir (106,107).

2.6.2.7 Nitrik Oksit (NO)

Endotel hücreleri ve çok çeşitli dokular tarafından salgılanır. Pek çok doku NO sentaz (NOS) enziminin kendine özgü izoformlarını içermektedir. Enzim arginin molekülünün guanidino nitrogen parçasını oksitleyerek bu aminoasidi sitrullin ve NO'ya çevirmektedir (108). NO damar tonusunu normal düzeyde tutarak ateroskleroz oluşum hızını azaltmaktadır. Vasküler düz kasları gevşeten en etkili, endotel-türevli molekül olduğu ve anjiotensin II gibi pressör peptidlerin etkisini antagonize ettiği bilinmektedir (54,109). Diyabet gibi oksidatif stres altındaki hastalarda NO'nun yokluğunun veya NO'nun toksik radikallere dönüşümünün kardiyovasüler hastalığın oluşumuna ve gelişimine yardımcı olabileceği kabul edilmektedir (54).

2.6.3 Hiperglisemi ve metabolik değişiklikler

Kan şekeri kontrolünün diyabetin kronik komplikasyonları üzerine etkisi ile ilgili iki büyük çok merkezli çalışmada (DCCT ve UKPDS), iyi kan şekeri kontrolünün böbrek hastalığının ilerlemesini ve yavaşlattığı gösterilmiştir (25-26). Bunu destekleyen bulgu olarak diyabetik lezyonları olan böbreğin non-diyabetik alıcıya transplantasyonu sonrası lezyonların gerilediğı gösterilmiştir (110,111). Hiperglisemi ile yapımı artan radikal oksijen ürünlerinin bazı metabolik yolların aktivasyonu ve karşılıklı etkileşiminde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (112). Hipergliseminin etkili olduğu metabolik yollar aşağıda sunulmaktadır.

2.6.3.1 Hipergliseminin direkt etkisi

Glukoz, hücrelere doğrudan toksik etkide bulunur. Glukozun direkt toksik etkileri arasında hücre çoğalması, hücre dışı matriks birikimine neden olan kollajen, fibronektin, laminin, transforming growth faktör beta (TGF-β) sentez artışı ve mezangial hücrelerde azalmış heparan sülfat sentezine bağlı proteinüri bulunmaktadır (113).

2.6.3.2 Non enzimatik glikozillenme ve ileri glikolizasyon son ürünleri (AGEs):

Kronik hiperglisemi aminoasitlerin non-enzimatik glikasyonuna neden olabilir. Önce glukoz non-enzimatik olarak amino guruplarına bağlanır ve Schiff bazları oluşur. Daha sonra daha stabil ancak hala reversibl olan Amadori ürünlerine dönüşür (114). Son 2-3 aydaki glisemik kontrol hakkında bilgi veren hemoglobin A1c (HbA1c), bir Amadori cisimidir. Amadori cisimleri hipergliseminin düzeyine bağlı olarak geri dönüşümsüz AGEs (pentosidine, pyralline, karboksimetil-lisin)'e dönüşürler (115).

AGE'ler hücrel proteinlerle direk temasın yanında vasküler hücre biyolojisinde değişikliklere neden olabilecek intrasellüler sinyalizasyonda da anormalliğe neden olur. AGE'lere spesifik reseptörler (RAGE-receptor for AGE) retina, periferel sinirler, damarlar gibi diyabetik komplikasyonlara açık dokularda bulunmaktadır. Böbreklerde AGE'lerin bağlandığı reseptörler mezengiyal ve proksimal tübül hücresi kültürlerinde gösterilmiştir (35). Artmış

AGE oluşumu, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (116). AGE bileşiklerinin hücre hipertrofisi, nitrik oksit sentezinin inhibisyonu, ekstrasellüler matriks sentezi gibi birçok kimyasal ve biyolojik etkileri vardır. Deneysel modellerde AGE oluşumunu inhibe eden aminoguanidin uygulaması ve AGE cross-link'lerini parçalayan fenaciltiazolium bromid kullanımı ile teorik olarak AGE aracılı doku hasarının geriletilmesi mümkün olup halen klinik çalışmalar sürmektedir (117).

2.6.3.3 Polyol yolu aktivasyonu

Polyol aktivasyonu sonucu glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole ve sorbitol de sorbitol dehidrojenaz enzimi ile fruktoza dönüşmektedir. Hücre içi glukoz artışı ile aktive olan bu yolağın çeşitli etkileri bulunmaktadır. Birincisi, glukozun sorbitole dönüşümü glutatyon rejenerasyonu için önemli bir substrat olan NADPH kullanımını gerektirir. Bu nedenle hücrelerdeki NADPH ve glutatyon azalmakta ve oksidatif stres artmaktadır. İkincisi, bu reaksiyonlar süresinde AGEs prekürsörleri olan 3-deoksiglukan gibi ara ürünler oluşmaktadır (118,119)

2.6.3.4 Protein kinaz C aktivasyonu

Protein kinaz C, sitokinler ve hormonların uyarılması için gerekli intrasellüler sinyal iletim sisteminde görevli kinaz ailesine ait bir enzimdir (35). Hiperglisemide aktive olarak böbrek hücrelerinde fibronektin, tip IV kollajen, TGF β -1 sentezini artırır (120). TGF- β 1 aktivasyonunun glomerüloskleroza neden olan mezangial hücrelerin ekstrasellüler matriks yapımını artırdığı bilinmektedir (121,122). Ayrıca protein kinaz C aktivasyonu, podositlerde permeabilite artırıcı faktör olan Vascular endothelial growth factor (VEGF) sentezini arttırarak glomerüler geçirgenlik artışına neden olmaktadır (123,124).

2.6.3.5 Heksozamin yolu

Glikoliz esnasında heksokinaz, glukozu glukoz-6-fosfat'a çevirir. Glukoz-6-fosfat ise fruktoz-6-fosfat'a çevrilir. Fruktoz-6-fosfat, glutamin fruktoz-6-fosfat amidotransferaz (GFAT) aracılığıyla glikozamin-6-fosfat'a

dönüştürülür. Glukoz ile bu enzimin aşırı ekspresyonu protein kinaz C aktivasyonuna ve TGF- β 1 ekspresyonuna yol açar (35).

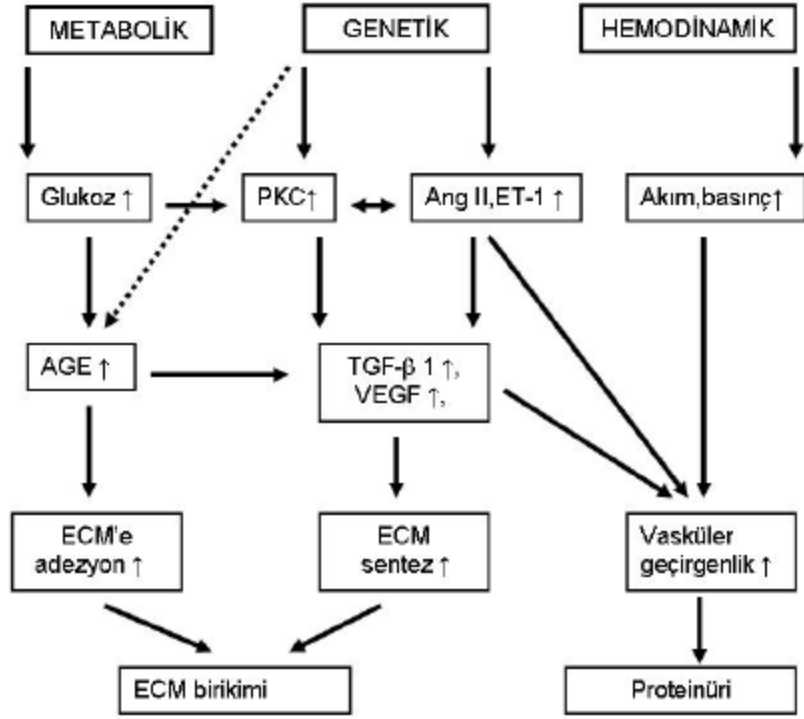
2.6.3.6 Sitokinler ve Büyüme Faktörleri

DNP gelişiminde, büyüme faktörlerinin uygunsuz sentezi merkezi rol oynamaktadır (125). TGF- β 1, DNP'deki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin oluşmasındaki direkt etkilerinin yanı sıra indirekt etkileri ile birden çok fonksiyona sahip bir sitokindir (126). TGF- β uyarılmasıyla, erken evrelerde glomerüler hipertrofiye, kronik fazda ise mezengiyal matriks birikimine neden olur(127). VEGF (Vascular endothelial growth factor), anjiogenesis ve mikrovasküler geçirgenliği arttıran güçlü bir sitokindir. VEGF artışı ile hiperfiltrasyon, proteinüri ve glomerüler hipertrofi ilişkili bulunmuştur (128). Ayrıca, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-18 (IL-18) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α)'nın da diyabetik nefropati gelişiminde önemli rolü olan sitokinler oldukları gösterilmiştir (129).

2.6.3.7 Oksidatif Stres

Hücre hasarına yol açan reaktif oksijen ürünleri (ROS) ile hasarı önleyici antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulmasının, diyabet ve komplikasyonlarının oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (130). Hiperglisemi ile artan ROS; hücre zarı lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, renal vazokonstriksiyonu ve DNA hasarı meydana getirirler (38,39). Lipid peroksidasyonu ile oluşan prostaglandinler, renal vazokonstriksiyon ve nefronda hemodinamik değişikliğe yol açmaktadır (131).

Glukoza benzer şekilde artmış yağ asitleri de, mezangial ve endotelial hücrelerde NADPH oksidazı aktive ederek ROS üretimini artırmaktadır. Hiperlipidemi ile okside LDL'nin artışı da ROS yapımını uyararak ateroskleroz oluşumunu hızlandırmaktadır (132) .



Şekil-3: Diyabetik nefropatinin patogenezi. **PKC:** Protein kinaz C, **Ang II:** Anjiotensin II, **ET-1:** Endotelin, **AGE:** Advanced glycation end products (İleri glikozilasyon son ürünleri), **ECM:** Extracellular matrix (Ekstrasellüler Matiks), **TGF-β1:** Transforming growth factor beta 1, **VEGF:** Vascular endothelial growth factor. (133).

2.7 Korunma ve tedavi

2.7.1 Diyabetik nefropatiden korunma

Diyabetik nefropatiden korunmanın yolları hastalığın oluşumunda ve ilerleyişinde rolü bulunan faktörleri diyabetik hastada ortadan kaldırmak veya bu etkilerini hafifletmekten geçer (54). Bu faktörler, sürekli yüksek ve/veya düzensiz hiperglisemi, tedavisine özen gösterilmeyen hipertansiyon, kan tablosunda nefropatiye gidişi hızlandırdığı düşünülen biyokimyasal (dislipidemi ve elektrolit değişiklikleri) ve hematolojik (anemi) değişkenler, yaşam tarzı (yorucu işlerde çalışmak, düzenli istirahat edememek), ateroskleroz ve alışkanlıklar (sigara, aşırı hayvansal protein ve tuz tüketimi)'dir (54).

Diyet

Yüksek proteinli diyet, özellikle kırmızı et tüketimi ile oksidatif stres sürecini arttıran ve hızlandıran besinler (kızartılmış kırmızı etler ve sebzeler) kısıtlanmalı yada hiç önerilmemelidir (54). Oudenrijn Hastanesi İç Hastalıkları Departmanı'nda (Utrecht, Hollanda) Schaap ve arkadaşları (134), izokalorik olmak koşulu ve dörder hafta süre ile günlük protein içeriği düşük (30-40 gram) diyetin kronik glomerülonefritli, diyabetik nefropatili ve erişkin polikistik böbrek hastalığı bulunan, tübülointerstisyel nefritli ve nefrosklerozlu hastalarda, yüksek (80-90 gram) protein diyetine kıyasla GFR ve efektif renal plazma akımında artışlar saptadıklarını bildirmişlerdir.

Yüksek proteinli diyetlerin nitrik oksit (NO) artışı yaparak glomerüler hiperfiltrasyona yol açtığı Tolins ve arkadaşları (135) tarafından hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Genellikle önerilen günlük 0,8 g/kg/gün protein alınmasıdır (136-138). Günlük yağ tüketiminin azaltılması ve besinlerin doymamış yağ asitleri içeriği yüksek olanlarının tercihi de korunmada önemli bir etmendir (54).

Kan basıncı kontrolü

Mikroalbumürinin yeni başladığı erken evrelerde arter basıncının kontrol altında tutulması böbrek hasarında duraklama ve hatta gerileme meydana getirebilmektedir (139,140). Gerek sistolik gerekse diyastolik hipertansiyon nefropati progresyonunu arttırır. UKPDS'de (United Kingdom Prospective Study) 6 yıllık izlem sonrasında sıkı kan basıncı kontrolünün mikroalbumüri riskini %29, makroalbumüri riskini ise %39 oranında azalttığı gösterilmiştir (111,141).

ACE inhibitörlerinin renal koruyucu ve antiproteinürik etkileri efferet arteriyelleri genişleterek glomerül kapiller basıncı azaltması sayesinde olur. Ayrıca bu hemodinamik etkilerinden bağımsız olarak; glomerül boyutlarını ve glomerül geçirgenliğini etkileyerek; poliyonik heparan sülfatı arttırıp glomerül membranının negatif elektrik yükünü yükselterek de glomerül fonksiyonunu etkilediği gösterilmiştir. Bu bulgular normotansif normoalbuminürik hastalarda da ACE inhibitörleri kullanımının önerilmesine yol açmıştır (30).

2.7.2 Diyabetik nefropati erken dönem tedavisi

Diyabetik nefropati yeterli tedavi edilmezse GFR'de yılda 7-14 ml/dk azalma beklenir (30).

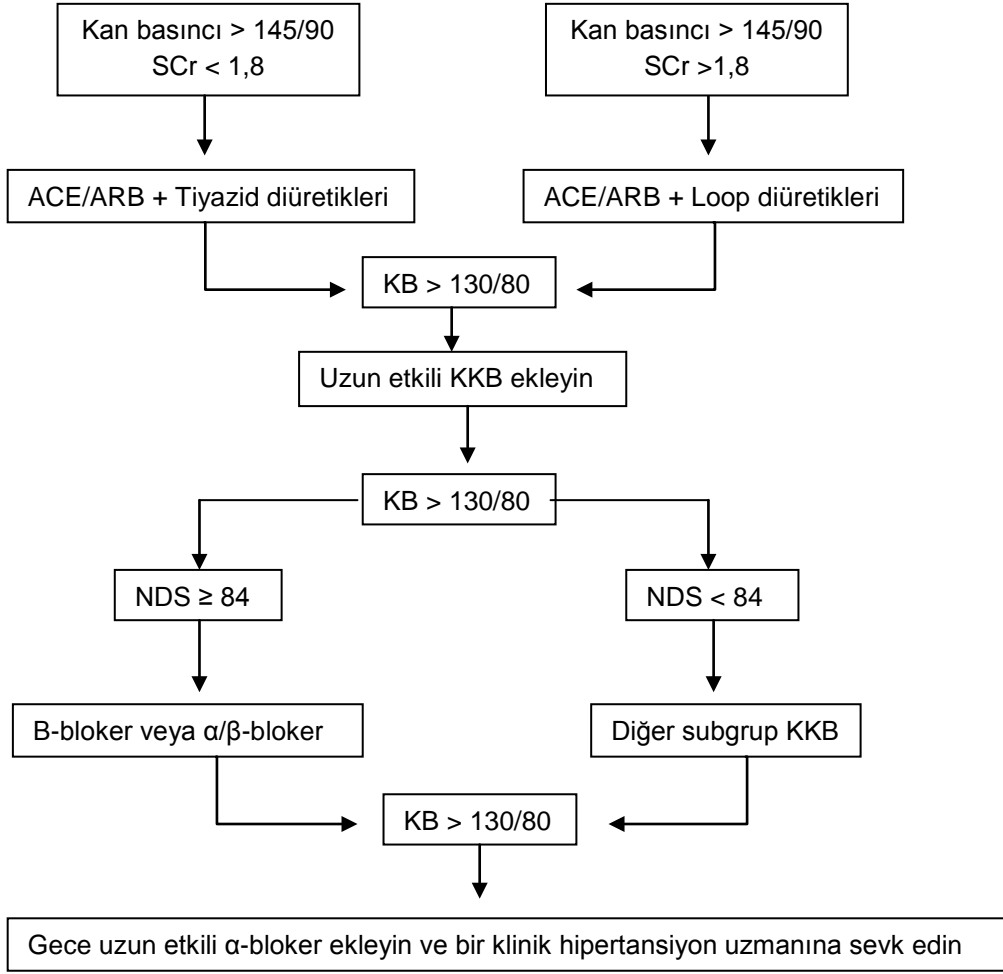
Glisemi kontrolü

Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda iyi glisemik kontrol mikroalbüminüri gelişme riskini azaltmaktadır. İntensif glisemik kontrol ile mikroalbüminüri gelişiminde elde edilen gerileme tip 1 diyabetlilerde yapılan DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında %25 iken, tip 2 diyabetlilerde yapılan UKPDS (United Kingdom Prospective Study) çalışmasında ise %34 bulunmuştur (111,141).

Hipertansiyon

Diyabet tedavisinde ideal bir antihipertansif tedavi ajanının metabolik açıdan karbonhidrat metabolizmasına zarar vermemesi, insülin sekresyonu, insülinin etkisini, karaciğer glikoz üretimini değiştirmemesi ve ve kontr-regüler hormon davranışlarını inhibe etmemesi, hipoglisemiye neden olmaması veya hipoglisemi belirtilerini maskeleyememesi, dislipidemiye şiddetlendirmemesi, ortostatik hipotansiyona yol açmaması, koroner veya periferik vasküler hastalığı alevlendirmemesi ve böylece böbreği koruması beklenmelidir (122).

Diyabetik hastalarda kan basıncı kontrolünde genel hedef $\leq 130/80$ mmHg, proteinüri eşlik ediyorsa $\leq 125/75$ mmHg olmalıdır (142). ACE inhibitörleri sistemik kan basıncı regülasyonu yanı sıra doğrudan glomerül içi basıncı azaltıcı etkisi nedeniyle hipertansif hatta normotansif diyabetlilerde kullanılmış ve diyabetik nefropati üzerinde olumlu etkileri bildirilmiştir (143). IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) ve RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus with Angiotensin II Antagonist Losartan) çalışmaları anjiyotensin reseptör blokerleri ajanlarının da hem nefropatinin progresyonunu azalttıkları, hem de kardiyovasküler mortalite hızlarını da azaltabileceklerini ortaya koymuşlardır (101,144). Yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamayan hastalarda non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılması önerilmektedir. Bu ajanların da proteinüriyi azaltarak nefropati ilerlemesini önleyebilecekleri öne sürülmektedir (145).



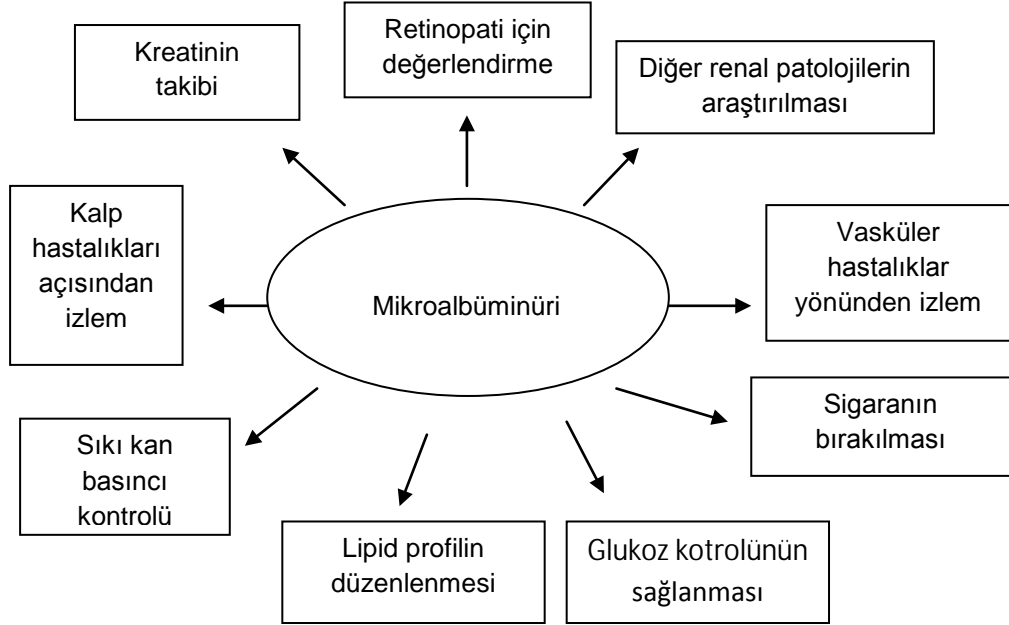
Şekil-4: DNP olan hastalarda HT tedavi algoritmi (146)

Dislipidemi

Nefropatisi olan diyabetik hastaların aterosklerotik komplikasyonlara eğilimli ve sıklıkla yüksek düzeyde aterojenik plazma lipid profiline sahip oldukları iyi bilinmektedir. Bu hastaların lipid düzeyleri izlenmeli ve hedef düzeylerde tutulmalıdır (30).

Diyabette renal fonksiyolar bozulmaya başladığında LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliseridler artarken, HDL-kolesterol azalmaya başlar. Dislipideminin olduğu diyabetik nefropatili vakalarda hedef değerler LDL-kolesterol için 100 mg/dl'nin ve trigliserid için 150 mg/dl'nin altı, HDL-kolesterol için ise 45 mg/dl'nin üzeridir (54). Statinlerin diyabetik nefropatideki olumlu etkilerinin LDL-kolesterolü düşürücü, endotel disfonksiyonunu

iyileştirici ve LDL oksidasyonunu azaltıcı mekanizmalar üzerinden olduğu düşünülmektedir (147).



Şekil-5: Mikroalbuminüri saptanan hastanın rutin izlemi (146).

2.7.3 Son dönem böbrek yetmezliği tedavisi

Renal replasman tedavisi başlığı altında toplanmaktadır;

a-Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD)

b-Aralıklı Periton Diyalizi (APD)

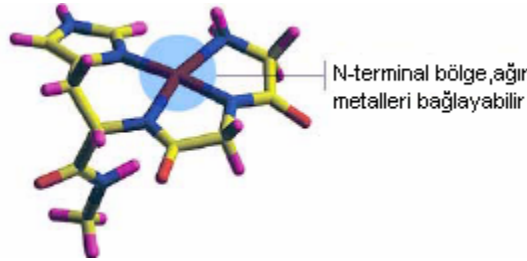
c-Hemodiyaliz (HD)

d-Renal transplantasyon

3. İskemi Modifiye Albumin (İMA)

İnsan serum albümini kanda en fazla bulunan proteindir ve serum albümin konsantrasyonu 3.5-5.3 g/dL dir. Karaciğerde sentezlenir ve plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur. 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelen insan serum albümini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmiştir (148).

Plazma onkotik basıncının ayarlanmasında önemli olan albümin, kan pH'sının ayarlanmasında da tampon görevi görür. Aminoasit deposu gibi görev yaparak karaciğerin protein sentezi aktivitesini destekler. Tiroksin, bilirubin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi birçok ilacın, kalsiyum, magnezyum, hemin gibi metabolizma için önemli ya da toksik olan organik veya inorganik bir çok maddenin taşınmasında görev alır (149). Albumin, sadece insanlarda bulunan amino grup terminaline sahiptir. Birçok çalışmada primer olarak kobalt, bakır ve nikel gibi metallerin bu amino terminali tarafından doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (150).

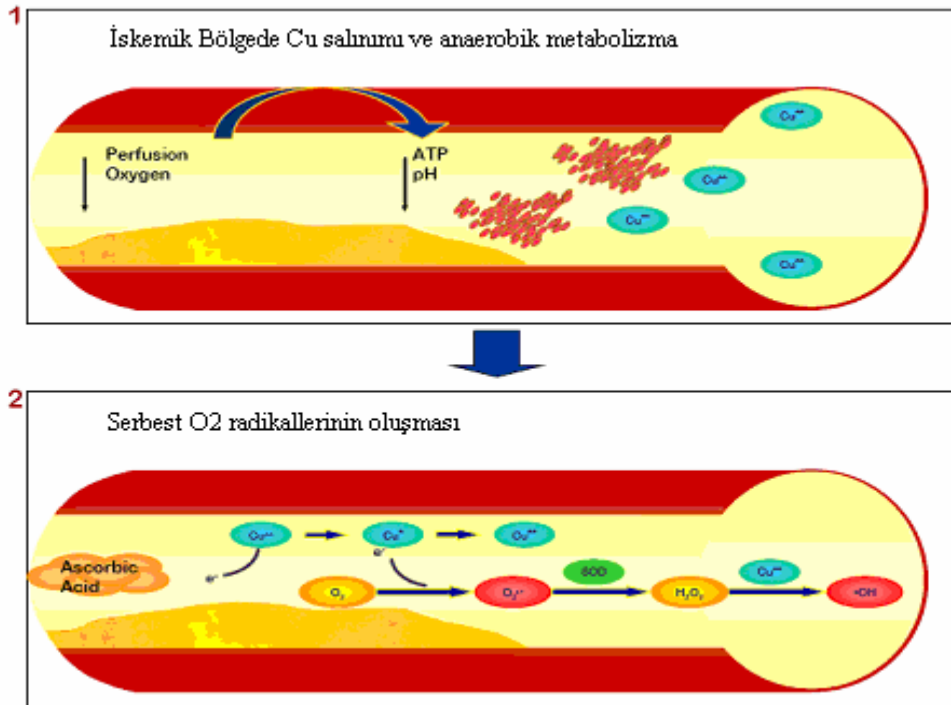


Şekil-6: Normal insan serum albüminin biyokimyasal yapısı (151)

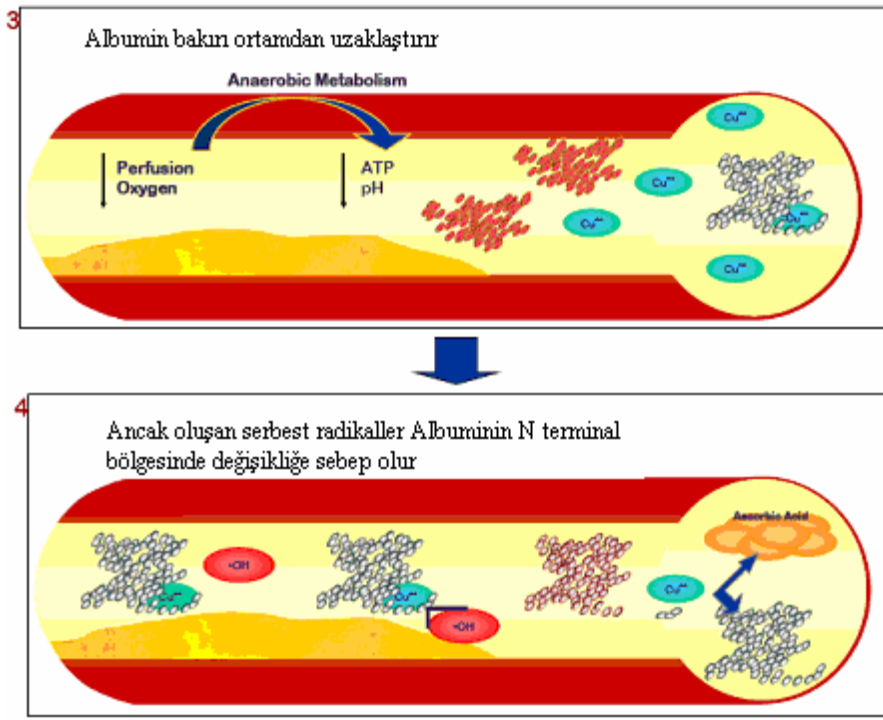
Vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra intrasellüler ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler bağlandıkları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınarak serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir (150). Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri sonucunda reaktif oksijen zararlı ürünleri meydana gelir. Dolaşımda bulunan askorbik asit gibi indirgeyici maddelerin varlığında Cu^{2+} bir elektron alarak Cu^{+} 'ya indirgenir. Oluşan indirgenmiş bakırlar ortamdaki oksijenlerin süperoksit radikallerine dönüşmesine neden olur. Süperoksit dismutaz enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve süperoksitleri hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normalde bu oluşan H_2O_2 ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında süperoksit/ metal/ H_2O_2 arasında meydana gelen fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve

potansiyel olarak zararlı serbest OH radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (152).

İskemi sırasında henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda bu serbest oksijen radikalleri bulunur. İskemi durumunda serbest radikallerin etkisi ile N-terminal bölgesi bir takım biyokimyasal değişimlere uğramaktadır. İskemi modifiye albümin (İMA) oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin (H_2O_2 , OH^- , O_2^-) oluşması gereklidir. İMA oluşmasında daha çok OH^- (Hidroksil) serbest radikalinin etkisi olduğu tahmin edilmektedir (153). Normal insan serum albümininde hidroksil radikalinin etkisiyle N Terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelir ve yeni oluşan molekül iskemik modifiye albümin (İMA) olarak isimlendirilir (154). N terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış İMA'nın normal insan serum albümininin aksine serbest metalleri bağlama kapasitesi çok düşüktür (155).



Şekil-7: Serbest radikal oluşumu (156)



Şekil-8: İskemi Modifiye Albümin oluşumu (156)

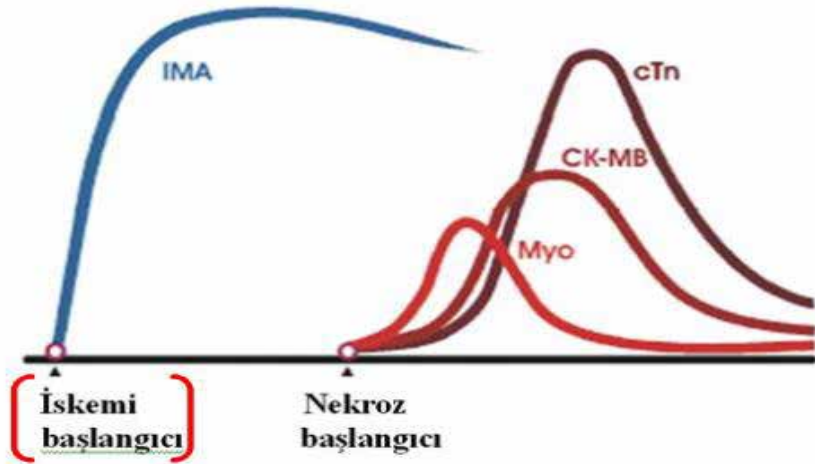
İskemi modifiye albümin, ilk olarak 1990 yılında David Bar ve Bhagavan tarafından hipoksik kalp dokusunun değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalarda dolaşımdaki albüminin değişiminin gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır. İMA gösterilmesi myokard iskemisi sırasında insan serum albümininin N terminal bölgesinin kobalta bağlanması azalması olduğunu tespitine dayanmaktadır (154,157,158). David Bar ve ark.'nın 2001 yılında yaptıkları çalışmada PTCA ile geçici iskemiy meydana gelen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, girişimsel olarak tekrar kan akımı sağlandığında yaklaşık 6 saatte bazal değerlerine indiği gösterilmiştir (159).

Koroner iskemiy sırasında albuminin İMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamışsa da David Bar ve ark.'nın yaptığı iki çalışmayla bu modifikasyonun albüminin N terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-Lys dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir. İskemi veya reperfüzyon esnasındaki serbest radikallerin oluşması, asidoz, sodyum-

kalsiyum pompasının bozulması gibi hücresel değişimler N terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlar olarak suçlanmıştır. (154,160).

Kardiyak biyokimyasal markerler olan CK-MB, troponin veya miyoglobin daha çok hücresel nekroz göstergeleridir, fakat miyokardial iskemi göstergesi değillerdir. İskemi modifiye albümin son yıllarda kardiyak iskemi belirteci olarak değerlendirilen ve sürekli üzerinde araştırmalar yapılan protein yapıda bir moleküldür ve İMA akut koroner sendromlarda miyokardiyal iskemi tanısında acil servislerde kullanılabileceği konusunda Food and Drug Administration (FDA) lisansı almıştır. (155,161)

İMA son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve infeksiyonlarda da serumda yükselmektedir (162).



Şekil-9: Kardiyak belirteçlerin zamansal değişimi (161).

Albümin-Kobalt bağlanma testi (ACB)

Albümin-kobalt bağlanma testi invitro ortamda yapılır. Alınan serum örneğine kobalt eklenir. Eklenen kobalt normal albümine ve daha az olmak üzere İMA'ya N terminal amino bölgesinden bağlanır. Serumdaki bağlanamayan İMA spektrofotometrik yöntemle ölçülür. Bu ölçümü yapabilmek için serbest kobaltla reaksiyona giren ve renk değişikliğine yol açan Dithiothretiol (DTT) isimli protein ortama eklenir. DTT albümine bağlanmış kobaltla reaksiyona giremez. Ortamdaki bağlanamayan serbest

kobalt miktarı İMA değerini yansıtır (159). Alınan kan örneği en çok iki saat içinde santrifüj edilip -20 ile -70 santigrat derecede saklanmalıdır. Bekletilen serum örnekleri uygun şekilde saklandığı sürece farklı sonuçlara neden olmaz. Ayrıca çok fazla tekrar edilmediği sürece yeniden dondurulmaya uygundur ve herhangi bir bozulma meydana gelmez (163).

Literatürde, diyabetik nefropatili hasta grubunda İMA ile ilgili yapılmış bir çalışma tespit edilmemiştir. Çalışmamızda, oksidatif stresle yakından ilişkili olduğu bilinen diyabetik nefropatili hastalarda renal fonksiyonlar ile İMA düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi etik kurul komisyonundan 25 Ocak 2011 tarihinde 2011-3/39 karar numarası ile etik kurul onayı alan çalışmaya UÜTF Nefroloji Bilim Dalı (BD) polikliniğine başvuran evre 3-4 diyabetik nefropatili 46 hasta ve Endokrinoloji ve Metabolizma BD ile Genel Dahiliye BD polikliniklerine başvuran, normoalbuminürik 48 diyabetik hasta dahil edildi.

Hastalar 0. ve 4-6. aylar arasında olmak üzere iki kez değerlendirildi. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra onamları alınarak serum örnekleri alındı. Hasta ve gönüllülerin klinik ve ek laboratuvar bilgilerine hastane arşiv sisteminden ulaşılarak kaydedildi. Mikroalbuminüri araştırılması için, sabah spot idrar örneklerinde albümin/kreatinin oranı değerlerine ulaşıldı. İdrar toplama zorluğu düşünülerek 24 saat idrar toplama yöntemi kullanılmadı. Sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak UÜTF personel ve yakınları ile UÜTF genel dahiliye polikliniğine genel sağlık kontrolü için başvurmuş ve herhangi bir sağlık sorunu saptanmamış 46 gönüllü alındı.

Son 1 ayda geçirilmiş kardiyovasküler olay, vitamin ve antioksidan kullanımı, malignite öyküsü, akut ya da kronik enfeksiyonu, karaciğer yetmezliği, son dönem böbrek hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma hastaları ve sağlıklı gönüllülere ait serum örneklerinden UÜTF Biyokimya ABD'da ve UÜTF Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Merkez Laboratuvarında Albümin kobalt bağlama testi (ACB) yöntemi ile İMA düzeyleri ve albümin çalışıldı. Glomerüler filtrasyon değeri (GFR) MDRD formülü ile hesaplandı.

DNP'li hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaşını doldurmuş olmak
- Diyabet komplikasyonlarının taranması esnasında evre 3-4 diyabetik nefropati saptanmış hastalar
- Çalışmaya katılmak için onay vermiş olan hastalar

DNP saptanmamış hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaşını doldurmuş olmak
- Diyabet komplikasyonlarının taranması esnasında normoalbuminüri saptanmış hastalar
- Çalışmaya katılmak için onay vermiş olan hastalar

Sağlıklı gönüllü kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaşını doldurmuş olmak
- Herhangi bir böbrek hastalığı öyküsü olmayan kişiler
- Daha önceki tetkiklerinde proteinüri, üre ve kreatinin yüksekliği tespit edilmeyen kişiler
- Kronik hastalık öyküsü olmayan kişiler
- Çalışmaya katılmak için onay vermiş olan hastalar

Yöntem

Hasta ve kontrol gruplarından alınan venöz kanlar 4 C'de 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar tüplere konularak analiz gününe kadar derin dondurucuda -80 C'de muhafaza edildi. İMA düzeylerinin ölçümlerinde, Sigma ve Merck marka analitik saflıkta kimyasal maddeler, spektrofotometre (Shimadzu U.V. Visible 1601), hassas tartı (OHAUS analytical plus), santrifüj (Sanyo Mistral 2000 R ve Hettich Rotofix 32), Karıştırıcı (vorteks) (Elektro-mag SPEED M16), değişik ölçülerde otomatik pipetler (Eppendorf), cam pipetler, balon jojeler, mezür, polistren tüpler ve beherler kullanıldı. Analiz aşamasında günde 70 örnek çalışıldı. Çalışmalarda kullanılan çözeltiler tridistile su ile hazırlandı. Dayanıklılık süresi sınırlı olan çözeltiler her çalışmadan önce taze olarak hazırlandı. Çalışmalarda kullanılan tüm cam malzemeler deiyonize su ile yıkandıktan

sonra 1 gün boyunca % 20'lik HNO₃ içerisinde bekletildi ve sonrasında tekrar deiyonize su ile yıkanarak tekrar kullanıldı. Albumin düzeyi ise ARCHITECT c16000 (Abbott) otoanalizör cihazında Bromcresol Green (BCG) metodu ile spektrofotometrik olarak ölçüldü.

İskemi Modifiye Albumin (İMA) tayini

İMA tayininde Bar-Or ve ark. (71) tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı. Albümin kobalt bağlama testi (ACB) olarak adlandırılan test; albüminde iskemiye bağlı oluşan yapısal değişikliğin dışarıdan kobalt eklenmesi ve bağlanmamış kobaltların spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Yöntemin prensibi ise kısaca şöyledir: İMA konsantrasyonu serum örneğine bilinen bir miktarda kobalt eklenmesi ve bağlanmamış kobalt iyonlarının ditiyotritol (DTT) kullanılarak 470 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlenir (162). İMA konsantrasyonları standart olmadığından absorbans birisi (ABSU) cinsinden verildi.

Reaktifler:

1. Kobalt klorür (1g/L)
2. Ditiyotritol (DTT) (1,5 g/L)
3. % 0,9 NaCl çözeltisi

Yapılışı:

Kör Tüpü Örnek Tüpü

Kobalt klorür 50 µL 50 µL

Örnek 200 µL 200 µL

Vorteksle karıştırıldı, 10 dk oda sıcaklığında inkübe edildi

DTT - 50 µL

Vorteksle karıştırıldı, 10 dk oda sıcaklığında inkübe edildi

% 0,9 NaCl 1000 µL 1000 µL

470 nm'de her örnek için hem numune görünümün hem de numelerin absorbansları ölçülüp, aradaki fark o örneğe ait İMA değeri olarak verildi. Ayrıca albümin düzeyi ile İMA arasında negatif korelasyon olduğu için albümine göre İMA değerlerinde düzeltme yapılması önerilmektedir. Bu bağlamda Lippi ve ark. (83) örneği formülü kullanılarak örneklerde düzeltilmiş İMA değerleri tespit edildi (164).

$$\text{Düzeltilmiş İMA (Albumin adjusted IMA)} = \frac{(\text{Örnek İMA}) \times (\text{Örnek albümin})}{\text{Grubun median albumin}}$$

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli veriler medyan (minimum-maksimum değer) olarak; kesikli veriler frekans ve yüzde olarak sunuldu. 3 grup arasındaki karşılaştırma Kruskal-Wallis testi ile, ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. 0. ve 4-6. aylar için tekrarlı ölçümlerin grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon işaret sıra testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümlerin analizinde ölçümlerin ilk ölçüme göre yüzde değişimleri hesaplanarak karşılaştırmalar gerçekleştirildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman's korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların genel özellikleri

Çalışmamızda hastalar üç grupta değerlendirildi. Grup 1'e; evre 3-4 diyabetik nefropatili 46 hasta, Grup 2'ye; normoalbuminürik ve diyabetik 48 hasta, Grup 3'e de sağlıklı gönüllü 46 olgu dahil edildi.

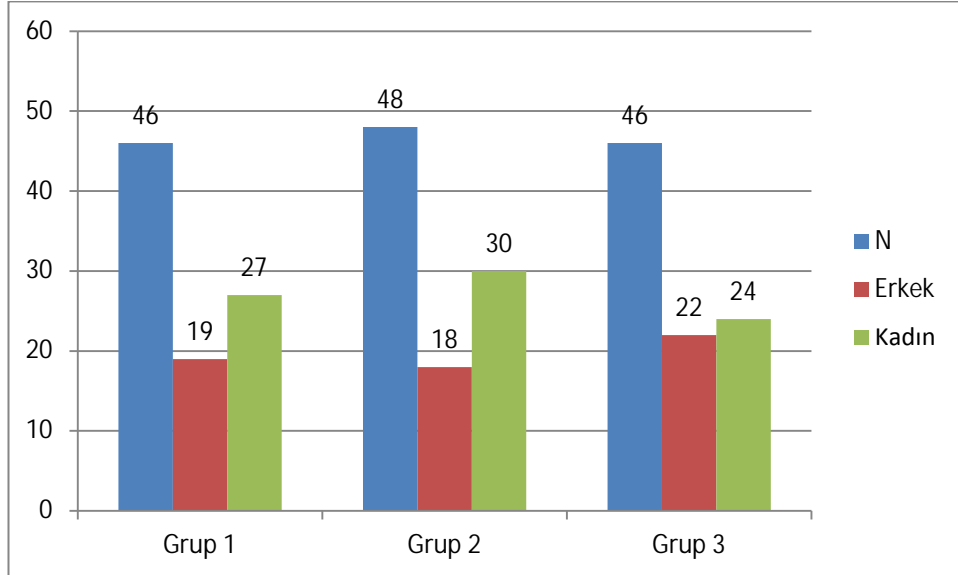
Cinsiyet dağılımı

Grup 1; Erkek:19 (%41,3), Kadın:27 (%58,7)

Grup 2; Erkek:18 (%37,5), Kadın:30 (%62,5)

Grup 3; Erkek:22 (%47,8), Kadın:24 (%52,2)

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil-10: Grupların sayı ve cinsiyet dağılımı

Yaş dağılımı

Grup 1; median yaş ortalaması 57 (21-72)

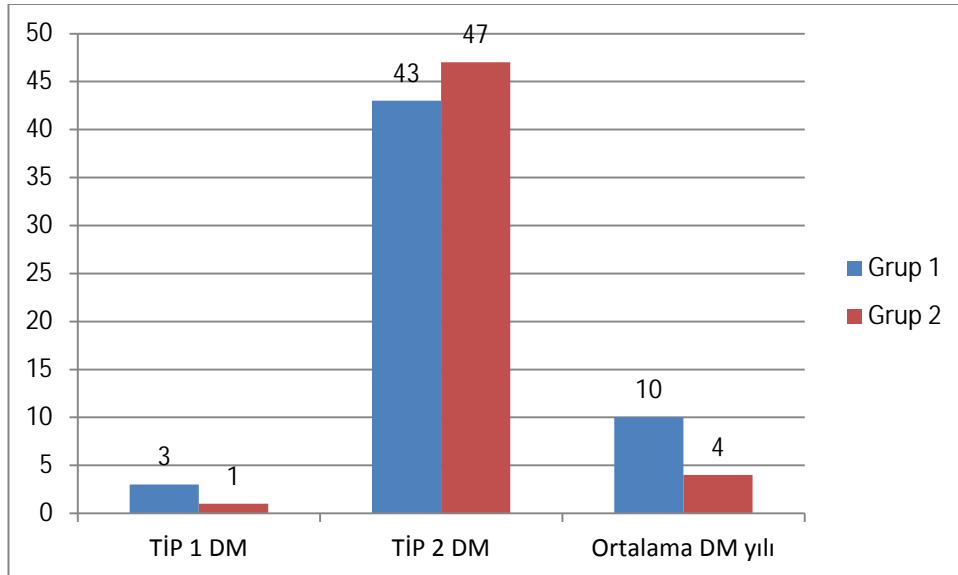
Grup 2; median yaş ortalaması 56 (24-75)

Grup 3; median yaş ortalaması 31 (21-73)

Grup 3'ün median yaş ortalamasının grup 1 ve grup 2'ye göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Grup 1 ile grup 2 arasında ise yaş bakımından anlamlı farklılık saptanmadı.

DM tipi ve süresi

Grup 1'de; 3 (%6,5) tip1 DM ve 43 (%93,5) tip2 DM olan hastanın median diyabet yılı ortalaması:10 (1-32) bulundu. Grup 2'de ise; 1 (%2,1) tip1 DM ve 47 (%97,9) tip2 DM olan hastanın median diyabet yılı ortalaması:4 (1-30) idi. Grup 1'deki olgularda ortalama DM süresinin grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0,007$).



Şekil-11: Gruplar arasında DM tipi ve ortalama DM süresi

HT varlığı ve RAAS blokajı yapan ilaç kullanımı

Tablo-7: Gruplar arasında HT varlığı ve RAAS blokajı yapan ilaç kullanımı

	Grup 1 n=46	Grup 2 n=48	Grup 3 n=46
HT var (n, %)	32 (%69,6)	21 (%43,8)	0
HT yok (n, %)	14 (%30,4)	27 (%56,3)	46 (%100)
RAAS blokajı yok (n, %)	3 (%6,5)	29 (%60,4)	46 (%100)
ACE-İ alan (n, %)	24 (%52,2)	5 (%10,4)	0
ARB alan (n, %)	19 (%41,3)	14 (%29,2)	0

HT:Hipertansiyon, **RAAS:**Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi, **ACE-İ:**Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, **ARB:**Anjiotensin Reseptör Bloker

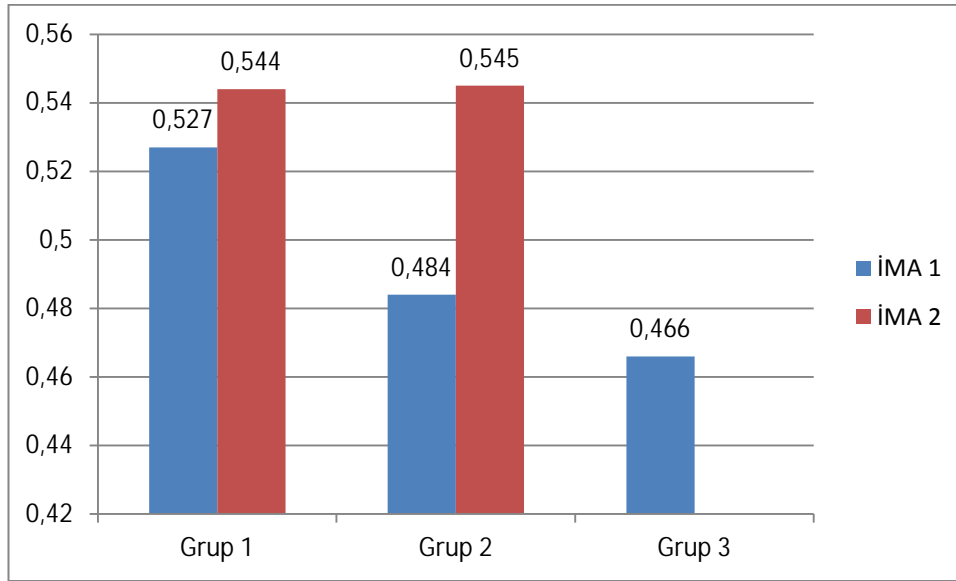
Grup 1’de ACEİ alanlarla (n=24) grup 2’de RAAS bloker almayanlar (n=29) arasında ve grup 1’de ACEİ alanlarla (n=24) grup 2’de ACEİ alanlar (n=5) arasında 0. ve 4-6. Aylarda ortalama İMA değerleri (İMA1 ve İMA2) arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ve grup 2 birlikte değerlendirildiğinde, RAAS bloker alan diyabetiklerle (n=62), RAAS bloker almayan diyabetiklerde (n=32) İMA değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farkın olmadığı görüldü.

3 grup arasında; üre (p=0,002), kreatinin (p=0,007), albümin ve GFR (p<0.05) açısından anlamlı fark bulundu. Grup 1 ile grup 2 arasında; üre, albümin, GFR açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak kreatinin açısından bakıldığında grup 1’de anlamlı fark oluşturacak şekilde yükseklik görüldü (p=0,04). Grup 1 ve 2’de; 0. ve 4-6. ay arasında üre, kreatinin ile GFR değerleri ortalaması farkı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak albümin değerleri ortalaması farkı açısından anlamlı farklılık saptandı (p<0,05).

Tablo-8: Grupların laboratuvar değerleri

	Grup 1 n=46	Grup 2 n=48	Grup 3 n=46
Üre (mg/dL)	32 (13-106)	30 (14-48)	25 (12-46)
Kreatinin (mg/dL)	0,8 (0,6-2,6)	0,7 (0,6-1,3)	0,7 (0,5-1,1)
Albumin (g/dL)	4,2 (2,1-5,0)	4,3 (3,7-4,7)	4,4 (3,9-4,5)
GFR (ml/dk)	91 (19-137)	99 (52-142)	118 (91-148)
İMA 1 (ABSU)	0,527 (0,250-0,850)	0,484 (0,180-0,800)	0,466 (0,230-0,600)
İMA 2 (ABSU)	0,544 (0,110-0,970)	0,545 (0,160-0,890)	-

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, **İMA1:** 0.ay İMA değeri, **İMA2:** 4-6.ay arasındaki ikinci İMA değeri



Şekil-12: Grupların İMA1 ve İMA2 ortalamaları

3 grubun İMA1 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,006$). Grup 1'in İMA1 değerlerinin grup 3'e kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$). Grup 1 ile grup 2 arasında ve Grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Grup 1 ve grup 2'de İMA1 ile İMA2 ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmadı.

Gruplar arasında GFR yüzde değişimi ile İMA yüzde değişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Spot idrar albümin/kreatinin oranına (ACR) göre;

0-29 mg/g Kr arası: **A** ile

30-299 mg/g Kr arası: **B** ile

300-499 mg/g Kr arası: **C** ile

500 ve üzeri mg/g Kr ise: **D** ile kategorize edildi.

Tablo-9: 0.ay ACR kategorilerine göre grupların dağılımı

0.ay ACR	Grup 1	Grup 2	Grup 3
0-29 mg/g Kr	0	48	43
30-299 mg/g Kr	27	0	2
300-499 mg/g Kr	7	0	1
500 ve üzeri mg/g Kr	12	0	0
Toplam	46	48	46

Tablo-10: 4-6.ay ACR kategorilerine göre grupların dağılımı

4-6.ay ACR	Grup 1	Grup 2
0-29 mg/g Kr	3	44
30-299 mg/g Kr	25	4
300-499 mg/g Kr	2	0
500 ve üzeri mg/g Kr	16	0
Toplam	46	48

Gruplar, ACR bakımından 0-29 ile 30 ve üzeri mg/g Kr olmak üzere iki gruba ayrıldığında ACR açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). Bu farkın grup 1'deki ACR ortalamasının yüksekliğinden kaynaklandığı gözlemlendi. Grup 1'de 0.ay ACR kategorileri (ACR1) ile İMA1 arasında ve 4-6.ayda ACR kategorileri (ACR2) ile İMA2 arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Grup 1 ve grup 2'de ACR1 ile ACR2 arasındaki değişim kategorileri bakımından ve İMA2 değerleri ortalaması bakımından anlamlı farklılık yoktu.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes Mellitus, hiperglisemi ile karakterize karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden kronik ve progresif bir metabolizma hastalığıdır. Pankreastan insülin salınımının mutlak ya da göreceli yetersizliği ve/veya insüline periferik dokuların direnci sonucu gelişen bu hastalığın etyopatogenezi ve klinik seyri heterojen özelliktedir (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 170 milyon DM hastası bulunmaktadır. Diyabetiklerin sayısının, 2030 yılına kadar 370 milyona yükseleceği ön görülmektedir (8). Ülkemizde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ve Sağlık Bakanlığı'nın saha işbirliği ile 2010 yılında gerçekleştirilen 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II)'ye göre 1998'de %7 olan erişkin diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı görülmüştür. Bu oran tüm öngörülerin çok üzerinde çıkmıştır. Bu sonuçlar diabetes mellitusun önümüzdeki yıllarda ülkemizde çok daha öncelikli bir sağlık sorunu olacağını ortaya koymaktadır (9).

Diyabet ve diyabete bağlı kronik komplikasyonların görülme hızında yaşanan ciddi artışlar nedeniyle, tüm dünyada, son dönem böbrek yetmezliğine yol açan faktörler arasında diyabet ilk sırada yerleşmiştir. Hipergliseminin hem doğrudan etkisiyle, hem de çeşitli sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin, lokal ve sistemik olarak artışına yol açarak, mikrovasküler komplikasyonları tetiklediği iyi bilinmektedir. DNP gelişmesi, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmanın ötesinde, kardiyovasküler nedenlerle ölüm sıklığında ciddi bir artışı da beraberinde getirmektedir (146). DNP etyopatogenezi halen tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen genetik yatkınlık, hiperglisemi, hemodinamik ve metabolik değişiklikler gibi sorumlu tutulan çeşitli faktörler vardır. Hücre hasarına yol açan reaktif oksijen ürünleri (ROS) ile hasarı önleyici antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulmasının, diyabet ve komplikasyonlarının oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (130).

İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı, membran bozulması gibi nedenler, kobalt, bakır ve nikel gibi ağır metallerin albüminin N-terminalin ucuna bağlanmalarını azaltır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albümine “iskemi modifiye albümin” (İMA) denilmektedir (154). İMA'nın, son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve infeksiyonlarda serumda arttığı gösterilmiştir (162). İMA, son yıllarda kardiyak iskemi belirteci olarak değerlendirilen ve sürekli üzerinde araştırmalar yapılan protein yapıda bir moleküldür. İMA'nın akut koroner sendromlarda miyokardiyal iskemi tanısında acil servislerde kullanılabileceği konusunda Food and Drug Administration (FDA) lisansı alınmıştır (155,161). Çalışmamızda, etyopatogenezinin oksidatif stresle yakından ilişkili olduğu bilinen diyabetik nefropatili hastalarda renal fonksiyonlar ile İMA düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Literatürde İMA ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde pek çok hastalıkla ilişkisinin araştırıldığı görüldü.

Bar ve Bhagavan (155,161) gibi araştırmacılar tarafından 90'lı yılların sonunda miyokard iskemisinin değerlendirilmesi amacıyla albüminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişme prensibine dayanan çalışmalar yapılmıştır. Bu test insan serum albümininin N terminal bölgesinin miyokard iskemisi sırasında kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktaydı. Bizim çalışmamızda da İMA tayininde albümin kobalt bağlama testi (ACB) olarak adlandırılan yöntem kullanıldı.

Yapılan geniş bir çalışmada, göğüs ağrısı ile acil servise gelen hastalarda akut koroner sendromun dışlanması İMA'nın %90 gibi yüksek oranda negatif prediktif değere sahip olduğu ve negatif kardiyak troponinler ve tanısız olmayan EKG'nin üçünün bir arada değerlendirilmesiyle, negatif prediktif değerinin %97,1 oranına kadar yükseldiği saptanmıştır (165). İMA, özellikle kardiyak iskemi durumunda 6-10 dakika içerisinde hızla serumda yükselir. Diğer kardiyak iskemi belirteçlerinden (CK-MB, troponi-I, myoglobin) en önemli farkı henüz nekroz oluşmadan serumda yükselmesi, yani nekroz değil iskemi göstergesi olmasıdır (159).

Bar ve ark.'nın (159) yaptıkları çalışmada anjiyografi ile geçici iskemi meydana getirilen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan anjioplasti ile reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat sonra İMA kan konsantrasyonları iskemi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada koroner vazospazm ile geçici miyokardiyal iskemi oluşturulan hastalar üzerindeki yapılan çalışmada İMA'nın biyokimyasal bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır (166). Sharma ve ark.'nın (167) yaptığı bir çalışmada; son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda miyokardiyal iskemi bulunup bulunmadığını kararlaştırmak için DSE (dobutamin stres ekokardiyografi) ve İMA seviyeleri ölçülmüş ve DSE'si pozitif olan grubun İMA seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İMA, SDBY'li hastalarda miyokardiyal iskeminin doğru işaretleyicisi olarak belirtilmiştir.

Abboud ve ark.'nın (168) yapmış olduğu bir çalışmada iskemik inme ve hemorajik inme hastalarının yer aldığı iki gruptan 3, 6, 12 ve 24. saatlerde İMA seviyeleri ölçülmüştür. İskemik inme olan hastalarda İMA seviyeleri 24 saat süresince artmış fakat hemorajik inme olan hastalarda stabil kalmıştır. Elde edilen sonuçlar sağlıklı gönüllülerin oluşturduğu grupla karşılaştırılınca İMA'nın hasta grubunda daha yüksek olduğu sonucu bulunmuştur. İnmeye bağlı direk gelişen iskemi ve inme sonrası halen perfüzyonun sağlanmaya çalışan pneumbra dokusunun canlılığını sağlama amacıyla salınan mediatörler bağlı ortaya çıkan oksidatif ürünler indirek olarak İMA yüksekliğine sebep olduğu yorumlanmıştır.

Literatürler incelendiğinde pulmoner emboli (PE) tanısında İMA'nın tanısız değeri hakkında iki yayın bulunmaktadır. Türedi ve ark.'nın (169) yaptığı ilk çalışmada, İMA'nın PE tanısını dışlamada alternatif bir belirteç olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada spiral bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile PE tanısı konmuş 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü kişide İMA düzeylerine bakıldığında, PE grubunda İMA seviyeleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İkinci çalışma ise yine Türedi ve ark.'nın (170) yaptığı ve burada D-dimer ile İMA karşılaştırılmıştır. Bu çalışma 139 PE şüpheli hasta ve 59 sağlıklı kontrol grubundan oluşturulmuş, PE

tanısında İMA'nın sensitivitesi %93, spesifitesi %75 olarak not edilmiştir. Aynı çalışmada D-dimer %98.9 oranında sensitif, %62.7 oranında spesifik olarak bulunmuştur. Bu çalışmalar PE'nin dışlanmasında İMA'nın yardımcı olabilecek bir belirteç olduğunu göstermektedir.

Türedi ve ark.'nın (168) 33 karbonmonoksit (CO) zehirlenmeli hasta ile 49 sağlıklı gönüllüyü karşılaştırdıkları çalışmalarında, CO zehirlenmeli hastalarda hem başvuru anında hem de tedavinin üçüncü saatinde kan İMA düzeylerini sağlıklı bireylerden yüksek saptamışlardır. Derin ven trombozu (DVT) ile İMA arasındaki ilişkiyi inceleyen Menteşe ve ark.'nın (171) yaptığı çalışmada, USG ve diğer yöntemlerle kesin tanı konulmuş DVT'li 41 hasta ile 66 gönüllü sağlam bireyde kan İMA düzeylerine bakılmıştır. DVT grubundaki İMA seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek ve DVT'de İMA %80.5 sensitif, %71.2 spesifik bulunmuştur.

Çalışmamızda D-İMA düzeyi, Lippi ve ark.'nın (164) önerdiği formüle göre hesaplanmıştır. Serum albümin düzeylerine göre İMA düzeylerini düzeltmek için önerilen formül: $D-İMA = \frac{\text{Bireyin Serum Albümin Konsantrasyonu}}{\text{Grubun Medyan Albümin Konsantrasyonu}} \times \text{Bireyin İMA düzeyi}$ 'dir. Literatürde D-İMA düzeyi ile serum albümin arasında istatistiksel açıdan anlamlı ters bir korelasyon gözlenmiştir (164). Çalışmamızda grup 1, 2 ve 3'ün albümin ortalaması sırasıyla; 4,2 g/dL, 4,3 g/dL, 4,4 g/dL olarak bulundu. Literatürle uyumlu olarak, en düşük albümin ortalaması en yüksek D-İMA ortalaması olan gruptadır.

290 diyabetik hastadan periferik arter hastalığı olanlar ve olmayanlar ile İMA arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada; periferik arter hastalığı olanlarda İMA anlamlı derecede yüksek bulunmuş. İMA, diyabetik hastalarda periferik arter hastalığı takibinde risk belirlemede yardımcı bir belirteç olarak gösterilmiştir (172). Diyabetik Retinopati (DRP) ile İMA arasındaki ilişkiyi inceleyen diğre bir çalışmada, 70 diyabetik hasta (35 DRP, 35 non-DRP) ile sağlıklı kontrol grubu olarak 36 olgu karşılaştırılmış. En yüksek İMA ortalaması (0,767 ±0,074 ABSU) DRP grubunda bulunmuş ve istatistiksel olarak fark yarattığı saptanmıştır. İMA'nın diyabetik hastalarda DRP gelişme

riski açısından takipte kullanılabilecek bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (173).

Yapılan başka bir çalışmada artmış İMA'nın, son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda miyokardiyal iskeminin erken tanısında kullanılabilecek bir marker olabileceği belirtilmiştir (167).

Piwowar ve ark.'nın (174) yaptıkları çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda İMA düzeyleri değerlendirilmiştir. 76 diyabetik hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubunda İMA düzeyleri çalışmamızda olduğu gibi, spektrofotometrik Co (II)-albümin bağlama testi ile ölçülmüş. Diyabetik hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, İMA düzeyleri diyabetik hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da, DNP'li hastalar grubunda İMA düzeylerinin normoalbüminürik ve diyabetik hastalar grubuna göre daha yüksek çıkması Piwowar ve ark.'nın (174) sonuçlarına benzerdir.

Tip2 DM hasta grubunda İMA ile inflamasyonu değerlendiren çalışmada; tip2 DM'li hastalar (n=80) ile sağlıklı kontrol grubu (n=26) karşılaştırılmış. DM grubunda %17,5 oranında DNP saptanmış. İMA ve hs-CRP düzeyleri tip2 DM grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Tip2 DM grubunda ortalama DM yılı; 11,17 yıl olarak bulunmuş (175). Bizim çalışmamızda da DNP grubunun (grup 1) ortalama DM yılı; 10 yıl olarak bu çalışmaya benzer niteliktedir.

2010 yılında Konya Selçuk Üniversitesi'nde, diyabetik ve non-diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastalarda İMA düzeylerini inceleyen çalışmada; miyokardiyal iskeminin belirteci olarak bakılan İMA ve D-İMA düzeylerinin, diyabetik kronik böbrek yetmezlikli grupta non-diyabetik kronik böbrek yetmezlikli gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüş (176). İMA düzeylerinin diyabetik grupta daha yüksek olması diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastaların hem aterosklerotik risk faktörleri hem de oksidatif stres açısından non-diyabetik gruba göre daha fazla risk altında olduğunu düşündürmüştür.

2012 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi'nde, primer glomerülonefritlerde, oksidatif stresin İMA düzeyi ile değerlendirilmesini araştıran diğer bir çalışmada; böbrek biyopsi ile primer glomerülonefrit tanısı

konulmuş 45 hasta ve sağlıklı gönüllü olarak 50 olgu çalışmaya dahil edilmiş. Serum İMA değerinin hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış (177). Bizim çalışmamızda ise DNP grubunda serum İMA ortalaması diğer gruplara göre yüksek olduğu gibi, istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0,006$). Çalışmamızda olduğu gibi, İMA düzeyleri ile serum kreatinin ya da hesaplanmış GFR değerleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiş (177).

2012 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi'nde yapılmış, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında (ODPBH) İMA düzeylerinin renal fonksiyon ile ilişkisini araştıran tez çalışmasında, ODPBH'li 50 hasta, hipertansif 35 hasta ve kontrol grubu olarak 50 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiş. ODPBH'li hastaların %78'inde hipertansiyon olup, tedavi alanların %89,7'si tek başına veya diğer antihipertansiflerle kombine olarak RAAS blokeri almaktaymış. Hipertansiyonu olan grupta hastaların %71,4'ü antihipertansif ilaç kullanırken, %28,6'sı tedavisiz izlenmekte imiş. Antihipertansif ilaç kullananların tamamı tek başına veya diğer antihipertansiflerle kombine olarak RAAS blokeri almaktaymış. RAAS blokeri alan ODPBH ile RAAS blokeri alan HT hastalarında İMA düzeyleri karşılaştırılmış. ODPBH olan grupta istatistiksel açıdan İMA'nın daha yüksek olduğu görülmüş ve bu durumun ODPBH'nin oksidatif stres ile ilişkisinden kaynaklandığı düşünülmüş (178). Bizim çalışmamızda ise, grup 1 ve grup 2 birlikte değerlendirildiğinde, RAAS bloker alan diyabetiklerle ($n=62$), RAAS bloker almayan diyabetiklerde ($n=32$) İMA değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farkın olmadığı görüldü.

Sonuç olarak bakıldığında, literatürde İMA düzeyleri ve DNP arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla, patogenezinde oksidatif stresin rol aldığı DNP'li hasta grubunda İMA değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Çalışmamız DNP hastalarında oksidatif stres etkisini desteklemekte olup, İMA'nın diyabetik hastalarda DNP taramasında yardımcı olabilecek bir belirteç olarak kullanılabileceği düşüncesindeyiz. Fakat İMA, daha önce değindiğimiz birçok

etmen ve hastalıktan etkilenebileceğinden yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar ile sonuçlar desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2011 www.turkendokrin.org erişim tarihi:24/08/12.
2. Başkal N. Diabetes mellitus'un sınıflandırılması. Erdoğan G (editör). Endokrinoloji Temel ve Klinik. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2005. 342-8.
3. Blazquez Medela AM, Lopez Novoa JM, Martinez Salgado C. Mechanisms Involved in the Genesis of Diabetic Nephropathy. Curr Diabetes Rev 2010;6:68-87.
4. Minkowski O. Designers of experimental diabetes. Jama 1967;169:754.
5. Minkowski O. Die Lehre vom pancreas- Diabetes in ihrer geschichtlichen Entwicklung. Munch Med Wschr 1929;76:311-5.
6. Von Mehring J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach pancreas extirpation. Arch Exp Pathol Pharmacol 1890;26:371-87.
7. Banting FC, Best CH. The internal secretion of the pancreas. Indian J Med Res 2007;125:251-66.
8. World Health Organization. The Diabetes Program 2004. (Accessed September 21, 2004, at <http://www.who.int/diabetes/en/>) 23/08/12.
9. Prof. Dr. İlhan Satman (Çalışma grubu adına) Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması); 2010.
10. Bağrıaçık N. Tanı, Komplikasyonlara Yaklaşım ve Tedavi El Kitabı. İstanbul: NovaNordisk; 1997.
11. King H, Rewers M and WHO ad hoc Diabetes Reporting Group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes Care 1993;16:157-77.
12. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes. Diabetes Care 1998;21:1414-31.
13. International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. Diabetes Atlas. 2nd edition. Brussels: International Diabetes Federation Publ; 2003.
14. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-53.
15. Yılmaz T. Tip 1 Diabetes Mellitus. In: İmamoğlu Ş (editör). Diabetes Mellitus. 1. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2006. 55-6
16. Gündoğdu AS (editör). Diyabet esasları. İstanbul: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Avrupa Tıp; 2006.
17. Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and the United States. In: L. Poretsky (ed). Principles of Diabetes Mellitus. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers; 2002. 107-21.

18. Orhan Y, Sencer E (editörler). Endokrinoloji, metabolizma ve beslenme hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001.
19. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:42-7.
20. Metzger BE, Coustan DR. Proceedings of the fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21:167.
21. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendation, Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004;27:88-90.
22. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur Clin Invest* 2004;34:785-96.
23. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney Int* 2001;60:2041-55.
24. Ramuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Eng Med* 2002;346:1145-51.
25. Mogensen CE. Preventing end-stage renal disease. *Diabet Med* 1998;15:551-6.
26. İbrahim HHA, Vora JP. Diabetic nephropathy. *Bailliere's Clin Metab* 1999;13:239-64.
27. The Epidemic of diabetes mellitus in the ESRD population, 2001. Available at URL:http://www.usrds.org/2001_pres/html_talks/2001 erişim tarihi; 24/08/12
28. Sindel Ş (editör). *Current Nefroloji ve Hipertansiyon Tanı ve Tedavi*. Ankara: Güneş kitabevi; 2012.
29. Marso SP. Diabetic nephropathy. In: Marso SP (ed). *The Handbook of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease*. 1st edition. London: Remedica Group; 2003. 113-27.
30. İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ (editörler) *Diabetes Mellitus*. 3. baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2009.
31. Diabetes Control and Complications Trial Research Groups. The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng Med* 1993;329:977-86.
32. Arima S, Ito S. The mechanisms underlying altered vascular resistance of glomerular afferent and efferent arterioles in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1966-9.
33. Williamson MA, Snyder ML (eds). *Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests*. 9th edition. Wolter Kluwer Health, Lippincott Williams Wilkins; 2011.
34. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser S, Longo D, Jameson JL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. USA: Mc Graw Hall; 2008.
35. DeFronzo R.A, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P (eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd edition. Vol. 2. England: John Wiley and Sons Ltd; 2005.
36. Romero-Aroca P, Mendez-Marin I, Baget-Bernaldiz M, Fernandez-Ballart J, Santos-Blanco E. Review of the Relationship Between

- Renal and Retinal Microangiopathy in Diabetes Mellitus Patients. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:88-101.
37. Enyioma N, Obineche and Abdu Adem. Update in Diabetic Nephropathy. *Diabetes Metab* 2005;13:1-9.
 38. Bancha Satirapoj MD. Review on Pathophysiology and Treatment of Diabetic Kidney Disease. *J Med Assoc Thai* 2010;93:228-41.
 39. Kovács GL. Diabetic Nephropathy. *eJIFCC* 2009.
 40. Imai E, Nakajima H, Kaimori JY. Albumin turns on a vicious spiral of oxidative stress in renal proximal tubules. *Kidney Int* 2004;66:2085–7.
 41. Zachwieja J, Soltysiak J, Fichna P, et al. Normal-range albuminuria does not exclude nephropathy in diabetic children. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1581.
 42. Schmidt-Ott KM, Mori K, Yi Li J, et al. Dual Action of Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:407–13.
 43. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2002;25 (Supp 1).
 44. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225–32.
 45. Brenner BM. Brenner Rector's the Kidney. 7th edition. Vol 2. Saunders; 2004.
 46. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003;26:94-8.
 47. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:79-83.
 48. Selby JV, Fitz Simmons SC, Newman JM, et al. The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy. Implications for prevention and control. *JAMA* 1990;263:1954–60.
 49. Mogensen CE, Schmitz O. The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. *Med Clin North Am* 1988;72:1465–92.
 50. Tuğrul A. Diyabetik Nefropati. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;19:113-21.
 51. AS Levey. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (Suppl 1):1.
 52. Mogensen CE, Andersen MJF. Increased kidney size and glomerular filtration rate in untreated juvenil diabetic: Normalisation by insulin treatment. *Diabetologia* 1975;20:221-4.
 53. Gundersen JH, Gotzsche O, Hirose K, et al. Early structural changes in glomerular capillaries and their relationship to long-term diabetic nephropathy. *Acta Endocrinol* 1981;97:19-21.
 54. Büyükdevrim A.S, Büyükbeşe M.A, Davutoğlu M (editörler). *Diyabetik Nefropati Klinik, Moleküler Patogenez, Klasik ve Moleküler Tedavi*. 1.baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2005.
 55. Hall GNF. The significance of atheroma of the renal arteries in Kimmelstiel-Wilson's syndrom. *J Pathol Bacteriol* 1952;64:103-20.

56. Tisher CC, Hostetter TH. Diabetic nephropathy. In: CC Tisher, BM Brenner (eds). *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations*. 2.baskı. Philadelphia: JJ Lippincott Company; 1994. 1387-1412.
57. Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds). *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers; 1998.
58. Ordonez NG, Rosai J. Urinary tract-Kidney, renal pelvis and ureter. In: Rosai J (ed). *Rosai and Ackeman's Surgical Pathology*. 9th edition. Mosby; 2004. 1163-1316.
59. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stollen MH (eds). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 4. Baskı. Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
60. Kern WF, Laszik ZG, Nadasdy T, Silva FG, Babe BI, Pitha JV (eds). *Kidney in Metabolic Disorders: Diabetes Mellitus, Hyperuricemie, Oxalosis, Nephrocalsinosis and Nephrolithiazis*. 1999.
61. Spühler O, Zollinger HU. Die diabetische Glomerulosklerose. *Deutsche Arch Klinmed* 1943;190:321-79.
62. Watkins DJ, Baaney JD, Brewer DB, et al. The natural history of diabetic renal disease: A follow-up study of a series of renal biopsies. *Q J Med* 1972;41:437-56.
63. Bangstad HJ, Osterby SF, Dahl-Jorgensen K, Berg KJ. Early glomerulopathy is present in young, type-I diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1993;136:523-9.
64. Gellman DD, Pirani CL, Soothill JF, Muehrcke RC, Kark RM. Diabetic nephropathy: A clinical and pathological study based on biopsies. *Medicine* 1959;38:321-67.
65. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in glomeruli of kidney. *Am J Pathol* 1936;12:83-97.
66. Olgemöller B. Alteration of glomerular matrix in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Invest* 1993;71:13-9.
67. Weber B, Burger W, Danne T. Structural and Functional Abnormalities in Subclinical Diabetic Angiopathy. *Pediatr Adoles Endocrinol* 1992;22:11-22.
68. McLennan SV, Death AK, Fisher EJ, et al. The role of mesangial cell and its matrix in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Cell Mol Biol* 1999;45:123-35.
69. Bell ET. Renal vascular disease in diabetes mellitus: *Diabetes* 1953;2:376-89.
70. Morley AR. Renal vascular disease in diabetes mellitus. *Histopathology* 1988;12:343-58.
71. Böhle A, Wehrmann M, Bogenschutz O, et al. The pathogenesis of cronic renal failure in diabetic nephropathy: investigation of 488 cases of diabetic glomerulosclerosis. *Pathol Res Pract* 1991;187:251-9.
72. Bader R, Bader H, Grund KE, et al. Structure and function of the kidney in diabetic glomerulosclerosis: correlations between parametres. *Pathol Res Pract* 1980;167:204-16.

73. Tft JL, Nolan CI, Yeung SP, Hewiton TD, Martin FIR. Clinical and histologic correlations of decline in renal function in diabetic patients with proteinuria. *Diabetes* 1994;43:1046-51.
74. Farquar A, MacDonald MK, Ireland JT. The role of fibrin deposition in diabetic glomerulosclerosis: A light, electron and immunofluorescence microscopy study. *J Clin Pathol* 1972;25:657-67.
75. Westberg NG, Michael AF. Immunopathology of diabetic glomerulosclerosis. *Diabetes* 1972;21:163-74.
76. Kimmelstiel P, Kim OJ, Beres J. Studies on renal biopsy specimens, with the aid of electron microscope: I. Glomeruli in diabetes. *Am J Clin Pathol* 1962;38:270-96.
77. Yasuda T, Imai H, Nakamoto Y, Miura AB, Inomata S. Significance of fibrin in the formation of the Kimmelstiel-Wilson nodule. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1992;421:297-303.
78. Kronz JD, Neu AM, Nadasy T. When non-congoophilic glomerular do not represent fibrillary glomerulonephritis: nonspecific mesangial fibrils in sclerosing glomerulitis. *Clin Nephrol* 1998;50:218-23.
79. Rosenbaum P, Kattine AA, Gottsegen WL. Diabetic and prediabetic nephropathy in childhood. *Am J Dis Child* 1963;106:83-95.
80. Fagerudd JA, Pettersson-Fernholm KL, Gronhagen-Riska C, Groop PH. The impact of a family history of type II diabetes mellitus on the risk of diabetic nephropathy in patients with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:519-26.
81. Yıldız A. Sekonder Glomerüler Hastalıklar. Erol Ç. İç Hastalıkları. 1.baskı. Ankara: Nobel Tıp; 2008. 2861-8.
82. Andersen S. Relevance of single nephron studies to human glomerular function. *Kidney Int* 1994;45:384-9.
83. Forbes JM, Fukami K, Cooper ME. Diabetic Nephropathy: Where Hemodynamics Meets Metabolism. *Exp Clin Endocrinol* 2007;1 – 16.
84. Richard E, Cooper E. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: More than an aftermath of glomerular injury?. *Kidney Int* 1999;56:1627-37.
85. Johnston CI, Risvanis J, Naitoh M, Tikkanen I. Mechanism of progression of renal disease: current hemodynamic concepts. *J Hypertens Suppl* 1998;16:3-7.
86. Janssen JA, Lamberts SW. Circulating IGF-I and its protective role in the pathogenesis of diabetic angiopathy. *Clin Endocrinol* 2000;52:1-9.
87. Lundbaek K, Christensen HJ, Jensen VA. Diabetes, diabetic angiopathy and growth hormone (hypothesis). *Lancet* 1970;1:131-3.
88. Yde H. Abnormal growth hormone response to ingestion of glucose in juvenile diabetics. *Acta Med Scand* 1969;186:499-504.
89. AL Lehninger, DL Nelson, MM Cox (eds). *Principles of Biochemistry*. 2. Baskı. New York: Worth Publish; 1993.
90. Kreiberg JI, Patel PY. The effects of insulin, glucose and diabetes on prostaglandin production by rat kidney glomeruli and cultured glomerular mesangial cells. *Prostaglandins Leukot Med* 1983;11:431-42.

91. Schambelan M, Blake S, Sraer J, et al. Increased prostaglandin production by glomeruli isolated from rats with streptozocin-induced diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1985;75:404-12.
92. Cohen MP, Surma ML. 35 S-Sulfate incorporation into glomerular basement membrane glycosaminoglycans is decreased in experimental diabetes. *J Lab Clin Med* 1981;98:715-22.
93. Parthasarathy N, Spiro RG. Effects of diabetes on the glycosaminoglycan component of the human glomerular basement membrane. *Diabetes* 1982;31:738-41.
94. Olgemoller B, Schwaabe S, Gerbitz KD, Schleicher ED. Elevated glucose decreases the content of a basement membrane associated heparan sulphate proteoglycan in proliferating cultured porcine mesangial cells. *Diabetologia* 1992;35:183-6.
95. Garcia Leme J, Hamamura L, Rocha e Silva M. Effect of anti-proteases and hexadimethrine bromide on the release of a bradykinin-like substance during heating of rats paws. *Br J Pharmacol* 1970;40:294-309.
96. Carretero OA, Scicli AG. The renal kallikrein-kinin system in human and in experimental hypertension. *Klin Wochenschr* 1978;56:113-25.
97. Harvey JN, Edmundson AW, Jaffa AA, Martin LL, Mayfield RK. Renal excretion of kallikrein and eicosanoids in patients with type 1 diabetes mellitus. Relationship to glomerular and tubular function. *Diabetologia* 1992;35:857-62.
98. Imig JD, Von Thun AM, Hymel A, Ono H, Navar LG. Receptor-mediated intrarenal angiotensin II augmentation in angiotensin II-infused rats. *Hypertension* 1996;28:669-77.
99. Skott O, Jensen BL. Cellular and intrarenal control of renin secretion. *Clin Sci* 1993;84:1-10.
100. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:120–6.
101. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
102. Leehey DJ, Singh AK, Alavi N, Singh R. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000;58:93-8.
103. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Nat Acad Sci* 1989;86:2863-7.
104. Yamauchi T, Ohnaka K, Takayanagi R, Umeda F, Nawata H. Enhanced secretion of endothelin-1 by elevated glucose levels from cultured bovine aortic endothelial cells. *FEBS Lett* 1990;267:16-8.
105. Makino A, Kamata K. Time-course changes in plasma endothelin-1 and its effects on the mesenteric arterial bed in streptozocin-induced rats. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:47-55.

106. Pernow J, Boutier JF, Franco-Cereceda A, et al. Potent selective vasoconstrictor effects of endothelin in the pig kidney in vivo. *Acta Physiol Scand* 1988;134:573-4.
107. Benigni A, Colosio V, Brena C, et al. Unselective inhibition of endothelin receptors reduces renal dysfunction in experimental diabetes. *Diabetes* 1998;47:450-6.
108. Rengasamy A, Johns RA. Regulation of nitric oxide synthase by nitric oxide. *Mol Pharmacol* 1993;44:124-8.
109. Ito S, Johnson CS, Carretero OA: Modulation of angiotensin-II induced vasoconstriction by endothelium-derived relaxing factor in the isolated microperfused rabbit afferent arteriole. *J Clin Invest* 1991;87:1656-63.
110. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive therapy on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;329:977-86.
111. UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group.Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS). *Lancet* 1998;352:837-53.
112. Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney Int* 2000;58:26-30.
113. Pickup J, Williams G. Pathogenesis of diabetic nephropathy. In: Pickup J, Williams G (eds.). *Textbook of diabetes*. 2nd edition. Edinburgh: Blackwell Science; 1997. 521–2.
114. Kumar V, Abbas A, Fausto N (eds). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
115. Kanwar YS, Wada J, Sun L, et al. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression. *Exp Biol Med* 2008;233:4-11.
116. Salahudeen AK, Kanji V, Reckelhoff JF, Schmidt AM. Pathogenesis of diabetic nephropathy: a radical approach. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:664–8.
117. Thomas MC, Baynes JW, Thorpe SR, Cooper ME. The role of AGEs and AGE inhibitors in diabetic cardiovascular disease. *Curr Drug Targets* 2005;6:453-74.
118. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur J Clin Invest* 2004;34:785–96.
119. Palm F, Hansell P, Ronquist G, et al. Polyol-pathwaydependent disturbances in renal medullary metabolism in experimental insulin-deficient diabetes mellitus in rats. *Diabetologia* 2004;47:1223–31.
120. De Zeeuw D, van der Griend A, Craven PA. Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes: mechanisms and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Diabetes* 1994;43:1–8.

121. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract* 2008;4:444-50.
122. DeFronzo RA. Diabetic nephropathy. In: Becker KL, Bilezikian JP, Bremner WJ, Hung W, Kahn CR, Loriaux DL, Nylén ES, Rebar RW, Robertson GL, Snider RH, Wartofsky (eds.). *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. 1403–18.
123. Hoshi S, Nomoto K, Kuromitsu J, Tomari S, Nagata M. High glucose induced VEGF expression via PKC and ERK in glomerular podocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:177-84.
124. Sueishi K, Yonemitsu Y, Nakagawa K, et al. Atherosclerosis and angiogenesis. Its pathophysiological significance in humans as well as in an animal model induced by the gene transfer of vascular endothelial growth factor. *Ann N Y Acad Sci* 1997;15:311-24.
125. Gambaro G, Baggio B. Growth factors and the kidney. *Crit Rev Lab Clin Med* 1998;35:117–51.
126. Candido R, Allen TJ. Haemodynamics in microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:286–304.
127. Sharma K, McGowan TA. TGF- β in diabetic kidney disease: role of novel signaling pathways. *Cytokine Growth Factor Rev* 2000;11:115-23.
128. Lee EY, Shim MS, Kim MJ, et al. Angiotensin II receptor blocker attenuates overexpression of vascular endothelial growth factor in diabetic podocytes. *Exp Mol Med* 2004;36:65–70.
129. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:433–42.
130. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;212:167–78.
131. Takahashi K, Nammour RM, Fukunaga M, et al. Glomerular actions of a free radical-generated novel prostoglandin, 8-epiprostoglandin F 2α , in the rat: Evidence for interaction with thromboxane A 2 receptors. *J Clin Invest* 1992;90:136-41.
132. Li JM, Shah AM. ROS generation by nonphagocytic NADPH oxidase: potential relevance in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:221–6.
133. Altıparmak MR, Apaydın S. Diyabetik nefropati. Yenigün M (editör). Her yönüyle diabetes mellitus. 2.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. 383-99.
134. Schaap GH, Bilo HJ, Van der Meulen J, Oe PL, Donker AJ. Effect of changes in daily protein intake on renal function in chronic renal insufficiency: differences in reaction according to disease entity. *Nephron* 1993;64:207-15.
135. Tolins JP, Shultz PJ, Westberg G, Raij L. Renal hemodynamic effects of dietary protein in the rat: role of nitric oxide. *J Lab Clin Med* 1995;125:228-36.

136. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Care* 2005;28:164-76.
137. Mogensen CE, Cooper ME. Diabetic renal disease: from recent studies to improved clinical practice. *Diabet Med* 2004;21:4-17.
138. Hollenberg NK. Treatment of the patient with diabetes mellitus and risk of nephropathy: what do we know, and what do we need to learn? *Arch Intern Med* 2004;164:125-30.
139. Jerums G, MacIsaac RJ. Treatment of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2002;1:163-73.
140. Chalmers J. Comparison of various blood pressure lowering treatments on the primary prevention of cardiovascular outcomes in recent randomised clinical trials. *Clin Exp Hypertens* 2004;26:709-19.
141. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complication trial. *Kidney Int* 1995;47:1703-20.
142. Beaser RS (ed). *Joslin's Diabetes Deskbook*. 2nd edition. Boston: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
143. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (editörler). *Nefroloji El Kitabı*. 4.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007.
144. Lewis EJ, Hunsicker LJ, Clarke WR. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-8.
145. Bakris GL, Coopley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996;50:1641-50.
146. İmamoğlu Ş (editör). *Diabetes Mellitus*. 1.baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2006.
147. Nosadini G, Tonolo C. Blood glucose and lipid control as risk factors in the progression of renal damage in type 2 diabetes. *J Nephrology* 2003;16:42-7.
148. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5Å resolution. *Protein Eng* 1999;12:439-46.
149. Smi A, Othani W, Kobayashi K, et al. *Blood Proteins*. *Biotechnol* 1993;227:293-8.
150. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, et al. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: Possible predictive criteria for tissue injury. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:1102-6.
151. Gallisteo ML, Mateo PL, Sanchez-Ruiz JM, et al. Kinetic study on the irreversible denaturation of yeast phosphoglycerate kinase. *Biochemistry* 1991;30:2061-6.
152. Wardman P, Candeias LP. Fenton chemistry: an introduction. *Radiat Res* 1996;145:523-31.
153. Nor Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. *Heart* 2006;92:113-4.

154. Bhagavan NV, Lai EM, Rios P, et al. Evaluation of Human Serum Albumin Cobalt Binding Assay for the Assessment of Myocardial Ischemia and Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2003;49:581–5.
155. Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R, et al. Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann Clin Biochem* 2003;40:156–60.
156. Sharma R, Gaze D. Ischemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006;47:493–502.
157. Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC, et al. Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. *Ann Emerg Med* 1997;29:116-25.
158. Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastinos DT, Voudris V. Ischemia modified albumin: is this marker of ischemia ready for prime time use?. *Hellenic J Cardiol* 2008;49:260-6.
159. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuysen K, et al. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001;141:985-91.
160. Levine RL. Ischemia: From acidosis to oxidation. *FASEB J* 1993;7:1242–6.
161. Pollack CV, Peacock WF, Summers RW, et al. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. *Acad Emerg Med* 2003;10:555–6.
162. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. Novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311–5.
163. Christenson RL, Duh SH, Sanhai WR, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001;47:464–70.
164. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, et al. Standardization of ischemia-modified albumin testing: adjustment for serum albumin. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:261-2.
165. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, et al. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J* 2006; 152:253-62.
166. Cho DK, Choi JO, Kim SH, et al. Ischemia modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm. *Coron Artery Dis* 2007;18:83-7.
167. Sharma R, Gaze DC, Pelerin D, et al. Evaluation of ischaemia-modified albumin as a marker of myocardial ischaemia in end-stage renal disease. *Clin Sci* 2007;113:25-32.
168. Turedi S, Cinar O, Kaldirim U, et al. Ischemia-modified albumin levels in carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 2010 (Baskıda).
169. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, et al. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2007;25:770-3.

170. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, et al. The value of ischemia modified albumin compared with D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respir Res* 2008;9:49.
171. Mentese A, Mentese U, Turedi S, et al. Effect of deep vein thrombosis on ischaemia-modified albumin levels. *Emerg Med J* 2008;25:811-4.
172. Shao-gang MA, Chun-ling WEI, Bing HONG, Wei-nan YU. Ischemia-modified albumin in type 2 diabetic patients with and without peripheral arterial disease. *Clin Sci* 2011;66:1677-80.
173. Türk A, Nuhoğlu İ, Mentese A, et al. The Relationship Between Diabetic Retinopathy and Serum Levels of Ischemia-Modified Albumin and Malondialdehyde. *Retina* 2011;31:602-8.
174. Piwowar A, Kordecka MK, Warwas M. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus-Preliminary report. *Dis Markers* 2008;24:311-7.
175. Kaefer M, Piva S.J, Carvalho J.A.M, et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2010;43:450-4
176. Kiraz A. Diyabetik ve Nondiyabetik Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda İskemi Modifiye Albümin Düzeyleri (Yüksek Lisans Tezi). Konya:Selçuk Üniversitesi; 2010.
177. Oruç A. Primer Glomerülonefritlerde, Oksidatif Stresin Serum İskemi Modifiye Albümin (İMA) Düzeyi İle Değerlendirilmesi (Yandal Uzmanlık Tezi). Bursa:Uludağ Üniversitesi; 2012.
178. Ermurat S. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalarında İskemi Modifiye Albümin'in Renal Fonksiyon ile İlişkisi (Uzmanlık Tezi). Bursa:Uludağ Üniversitesi; 2012.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kendisinin asistanı olmaktan gurur duyduğum çok değerli hocam ve Dekanımız sayın Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN'a sonsuz teşekkürler ediyorum.

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca tanımaktan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum İç Hastalıkları ABD'deki değerli hocalarıma, uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi aldığım Kardiyoloji ABD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Serumların toplanması, saklanması ve biyokimyasal parametrelerin çalışılması sürecinde yardımlarından dolayı Biyokimya ABD'den sayın hocam Prof. Dr. Emre SARANDÖL'e ve başta Dr. Burak ASILTAŞ ile Dr. Ebru AÇIKGÖZ olmak üzere asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel hesaplarının yapılmasında yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Pınar KARADENİZ'e teşekkür ederim.

Tez hastalarımla görüşmemde yardımlarından dolayı Genel Dahiliye sekreterimiz sayın Hülya ATASOY'a teşekkür ederim.

Asistanlığımın en sıkıntılı günlerimde içten yardımları ve desteğinden dolayı, hekimliği ve insanlığını hayranlıkla örnek aldığım sevgili kıdemlim Uzm. Dr. Hakan YORULMAZ'a teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük emeği ve özverisi olan, her zaman yanımda hissettiğim canım anneme, babama ve babaanneme minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Hayatımızı kolaylaştıran, bize kol kanat geren, öz ailem kadar yakın ve sıcak aile ortamı sağlayan sevgili Naciye annem ve Aydın babama gönülden teşekkür ederim.

Hayatımdaki en güzel günleri birlikte paylaştığım, en büyük yardımcım ve en doğru kararım sevgili eşim Elmas ve yaşama sevincim oğlum Deniz, iyi ki varsınız...

ÖZGEÇMİŞ

04.08.1980 tarihinde Filibe'de (Bulgaristan) doğdum. 1989'da Türkiye'ye göç ederek eğitimime devam ettim. Bursa Yıldırım İlkokulunu bitirdim. 1996'da Bursa Akıncıtürk İhsan Dikmen İlköğretim Okulunda ortaokulu, 1999'da Bursa Yıldırım Beyazıt Lisesinde liseyi bitirdim. 2000 yılında kazandığım Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2006 yılında mezun oldum. 2006-2007 yılları arasında İstanbul 112 Acil Sağlık Hizmetleri Komuta Kontrol Merkezi'nde mecburi hizmette çalıştım. Aralık 2007'den beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D'da uzmanlık eğitimimi sürdürmekteyim.