

**T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ**

**Genel Koordinatör: Doç. Dr. Mustafa Yenigün
Tez Şefi: Uzm. Dr. Fuat Şar**

**TİP 2 DİABETİK HASTALARIN BÖBREK
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE
SERUM SİSTATİN C, B2 MİKROGLOBULİN,
KREATİNİN DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Fatma Aksak Pentikaeinen

İstanbul- 2005

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim sırasında desteklerini esirgemeyen sevgili hocam 5. Dahiliye Klinik Şefi Uzm Dr. Fuat Şar'a tezimin hazırlanmasında yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen 5. Dahiliye Klinik Şef Yardımcısı Doç. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu'na ve ayrıca rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Murat Eleveli'ye, Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Sayın Jin. Op. Dr. Ahmet Çetin'e, I. Cerrahi Klinik Şef Vekili Sayın Doç. Dr. Haldun Sunar'a Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Başhekimi ve II. Nevroz Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Musa Tosun'a, 12. Psikiyatri Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Latif Alpkın'a, ayrıca tezime katkılarından dolayı Biyokimya Kliniği Şef Yardımcısı Sayın Uzm. Dr. Macit Koldaş'a, Uzm. Dr. Yasemin Döğentaş Erdoğan'a, Uzm. Dr. Filiz Basınoğlu Cömert'e ve ihtisas süresince her an yardım ve desteğini hissettiren Aile Hekimliği Koordinatörü, 4. Dahiliye Klinik Şefi Doç. Dr. Mustafa Yenigün'e ihtisasımın acı ve tatlı günlerinde birlikte birçok şeyi paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerimize ve yardımcı personelimize, Haseki Eğitim Araştırma Hastanesinin diğer çalışanlarına en içten teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

İhtisasım sırasında en acı kaybım Annem'e, varlıklarından sonsuz mutluluk duyduğum aileme ve hayat arkadaşım sevgili eşim Oskari Pentikaeinen'e teşekkür ederim.

Dr. Fatma Aksak Pentikaeinen
(İstanbul- 2005)

İÇİNDEKİLER

Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Materyal ve Metod.....	30
Bulgular.....	32
Tartışma.....	37
Özet ve Sonuç.....	40
Kaynaklar.....	42

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus'un: prevalansı dünyanın pek çok yerinde ve ülkemizde son iki dekatta, dramatik bir biçimde artmıştır. Etyolojisinde genetik, çevresel faktörlerin ve yaşam tarzı tercihlerinin yer aldığı, hiperglisemiyle seyreden kronik metabolik bir hastalıktır (1, 2, 3).

Ciddi makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olur. Bunların en önemlileri kardiovasküler hastalıklar, nöropati, retinopati ve diabetik nefropatidir (4).

Diabetik nefropati, Diabetes Mellituslu hastaların yaklaşık 1/3'ünde izlenir ve son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenidir. Diabetik hastaların %75- 95'i Tip 2 DM ve diabetik nefropatisi olan grubun büyük bir kısmı da Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarıdır.

Mikroalbuminüri diabetik nefropatinin en erken klinik bulgusudur. Mikroalbuminürinin belirmesi böbrekteki yapısal hasarın varlığını ve daha sonrasında makroalbuminüri ile belirgin nefropatiyi, glomerüler filtrasyon hızında belirgin düşmeyi ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişi ifade eder (5).

Diabetik nefropatinin gelişimi yada hastalığın hızlı seyri sıkı glisemik kontrol, etkin antihipertansif ve antihiperlipidemik tedavi, protein kısıtlanması ile engellenebilir yada yavaşlatılabilir (5, 7, 8).

Bu nedenlerle erken renal yetmezliğin tanısında glomerüler filtrasyon hızının doğru ve hızlı belirlenmesi önem kazanır. Glomerüler filtrasyon hızı eksojen ve/veya endojen markırlar kullanılarak belirlenir. Serumda kreatinin konsantrasyonu ve kreatinin klirensi klinikte en sık kullanılan yöntemdir

Kreatinin endojen bir markırdır fakat ideal bir markırın tüm kriterlerini taşımaz. Kreatinin glomerüllerden serbestçe filtre edilir fakat tübüler sekresyona uğrar ve ilerlemiş böbrek yetmezliğinde ekstrarenal elimine edilir.

Kreatinin serum konsantrasyonu yaş, cinsiyet, kas kitlesi, protein alımı ve inflamasyondan etkilenir. Kreatinin klirensi tayini ise 24 saatlik idrar toplanmasını gerektirir. Bu özellikle yaşlı ve çocuk hastalarda oldukça güçtür (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36).

Glomerüler filtrasyon hızının tahmininde bazı formüller kullanılır. Bunlardan Cockcroft- Gault formülünde ($GFR_{C\&G}$); plazma kreatininden yola çıkılır ve yaş, kas kitlesi, cinsiyete göre kreatinin klirensi hesaplanır. Bu formülü uygulamak için plazma kreatinin aşırı değişken olmaması gerekir. Ayrıca karaciğer yetmezliği, kas kitlesi kaybı, ödem ve aşırı obez olan hastalarda doğru sonuçlar vermez (8, 17, 21, 37, 38).

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışmasıyla serum kreatinin, albumin, üre ve hastanın demografik bilgileri kullanılarak hesaplanan GFR_{MDRD} , eş zamanlı olarak I^{125} iotalamat renal klirensiyle ölçülene benzer bulunmuştur. İdrar biriktirmeyi, boy ve kilo tayinini, renal yetmezlik nedeninin

bilinmesini gerektirmez ve etnik faktörü içermesi önemlidir. Yaşlı, kas kitlesi azalmış, karaciğer yetmezliği olanlarda ise korelasyon iyi olmayabilir (8, 38, 39, 40, 41).

Son olarak düşük molekül ağırlıklı bir protein olan sistatin C'nin değişen serum konsantrasyonunun kullanıldığı formülden (GFR_{cyc}) yararlanacağız (42).

Glomerüler filtrasyon hızı ölçümünde altın standart olarak kabul edilen ekzojen maddelerin enjeksiyonu ile yapılan ölçümler pahalıdır ve teknik olarak uygulama zorluğu vardır. Sık GFR takibi için uygun değildir ve rutin kullanılmaz. Hastalar radyasyona maruz kalır. Bu durumda araştırmacılar daha ideal ve kullanımı kolay bir belirteç arayışına girmiştir (7, 8, 11, 12, 13, 16, 18, 20, 21, 23, 29, 30)

Birçok düşük molekül ağırlıklı protein (ribonükleaz, retinol bağlayıcı protein, alfa-1 mikroglobulin, B2 mikroglobulin, sistatin C) GFR tayininde markır olarak araştırılmıştır. Bu endojen markırlardan B2 mikroglobulin ve sistatin C en sık çalışma yapılanlardır. Son yıllarda yapılan araştırmalar sistatin C'nin özellikle erken renal yetmezlikte GFR'nin tayininde kreatinine üstün olduğunu gösterdi (5, 10, 11, 13, 14, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 30, 43, 44).

Sistatin C nonglikozile düşük molekül ağırlıklı (13kDa) sistein proteaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir. Bütün çekirdekli hücreler tarafından sabit oranda üretilir. Yapımı inflamasyondan, diyet faktörlerinden, cins, yaş ve kas kitlesinden etkilenmez. Glomerüllerden serbestçe filtre edilir, proksimal tübülüslerde tamamı reabsorbe edilip proksimal tübülüs hücrelerince katabolize edilir. Ekstrarenal eliminasyona uğramaz (5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58).

Sistatin C'nin, herkes tarafından güvenilir bir markır olarak kabul görülebilmesi ve rutin kullanıma girebilmesi için renal fonksiyonu etkileyen birçok klinik durumda değerlendirilmesi gerekir (5, 7).

Bizim, bu çalışma ile amacımız; serum sistatin C düzeyinin serum kreatinin, B2 mikroglobulin ile kreatinin klirensi, Cockcroft-Gault formülü ($GFR_{C\&G}$) yada MDRD formülü (GFR_{MDRD}) ile sağlanan klirens değeri, GFR_{cyc} değeri ile karşılaştırmalı olarak Tip 2 DM hastaların böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede geçerliliğini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

DIABETES MELLİTUS

TARİHÇE

Tarihte, Diabetes Mellitusla (DM) ilgili ilk tanımlamalara bundan 3000 yıl önceki kaynaklarda rastlanır.

Yunancada diabeinein kelimesinden türetilen diabetesin manası (hastaların çok su içme ve çok idrara çıkması vurgulanarak erime hastalığı) olarak tarif edilmiştir. Latince de bal anlamına gelen Mellitus tatlı idrarından dolayı çok sonraları eklenmiştir.

19. yüzyıl sonlarına doğru, Lacereaux diabetin 2 klinik formunu tanımladı. “Diabete miagre” zayıflarda olan ve tedaviye dirençli ölümcül tip ve “diabete grass” şişman diabeti ileri yaşlarda izlenen ve diyet tedavisine yanıt veren tipidir.

İnsülinin, 11 ocak 1922 de 14 yaşındaki Leonard Thomson’un tedavisinde başarıyla kullanılmasından önce, hayatın erken döneminde ortaya çıkan bu rahatsızlık bir ölüm fermanı niteliğindedir.

1936’da Hagedorn kristalize insüline bir balık proteini olan protamini ilave ederek daha uzun etkili insülini buldu. 1972’de Lilly saf insülini piyasaya sürdü. Aynı yıllarda Amerikada oral antidiabetik ilaçların kardiovasküler komplikasyonlardaki faydalı etkisi heyecanla karşılandı ve hemen ikinci jenerasyon oral antidiabetikler bulundu (1, 59, 60).

1966’da ilk pankreas, 1990’da ise ilk ciddi adacık hücre tranplantasyonu yapıldı. İmmunsupresyonunda steroid harici ilaçlar kullanılarak daha iyi sonuçlar elde edildi (60).

Son yıllardaki gelişmelerle Lispro çok kısa etkili ve glargin uzun etkili insülin analogları kullanıma başlandı (1, 60).

TANIMI VE SINIFLAMASI

Diabetes Mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak yada göreceli azlığı sonucu karbonhidrat protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır. Diabetes mellitus açlık hiperglisemisi ile ya da daha erken evrede glukoz tolerans bozukluğu ile karakterizedir. Diabetes Mellitus klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı, görme kaybı, ketoasidoz veya hiperosmolar nonketotik koma, bazı durumlarda ise retinopati, nöropati, nefropati, kalp ve damar hastalıkları gibi uzun dönem komplikasyonları ile tanınır. Asemptomatik yada hafif semptomlarla seyreden

DM hastaları ise çoğunlukla rutin tarama testleri ile tespit edilir. Günümüzde bir çok diabet formunun etyolojisi tespit edildiğinden, yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur. Amerikan Diabet Birliği (ADA) tarafından 1997’de önerilen klinik sınıflama, 1999’da WHO tarafından adopte edilmiş ve DM’nin, klinik evre ve etyolojisine göre sınıflaması yapılmıştır (61, 62). Bu sınıflama aşağıda bir tablo şeklinde sunulmuştur (tablo 1):

Tablo1: Diabetin klinik evreleri ve etyolojik tiplerine göre sınıflaması

Evreler	Normoglisemi	Hiperglisemi			
	Normal glukoz toleransı	Bozulmuş glukoz regülasyonu IGT ve/veya IFG	İnsülin Gereksiz	Kontrol için İnsülin	İnsülin hayati
Tipler					
Tip 1	←				→
Tip 2	←			×	>
Diğer spesifik tipler	←			×	>
Gestasyonel Diabet	←			×	>

Daha önceki yıllarda, tedavi veya başlangıç yaşı gibi kriterler esas alınarak yapılan diabet sınıflaması günümüzde patolojik sürece bakılarak yapılmaktadır (62).

Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması (ADA, 1997)

- I. Tip 1 diabetes(B hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği)**
 - A.İmmunolojik
 - B.İdiopatik
- II. Tip 2 diabetes(relatif insülin eksikliği ve insülin direnci yada insülin salınım defekti ile birlikte insülin direnci)**
- III. Diğer spesifik diabet tipleri**
 - B hücre fonksiyonunda genetik defektle karakterize
 - İnsülin etkisinde genetik defekt
 - Ekzokrin pankreas hastalıkları
 - Endokrinopatiler
 - İlaç yada diğer kimyasallara bağlı gelişenler
 - Enfeksiyonlar- konjenital rubella, sitomegalovirus, koksaki virus
 - İmmunolojik diabetin az izlenen formları- anti insülin antikoları

- Diabetle ilişkilendirilen genetik sendromlar- Down sendromu

IV. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) (61, 62, 1)

EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada, 177 milyondan fazla DM hastası olduğu tahmin edilmektedir. Dünya sağlık örgütünün (WHO) verilerine göre bu sayı 2025'te 300 milyona yükselecektir. Gelişmiş ülkelerin çoğunda ölüm nedenleri arasında dördüncüdür. Son 20 yılda çoğunluğu Tip 2 diabet olmak üzere DM prevalansında belirgin bir artış izlenmiştir. Günümüzde Tip 2 DM epidemisinden bahsedilmeye başlanmıştır.

Amerikada 1976- 1988 yılları arasında 40- 74 yaşlarındaki yetişkinlerdeki DM prevalansı %11.4'ten %14.3'e yükselmiştir. Danimarkada 22 yıllık bir periodda DM prevalansında %38 artış izlendi. Avustralyada 1981 yılında yapılan tahmine göre %3.4 olması gereken DM'li hasta sayısı şu an nüfusun %7.5'i dir. Ülkemiz de ise 1997- 1998 yıllarında yapılan 'Türkiye Diabetik Epidemiyoloji Çalışması (TÜDEP)'e göre, 20- 80 yaş grubu diabet sıklığı %7.2, İGT %6.7, bilinmeyen (yeni) diabet oranının ise yaklaşık %30 olduğu bulunmuştur (63).

Artan obezite ve fizik aktivite azlığı nedeniyle Tip 2 DM prevalansının daha hızlı artması beklenmektedir. Erkek ve kadında görülme sıklığı benzerdir fakat 60 yaşın üzerindeki erkeklerde sıklık bir miktar artmıştır. Diabetes Mellitus prevalansı 20 yaş altında % 0.19 iken 20 yaş üzeri % 8.6 ya yükselir.

Diabetes Mellitus insidansında belirgin coğrafik farklılıklar vardır. İskandinav ülkeleri en yüksek insidansa sahiptirler. Bunlardan Finlandiyanın insidansı yıllık 35/100.000 ile yüksek, Japonya ve Çin'in Tip 1 DM insidansı 3/ 100 000 ile düşük, Kuzey Avrupa ve ABD'nin 8- 17/100.000 ile orta derecedir. Tip 2 DM prevalansı ve (IGT) Pasifik adalarında yüksek, Hindistan ve ABD'de orta, Rusya ve Çin'de düşüktür. Bu değişkenlik genetik, davranışsal ve çevresel faktörlere bağlanmıştır. Diabetes Mellitus prevalansı ayrıca ele alınan ülkenin farklı etnik gruplarında da değişkenlik gösterir (2, 3, 63).

DİABETES MELLİTUS'UN TANISI

Dünya Sağlık Örgütü ve National Diabetes Data Grup (NDDG) DM'nin tanı kriterlerini bazı verileri temel alarak belirlemiştir. Açlık glukoz değerleri spektrumu ve oral glukoz tolerans testine yanıtlar normal bireyler arasında değişkenlikler gösterir. Diabet tanısı toplumdaki normal glisemi değerlerinden sapmaya göre değil diabete spesifik komplikasyonların prevalansının artmaya başladığı hiperglisemi değerleri ele alınarak düzenlenmiştir (1).

Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

- Diabet semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı.) ile birlikte günün herhangi bir anındaki plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl olması
- Açlık plazma glukoz değerinin ≥ 126 mg/dl olması
- Oral glukoz testi (OGTT) sırasında 2. saatteki plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dL (75 gr) olması

Kriterlerinden az birinin bulunması tanıyı koydurur. Plazma açlık glukozu (FPG) ve postprandial glukoz (OGTT) değerleri birbirleriyle yüksek oranda koreledir fakat farklı metabolik kontroller altında oldukları ve biri normalken diğeri anormal olabileceği bilinmelidir. Plazma açlık glukoz değeri 100 mg/dL üzerinde ise OGTT planlamak faydalıdır çünkü:

- Tarama testlerinde diabet tanısı konmamış hastaların %30'una 2 saatlik tokluk plazma glukozu değerleriyle diabet tanısı konmuştur.
- Kişiler açlık ve tokluk değerlerine göre farklı sınıflara girdiğinde bunlarda daha anormal olan değer dikkate alınır.
- Bozulmuş açlık glukoz (IFG) değerleri 110- 125 mg/dl olan hastaların %20'si diabetik postprandial 2.saat değerlerine sahiptir.
- İki saatlik kan glukozu değerleri mortalite, kalp damar hastalığı ve retinopati açısından açlık kan glukozu değerlerine göre daha iyi öngörü sağlar.

Glukoz toleransı açlık plazma glukoz (FPG) değerlerine göre 3 kategoriye ayrılır.

1. FPG < 100 mg/dL normaldir.
2. FPG ≥ 100 mg/dL yada < 126 ile bozulmuş açlık glukozu (IFG)
3. FPG ≥ 126 mg/dL iken DM tanısı konur.

IFG değeri IGT (bozulmuş glukoz toleransı) değeriyle kıyaslanabilir ve bu 75 gr lık oral glukoz yüklemesi sırasında 2. saatteki kan şekeri değeridir (140-200 mg/dL). Bozulmuş açlık glikozu ve IGT tanısı alan kişiler 5 yıl sonrasında %40 Tip 2 DM geliştirme riski ve kardiovasküler hastalık riski taşırlar.

Gözden geçirilen bu kriterler asemptomatik kişilerde DM tanısı için FPG değerlerinin güvenilir olduğunu gösterir. Oral glukoz tolerans testi rutin uygulamada önerilmez. Diabet tanısında idrarda glukoz tayininin, kanda HbA1c ölçümünün pek yeri yoktur.

Tarama testi sonrası kesin tanı koymadan önce test tekrarı yapılmalıdır. Açlık plazma glukoz değeri normale döndüğü hallerde DM tanısı değiştirilir(1, 3, 61).

TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Genetik, çevresel ve immunolojik faktörler bir araya gelerek pankreatik B hücrelerinin > 80 'inin fonksiyonunu kaybetmesine ve Tip 1 DM oluşumuna

neden olur. Olguların çoğu 30 yaş altında olmasına rağmen ileri yaşlarda da ortaya çıkabilir.

Tip 1 Diabetes Mellitus'lu hastalarda insülin kullanımı hiperglisemi semptomlarını kontrol eder ve ayrıca hastanın ketoasidoza girişini engeller. Hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan önce GAD, ICA ve insülin antikoru saptanır. Yeni tanı konmuş Tip 1A DM hastaların büyük bir kısmında $>75\%$, Tip 2 diabetik hastaların $5\%-10\%$ 'unda ve Gestasyonel Diabetes Mellituslu hastaların $<5\%$ 'inde ICA antikoru pozitiftir. Genellikle Afrika ve Asya orijinlilerde görülen Tip 1B, idiopatik diabette düşük insülin ve C-peptid seviyesiyle karakterizedir. Ketoasidoza yatkın olmalarına rağmen otoimmün antikoru yoktur.

Diabet heterojen bir grup genetik bozukluğun sonunda ortaya çıkar. Tip 1A DM'ye genetik yatkınlık multipl gen kontrolündedir. İkizlerde Tip 1A konkordansının $30\%-70\%$ olması, diabetin gelişimi üzerinde başka faktörlerin de etkin olduğunu gösterir. Tip 1A major yatkınlık geni 6 nolu kromozom üzerinde ki HLA bölgesindedir. Tip 1 DM ile birlikte izlenen diğer otoimmün hastalıkların (Graves hastalığı, Hashimoto tiroidit, Addison hastalığı, vitiligo ve pernisiyöz anemi) tanı ve tedavisinin zamanında yapılmasına özen gösterilmelidir (1, 61, 62).

TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Toplumda en sık görülen DM formudur. Monozigotik ikizlerdeki konkordansı $70\%-90\%$ olup, anne ve babası diabetli olan bireylerdeki görülme riski 40% civarındadır. Poligenik ve multifaktöryel özellik gösterir. Protease ve calpain 10 genleri hispanik ve diğer bazı popülasyonlarda Tip 2 DM ile ilişkilendirilmişlerdir

Tip 2 DM insülin rezistansı, yetersiz insülin sekresyonu ve aşırı hepatik glukoz yapımı ile karakterizedir. Hastalığın erken evresinde pankreas B hücrelerinden insülin sekresyonunu artırır böylece insülin rezistansına rağmen glukoz toleransı normal kalır. Ardından vücudun insülin rezistansını yenmek için gerekli hiperinsülinemik durumu sağlayamaması ile postprandial hiperglisemi gelişir. Sonunda insülin sekresyonunun iyice azalması ve karaciğerde glukoz sekresyonunun artması açlık kan glukozunu yükseltir.

Tip 2 DM ve obezite birlikteliği sık görülür. Obezite insülin direncini artırarak hiperglisemiyi ağırlaştırmasına rağmen obezite olmadan da Tip 2 DM gelişir. İnsülin direnci, kilo verme, egzersiz ve farmakoterapiyle azaltılabilir.

Tip 2 DM yıllarca asemptomatik kalabilir. Bu sessiz dönemde hastaların makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon riski artmıştır. Obezite, fiziksel aktivite azlığı, aile öyküsü ırk, hipertansiyon, kardiovasküler hastalık öyküsü, hiperlipidemi daha önce IFG yada IGT tanısı konması Tip 2 DM gelişmesinde

önemli risk faktörleridir. Tip 2 DM'de inflamatuvar markırlardan CRP ve IL- 6 sıklıkla yüksektir (1, 61, 62).

DİABETES MELLİTUS'UN TEDAVİSİ

Diabetes Control and Complication Trail (DCCT), Kumamoto Trail, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmalarının sonuçlarına göre sıkı glisemik kontrol Tip 1 ve Tip 2 DM de uzun dönem mikrovasküler komplikasyonların belirmesini yada var olan komplikasyonların ilerlemesini geciktirir. Kumamoto çalışmasına göre devam eden izlemlerde komplikasyonlardan korunmak ve geciktirmek için optimal glisemik kontrol HbA1c <%6.5, açlık glukoz düzeyi <110 mg/dl ve 2. saatte postprandial glukoz seviyesi <180 mg/dl olmalıdır (64).

Genel Prensipler

1. Hiperglisemi semptomlarını düzeltmek
2. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlardan korumak
3. Normale yakın bir yaşam kalitesi sağlamak

American Diabetes Association (ADA)'nın önerisinde HbA1c <%7 preprandial glukoz seviyesi 90- 130 mg/dL ve postprandial glukoz seviyesi ise <180 mg/dL seviyesinde tutulmalıdır.

Amerikan Endokrinoloji Komitesinin (ACE)'nin önerisinde HbA1c <%6,5 preprandial glukoz seviyesi <110 mg/dl ve postprandial glukoz seviyesi <140 mg/dl olmalıdır.

Tip 1 ve Tip 2 DM'li bireylerde eğitimin amacı işbirliğini artırmak, glisemik kontrolü optimize etmektir. Tip 1 DM'li hastalar ve yakınları insülin uygulaması, evde kan glukozu ölçümü, idrar glukoz ve keton tayini, egzersiz sırasında insülin dozu ve gıda alımının düzenlenmesi, ketoasidozdan korunma ve hipogliseminin tedavisi ve hastalık durumunda diabetin yönetimi konularında eğitilmelidirler.

Tip 2 DM'li hastalara da buna benzer beceriler kazandırmakla birlikte beslenme ve kilo kontrolü konusuna özel önem verilmelidir. Hastalar kullandıkları oral antidiabetiklerin etki ve yan etkileri konusunda bilgilendirilmeli ve zamanla bu ajanların optimal kontrol için yetmeyebileceği, insülin tedavisine başlanabileceği ifade edilmelidir (65).

Amerikan Diabet Birliği (ADA) tarafından kullanılan Medical Nutrition Theraphy (MNT) terminolojisi kalori alımıyla diabet tedavisinin diğer alanlarının (insülin, egzersiz ve kilo verme) optimal koordinasyonunu ifade eder. Tip 2 DM'li kişilerde yağ alımının azaltılması, orta düzeyde kalori alımı, hiperlipidemi, hiperglisemi, hipertansiyonun düzeltilmesi, fiziksel aktivitenin artırılması MNT'nin ana hedeflerdir (1, 66).

Diabetes Mellitus tanısı konan kişide egzersiz yapılarak kardiovasküler risk faktörlerinde azalma, kan basıncında düşme, mevcut kas kitlesinin idamesi, vücut yağ miktarında azalma ve kilo kaybı sağlanır. Tip 1 ve Tip 2 DM'de egzersiz, kan şekerini düşürmek ve insülin sensitivitesini artırmak için faydalıdır.

Tip 2 DM ve Tip 1 DM'li hastalarda asemptomatik kardiovasküler hastalıklar genç yaşlarda belirdiğinden egzersiz toleransları değerlendirilmelidir (1, 67).

Tip 1 DM'li hastalarda endojen insülin salınımı olmadığı için amaç, mümkün olduğu kadar fizyolojik salınımı taklit etmektir. Bazal insülin uygulaması ile glukojen yıkımı, glukoneogenez, ketogenez ve lipoliz regüle olur. Yemeklerle alınan kısa etkili insülin, normal glukoz kullanımını ve depo edilmesini sağlar.

Yoğun insülin tedavisi ile amaç, normal yada normale yakın plazma glukoz değerleri elde ederek mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasını geciktirmek yada ilerlemesini engellemektir. Konvansiyonel tedaviye göre 3 kat daha fazla hipoglisemiye neden olur. Meta analizde yoğun tedavinin toplam makrovasküler olay sayısını azalttığı fakat makrovasküler komplikasyonlardan ölüm ve etkilenen hasta sayısını değiştirmediği bulundu.

Günümüzde kullanılan insülin preparatları rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiştir. Çoğu hızlı, kısa, orta ve uzun etkili U-100 (100 ünite/ml) formundadır. Kısa etkili insülin analogu Lispro ve Aspart insülindir.

Uzun etkili insülin glargin, NPH insülinle karşılaştırıldığında etkisi geç başlar, etki süresi uzundur (yaklaşık 24 saat) ve pik yapmaz. Bazal insülin ihtiyacı orta etkili (NPH yada Lente insülin) veya uzun etkili (ultralente yada glargin insülin) formulasyonlarından sağlanır. Detemir diğer bir uzun etkili insülin analogudur ve albumine bağlanır.

Hastanın yaşı, hayat tarzı, motivasyonu, genel sağlık durumu ve tedavinin amaçları belirlenerek hastaya en uygun tedavi rejimi belirlenmelidir. Sık kan şekeri ölçümleri şarttır (4 yada 8 kez/gün).

CSII (Continuous subcutaneous insülin infusion) diğer bir multiple komponent insülin rejimidir. Bu yöntemin başarısında pompa hakkında iyi bir hasta eğitimi yakın takip ve sık kan şekeri ölçümü şarttır.

Tip 2 DM'nin başlangıç tedavisin de genellikle insülin yoktur. Diyet, egzersiz, kilo verme ve oral antihiperglisemik ajanlar başlangıçta glisemik kontrol için yeterli olacaktır. Kombinasyon tedavisine rağmen eğer glisemik kontrol sağlanamazsa insülin tedavisi verilir. Diabetin ilerleyici bir hastalık olması nedeniyle insülin kullanımı er yada geç varılacak noktadır.

Tip 2 DM'de insülin tedavisinin hedefleri Tip 1 diabetteki ile benzerlik gösterir. Hipergliseminin klinik semptomlarının eliminasyonu önemli bir hedeftir ve böylece mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riski azaltılır. Bununla birlikte obezite, hipertansiyon , dislipidemi, kalp damar hastalıkları ve diabetle ilgili komplikasyonların tedavisine önem verilmelidir.

Yeni tanı almış Tip 2 DM'li hastaların %20- %50'sinde diabete spesifik komplikasyonlar zaten vardır (1, 68).

Oral antihiperglisemik ajanlar birbirinden farklı patofizyolojik süreçleri etkileyerek kan glukozunu düşürürler. *İnsülin sekretegogları*: sülfanilüreler (chlorpropamid, glyburide, glipizide, glimepirid) ve nonsülfanilüre insülin sekretegogları repaglinide ve nateglinide ATP sensitif K kanallarının SUR- 1 alt ünitesine bağlanarak insülin sekresyonunu stimüle eder. *Biguanidler* grubunu temsil eden Metformin hepatik glukoz yapımını azaltır ve periferel glukoz kullanımını bir miktar düzeltir. *Alfa- Glukosidaz İnhibitörleri* postprandial karbonhidrat sindirimini geciktirerek etkilidir. *Thiazolidinedionlar* grubunda troglitazon, pioglitazon ve rosiglitazon yer alır. Peroxisome proliferator-activated receptor- gama (PPAR-g) nükleer reseptörüne bağlanırlar. Preadipositlerin adipositlere diferansiyasyonunu hızlandırırken artan yağ asiti alımı ve depolaması ile insülin rezistansını azaltırlar.

Monoterapide insülin sekretegogları, biguanidler, thiazolidinedionlar (HbA1c'de %1-2 azalma) ve insülin etkilidir. Alfa- glukosidaz inhibitörlerinin etkinliği az olduğu için tek başına pek önerilmez. En sık kullanılan rejimler 1) İnsülin sekretegogları ve metformin yada thiazolidinedionlar 2) Sülfanilüre ve Alfa- glukosidaz inhibitörleri 3) İnsülin, metformin yada thiazolidinedionlar.

Diyet, egzersiz ve multiple oral ajanlarla tedaviye yanıt vermeyen hastada insülin tedavisi endikedir ve bu durumda 0.3- 0.4 U/kg/gün sabah yada yatarken verilecek orta yada uzun etkili insülin tedavide yeterli olacaktır. İnsülin tek başına yada oral antihiperglisemik ajanla birlikte kullanılabilir (1, 69).

DİABETES MELLİTUS'UN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Diabetes Mellitusun kronik komplikasyonları vasküler (mikrovasküler ve makrovasküler) ve non vasküler komplikasyonlar olarak 2 gruba ayrılır. Bu komplikasyonlar hastalığın ikinci dekatında belirginleşir. Tip 2 DM uzun bir asemptomatik dönem olduğu için tanı anında komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Kronik hiperglisemi mikrovasküler komplikasyonların sebebidir. Makrovasküler komplikasyonlarla kronik komplikasyonlar arasındaki neden sonuç ilişkisi tam olarak kurulamamıştır fakat koroner damar hastalığı ve mortalite tip 2 DM hastalarda 2- 4 kat artmıştır. Bu olaylar FPG, postprandial glukoz ve HbA1c değerleri ile korelasyon gösterir. Dislipidemi ve hipertansiyonda makrovasküler komplikasyonlarda önemli bir rol oynar (1).

Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları

I. Mikrovasküler

Göz hastalıkları

Retinopati (proliferatif/ non proliferatif)

- Makuler Ödem
- Nöropati
 - Duyusal ve motor (mono ve polinöropati)
 - Otonomik
- Nefropati
- II.Makrovasküler
 - Koroner arter hastalığı
 - Periferik damar hastalığı
 - Serebrovasküler hastalık
- Diğerleri
 - Gastrointestinal (gastroparezi, diare)
 - Genitoüriner (üropati/ seksüel disfonksiyon)
 - Dermatolojik
 - İnfeksiyon
 - Katarakt
 - Glukoma

DIABETİK NEFROPATİ

Diabetik nefropati hem Tip 1 DM hemde Tip 2 DM'nin rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeniyle ilk kez diyalize giren hastaların yaklaşık %50'sinde etyoloji DM'dir ve diabete bağlı mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenidir. Yine bu ülkelerde her yıl ilk kez renal replasman tedavisine başlayan hastaların üçte birinde tanı diabetik nefropatidir (70, 71, 72, 73).

Diabetik bir hastada üç ile altı ay arasında en az iki idrar tahlilinde günlük 300 mg ve üzerinde albuminüri veya günlük 500 mg ve üzerinde proteinüri saptanması ile **diabetik nefropati** tanısı konulur (70). Kronik ve progresif bir hastalık olan diabetik nefropati, idrar albuminindeki artışın yanında artan kan basıncı ve azalan böbrek fonksiyonuyla karakterizedir (70).

Diabetik nefropatinin ortaya çıkışını ve SDBY gidişi kolaylaştıran risk faktörleri genetik yatkınlık, kan basıncı yüksekliği, kötü glisemik kontrol, mikroalbuminüri, glomerüler filtrasyon hızında artış, obezite, sigara kullanımı ve ırk kesin olarak belirlenmişken erkek cinsiyet, diyetle yüksek protein alımı ve hiperlipidemi daha az tanımlanmıştır (6, 70).

EPİDEMIYOLOJİ

Diabetik nefropati Tip 1 hastaların %30 ve Tip 2 hastaların %50'sinde gözlenir. Etnik faktörler Tip 2 DM'li hastalar arasındaki diabetik nefropati insidansını etkiler. Örneğin Meksikalı veya Afrikalı Amerikalılar da ve Pima

yerlilerinde insidans % 40- 60 iken Beyaz ırkta %10- 20 dir. Bunda genetik yatkınlık, diyet ve hipertansiyonun rol oynaması muhtemeldir (71, 3). Diabetli hastaların yaklaşık %75- 95'i Tip 2 DM iken diabetik nefropatili hastalarında çoğunluğu da Tip 2 DM dur. Son iki dekatta DM hastalar arasında son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidiş insidansı artarken bu hastaların çoğunun Tip 2 DM oluşu dikkat çekicidir. Bunun nedenleri olarak DM'nin ve özellikle Tip 2 nin prevelansındaki artış ve kardiovasküler mortalitede azalmayla birlikte Tip 2 hastalarının yaşam süresindeki uzama gösterilir (3).

Amerika Birleşik Devletlerinde SDBY nedeniyle renal replasman tedavisi başlanan hastalarda diabetik nefropati sıklığı 1976 yılında yaklaşık %3 iken 1994 yılında bu rakam %18'lere ulaşmıştır. Türk Nefroloji Derneği Ulusal Kayıt Sistemine göre 1991 yılında hemodiyalize giren hastaların yaklaşık %4,7'si diabete bağlı böbrek yetmezliği iken bu oran 1999 yılında %16,5 ve 2004'te ise %21.3'e çıkmıştır (70).

Yaşam kalitesini, mortalite ve morbiditeyi etkileyen bu rahatsızlık aynı zamanda gittikçe büyüyen bir ekonomik problemdir (3, 71).

TANI, TARAMA VE DOĞAL SEYRİ

Diabetik nefropatinin gelişmesi yıllar alır. Tip 1 DM'li hastalarda 3 yıldan önce gelişimi nadirdir ve genellikle 5- 15 yıldan sonra gelişir. Tip 2 DM'li hastalarda tanı öncesi uzun bir hafif semptomatik dönem olduğu için renal hastalığın doğal seyri tam anlaşılammıştır. Bu nedenle Tip 1 DM'li hastada tarama tanıdan 3- 5 yıl sonrasına kadar gerekmezken Tip 2 DM'li hastada tanı anında renal yetmezlik bulguları aranmalıdır (71).

Mikroalbuminüri diabetik nefropatinin bilinen en erken bulgusudur. Mikroalbuminürisi olan Tip 1 DM'li hastalara spesifik tedavi verilmediğinde bunların %85- 90'ında makroalbuminüri (>300 mg/gün) gelişir. Glomerüler filtrasyon hızı bir kez azalmaya başladığında Tip 2 DM tanılı hastadaki renal fonksiyon kaybı ile Tip 1 arasında belirgin bir fark yoktur (6, 71). Normalde idrardan protein atılımı 100- 200 mg/gün'ü geçmez. Bunun çoğu tübülüslerden atılırken küçük bir kısımda glomerülden filtre olur. Total idrar protein atılımında ki artışın öncesinde idrar albumin seviyesinde, artışın olduğu araştırmalarda gösterilmiştir. Mikroalbuminüri idrarda 30- 300 mg/gün yada 20- 200 µg/dk albumin bulunmasıdır. Erken diabetik nefropatinin markırı olarak değerlendirilir ve glomerüler filtrenin albumin geçişine izin verecek kadar hasarlandığı kabul edilir. Mikroalbuminürisi olan bütün hastalarda makroalbuminüri ve SDBY gelişmez. Hangi hastalarda makroalbuminüri gelişeceğini belirlemek için genetik ve fizyolojik markırlar üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Bazı çalışmalar diabetik nefropati ve çift delesyon ACE genotipi ilişkisini öne sürmüşlerdir. Şu an için bize önerilen mikroalbuminürisi olan her hastanın oldukça güvenilir olduğu bilinen metodlarla tedavisidir.

Hastalar her yıl idrar albuminine bakılarak izlenmelidir. Gün boyunca idrarla atılan protein miktarı gecekinden %25 daha fazladır. Aynı zamanda aynı hastada günden güne %40'a varan farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle tek örnekle tanı koymak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Uygulama kolaylığı ve güvenilirliği açısından sabah ilk idrarda albumin (μg)/kreatinin(mg) oranı kullanılması önerilir. Yirmidört saat idrardaki albumin de hesaplanabilir fakat hasta açısından oldukça zahmetlidir. Albumin/kreatinin oranı tanı ve takip açısından güvenilirdir. Bu oranın 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$ altında olması normaldir. Bu oranın 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$ üzerinde olması anormaldir. Üç- altı ay boyunca yapılan iki ölçümde hastada mikroalbuminüri ısrarla devam ederse tanı diabetik nefropatidir. Ağır egzersiz, fazla protein alımı, sıvı yüklenmesi, gebelik, ağır kalp yetmezliği, metabolik dekompanseasyon, ilaçlar, idrar yolu enfeksiyonu idrarla atılan protein miktarını artırır. Yirmidört saatlik idrardaki albumin geçici olarak 300 mg kadar çıkabilirse de 150- 200 mg dan daha büyük değerler genelde bir iki ölçümden sonra yükselmiş bulunur. İdrarda mikroalbuminüri tayini için kullanılan test çubukları idrar albumin atılımı 15 mg/L üzerindeki olgularda nefelometrik yöntemle karşılaştırıldığında %95 doğru sonuç verir.

Diabetik nefropati tanısı için nadiren renal biopsiye ihtiyaç duyulur. Diabetik nefropati tanısını destekleyen bulgular şunlardır: hastaların büyük bir çoğunluğunda albuminüri vardır, üriner sediment karakteristik değildir, hastaların çoğunda nefropati öncesi retinopati gelişmiştir ve diabet süresi Tip 1 için önemlidir (3- 5 yıldan önce nefropati gelişmez) (6, 70, 71).

Böbrek fonksiyonunun hesaplanması için hastada kreatin klirensi belirlenmelidir. Tübule sekrete edilen kreatin nedeniyle kreatin klirensi GFR'nin normalden yüksek çıkmasına neden olur fakat buna rağmen bize yaklaşık değer sunması açısından faydalıdır. Yirmidört saatlik idrar toplanarak kreatin klirensi hesaplanır bunun yanında kilo, yaş, cinsiyet ve diğer değişkenlerin kullanıldığı Cockcroft- Gault, MDRD formülleri vardır. Böbrek fonksiyonunu kullanılacak ilaçların doz ayarı açısından bilinmesi önemlidir. Kreatinin klirensindeki bu hesaplama hatası diabetik nefropatili hastalarda diabetik olmayanlara göre dahada yüksek olabilir. Bu kas kitlesinde ve diyetle protein alımındaki azalmadan kaynaklanabilir. Bazı hastalarda ise serum kreatin değerleri normal olduğu halde belirgin renal yetmezliğin varlığı dikkate değerdir (71).

KLİNİK GİDİŞ

Tip 1 DM ve Tip 2 DM hipergliseminin neden olduğu ve buna bağlı benzer komplikasyonların izlendiği kronik metabolik bir hastalık olmasına rağmen iki farklı hastalıktır ve diabetik nefropatinin gelişimi açısından bazı noktalarda önemli farklılıklar gösterirler.

TİP 1 DİABETİK NEFROPATİ

Mogensen ve Christensen tarafından Tip 1DM'li hastalarda böbrek hastalığının ortaya çıkış ve ilerlemesi 5 evrede tanımlanmıştır.

EVRE 1 (Hipertrofi- Hiperfiltrasyon Dönemi)

Tip 1 DM'li hastalarda diabet tanısı konulduğunda glomerül filtrasyon değeri %20- 40 artar ve %150 değerlerine ulaşır. İdrar protein atılımı GFR'ye paralel olarak artmıştır, ancak mikroalbuminüri düzeyinde değildir. Bu dönemde böbrek hacmi ile hiperfiltrasyon arasında yakın ilişki vardır.

EVRE 2 (Sessiz Dönem)

Glomerül filtrasyon hızındaki artış devam eder ve idrar albumin değeri normal sınırlardadır. Kan basıncı çoğunlukla normaldir. Konvansiyonel insülin tedavisi alanlarda bu evre 5- 15 yıl sürer. Klinik olarak birinci evreden ayrılamayan bu dönemde böbrekte önemli patolojik değişiklikler olur. Glomerül bazal membranı kalınlaşmış ve mezengium hacmi artmıştır. Bu dönemde hiperfiltrasyonla kan şekeri düzeyi doğrudan ilişkilidir. Kan şekeri düzeyi 250 mg/dl üzerinde seyreden olgularda GFR'de azalma olur.

EVRE 3 (Mikroalbuminüri- Başlangıç Dönemi)

Diabetin başlangıcından 6-15 yıl sonra ortaya çıkar.GFR yüksek veya normal sınırlara inmiştir. İdrardaki albumin miktarı 20-200 µg/dk (30-300 mg/24 saat) arasındadır. Kan basıncı normal sınırlarda bulunmakla birlikte daha önceki değerlere göre artış gösterir.

Bu evredeki önemli histolojik değişiklikler bazal membran kalınlaşması, mezengium hacminde artış, filtrasyon yüzeyinde kalınlaşmadır.

Ergenlik döneminde mikroalbuminürisi olanlarda daha hızlı olmak üzere GFR'de yıllık yaklaşık 1,1 ml/dk azalma izlenir. GFR'deki azalma bazal membran kalınlaşması ve interstisyum hacminde artışla doğru orantılıdır.

EVRE 4 (Aşık Nefropati Dönemi)

Bu evrede >300mg/gün albuminüri ve süregen proteinüri vardır. Her yıl proteinüri miktarı %15- 40'luk artış gösterir. GFR'de yıllık 10 -12 ml/dk lık geriye dönüşsüz azalma ortaya çıkar. Kan basıncı yükselmiştir. Kan basıncı ne kadar kontrolsüzse GFR'deki azalma o kadar hızlıdır.

EVRE 5 (Son Dönem Böbrek Yetmezliği)

Aşık proteinüri geliştikten ortalama 7 yıl sonra renal replasmana ihtiyaç duyulur. Bu hastalarda artık SDBY gelişmiştir (70).

TİP 2 DİABETİK NEFROPATİ

Tip 2 DM'li hastalarda renal yetmezliğin seyri heterojen özellik gösterir. Doğal seyri hakkında bilinenler ise sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda elde edilen bilgiler Tip 1 diabetik nefropati ile benzerlikler gösterdiğini ortaya koymuştur. Tip 2 DM'de normoalbuminürik mikroalbuminürik ve makroalbuminürik evreler arasında geçiş Tip 1 DM ile karşılaştırıldığında oldukça değişkendir. Tip 2 DM'lilerin ancak %30 -40'ında filtrasyon artışı olur. Bu artış hastanın o andaki kan basıncı, önceki kan şekeri ayarı ve lipid düzeyinden bağımsızdır. Glomerüllerde hipertrofiye pek rastlanmaz. Hastaların yaklaşık %20- 30'unda tanı anında yapısal değişiklikler ve bunların %5- 20'sinde bu evrede geriye dönebilen mikroalbuminüri vardır. Mikroalbuminürisi olan bu hastaların 10 yıl içerisinde nefrotik düzeyde proteinürisi gelişir ve kardiovasküler olay riski artmıştır.

Mikroalbuminürisi olan hastaların büyük bir bölümünde böbrek biopsi materyalinde nonspesifik değişiklikler yada normal görünümlü glomerüller izlenmiştir. Glomerüller histoloji diabetik nefropati için atıptır ve daha ileri düzeyde arteriel ve/veya tübülointerstisyel lezyonlar izlenir.

Tip 2 diabetik nefropatili hastalarda GFR'deki azalma hastalara göre değişkenlik göstermekle birlikte yıllık ortalama 12 ml/dk dır. Özellikle sistolik kan basıncı yüksekliği diabetik glomerülopatinin evresini ve GFR'deki azalmayı önemli ölçüde etkiler.

Bu hastaların %5- 15'inde SDBY gelişir (70, 71, 74, 75).

Tip 2 Diabetik nefropatide karakteristik özellikler

Evre 1 Normal serum kreatinin ve artmış GFR (fakat Tip 1 DM'deki kadar artmamıştır). Metabolik sendrom yada Tip 2 DM ilişkili esansiyel hipertansiyon nedeniyle kan basıncı yüksek olabilir.

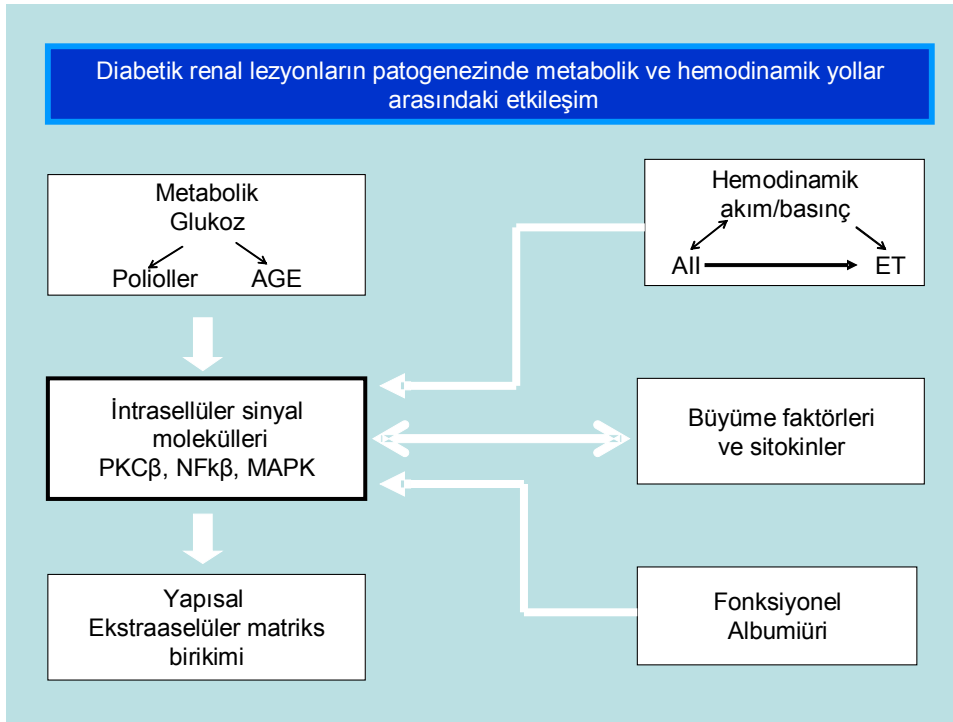
- Evre 2 Hipergliseminin tanı ve tedavisi sonrasında anormal albuminüri kaybolabilir. Glisemik kontrol ile GFR hafif azalabilir fakat kan basıncı artma eğilimindedir.
- Evre 3a İlk tanı anında mikroalbuminüri saptanabilir (uzun yıllar tanı konmadan kalabileceğinden) Diabetli hastada yıllar sonra kan basıncı artışına ve glisemik kontrole bağlı olarak normoalbuminüriden mikroalbuminüri gelişir.
- Evre 3b Hipertansiyon sık izlenir. Glomerüler filtrasyon hızı hala normaldir fakat artma eğilimindedir. Bazı çalışmalarda yüksek normoalbuminüri ile beraber GFR'de azalma vardır.
- Evre 4 Diabetli hastada tipik olarak 10- 15 yıl içinde proteinüri gelişir. Glomerüler filtrasyon hızındaki azalmadaki değişkenlik metabolik ve kan basıncı kontrolüne bağlıdır. Risk faktörleri, hiperglisemi ve yüksek normal kan basıncı ve hipertansiyon tedavi edilmelidir. Kan basıncı tolere edilebilen en alt seviyeye çekilmelidir. Kardiovasküler problemler sıktır. Biopside tipik lezyonları vardır fakat bir kısmında başlangıçta değişiklik izlenmez. Retinopati sıktır fakat her zaman yoktur.
- Evre 5 Geç dönemdir ve renal yetmezlikten hemen önce veya renal yetmezlik vardır (76).

PATOGENEZ VE YAPISAL RENAL DEĞİŞİKLİK

Diabetik nefropati metabolik ve hemodinamik faktörler arasındaki etkileşimle olur. Hiperglisemiyle oksidatif stres artar renal polioller oluşur ve ileri glikozilasyon son ürünleri (AGE) böbrekte birikir.

Hemodinamik faktörler, sistemik kan basıncında ve glomerüler içi basınçta artış ve vazoaaktif hormon yollarının aktivasyonu (renin-anjiyotensin sistemi, endotelin) dur. Bu hemodinamik faktörler kendi başına yada metabolik faktörlerle etkileşerek bazı intraselüler yolları aktive eder ve diabetik nefropatideki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin (albuminüri, glomerüler hasar) nedeni olan sitokinlerin yapımını indükler.

Diabetik nefropatide mikroanjiopatik ve makroanjiopatik hasar birlikte görülür. Mikroanjiopati DM nedeniyle uzun dönem hiperglisemiye maruz kalan böbrekte gelişen jeneralize küçük damar hastalığıdır. Arteriol ve glomerüler kapillerlerde yapısal değişiklikler olur. Diabetik makroanjiopatik hasarlar ise renal arterlerin ateroskleroza, glomerüller ve tubülüslerde iskemik atrofi, infarkt, fibrozis gibi sekeller olarak karşımıza çıkar.



Şekil 1: AGE, ileri glikozilasyon son ürünleri; All, anjiotensin II; ET, endotelin; PKC β , protein kinaz C beta; NFK β , nükleer faktör- kappa beta; MAPK, mitojen aktive edici protein kinaz.

Tip 1 DM ve Tip 2 DM'nin renal lezyonları arasında temel bir farklılık yoktur. Diabetik nefropatide böbrek boyutları artmıştır.

Glomerüler İnterkapiller Nodüler lezyon (Kimmelstiel- Wilson Nodülü):

İyi sınırlanmış, eozinofilik, PAS pozitif yapılar olup çevresel glomerül lobunun merkezine yerleşmişlerdir. Diabetik nefropati için patognomoniktir ve geç dönemde izlenir. Bu histolojik görünüm ağır proteinüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi klinik bulgularladır.

Diffüz Glomerül Lezyonları:

Nodüler lezyondan daha sık izlenir. Başlangıçta normal olan glomerüler yapı 2 yıldan sonra glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve mezengial matrikste genişleme şeklinde kendini gösterir. On yıldan sonra Tip 1 DM'li hastalarda %90 ve Tip 2 DM'li hastalarda %25- 50 oranında olduğu bildirilmiştir

Arteriyel Lezyon:

Diabetes Mellitus dışında nadiren izlenir. Efferent ve afferent arteriollerde tüm damar duvarını tutan ve zamanla duvarın yerini alan hiyalin değişiklik vardır. Efferent arteriolde görülmesi diabete özgüdür.

Tubulus ve İnterstisyum:

Burada ortaya çıkan değişiklikler herhangi bir ilerleyici böbrek hastalığında görülen lezyonlardan farksızdır. Tübüler bazal membranda kalınlaşma, tubuler atrofi, interstisyel fibrozis gözlenir.

Diabetik glomerulopatinin geç evresinde böbreklerde hipertrofik, hiperfonksiyone glomerül, diffüz ve nodüler glomerüler değişiklikler, kısmi iskemik skleroz, glomerülde tam tıkanma şeklinde değişiklikler görülür (70, 74, 77).

DIABETİK NEFROPATİDE TEDAVİLER

Kan Şekeri Kontrolü

Birçok klinik çalışmada sıkı kan şekeri kontrolünün böbrek fonksiyonunun korumasında katkısının olduğu bildirilmiştir. Diabetes Complication and Control Trail (DCCT) çalışmasında sıkı kan şekeri kontrolünün diabetik nefropati gelişimini belirgin bir oranda azalttığı ve Tip 1 DM ilerleyişini yavaşlattığı bildirilmiştir. Altı buçuk yıl süren ve 1441 Tip 1 DM lu hasta ile yapılan çalışmada hastalar konvansiyonel tedavi (ortalama HbA1c %9,1) veya yoğun insülin tedavisi (ortalama HbA1c %7,2) grupları olarak ayrılmışlardır. Yoğun insülin tedavisi grubunda mikroalbuminüride %39 azalma ve albuminüri gelişiminde %54 azalma izlendi. Aynı hastalar 4 yıl sonra tekrar gözden geçirildi ve yeni albuminürik vaka riskinin sıkı glisemik kontrol grubunda %86 azaldığı saptandı. Bu çalışmada tekrarlayan hipoglisemi ataklarına neden olmaksızın kan glukozunu normale en yakın değerde tutmak önerilmiş ve diabet tedavisinde yıllar geçtikçe glisemik kontrolün sıklıkla kötüye gittiği belirtilmiştir. Sıkı glisemik kontrolün en önemli yan etkisi 2-3 kat artan hipoglisemi epizodları ve kilo alımıdır.

Tip 2 DM hastalarda da sıkı glisemik kontrol gereklidir. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) çalışmasında yoğun insülin tedavisi grubunda (HbA1c %7) konvansiyonel tedavi grubunda (HbA1c 7,9) hedeflendi. Sıkı glisemik kontrol grubunda mikroalbuminüri risk azalması %11 iken mikroalbuminüriden proteinüri geçişte azalma %3,5'tir. Diabetik nefropatide Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda amaç HbA1c değerini %72'nin altında tutmaktır (70, 71).

Yoğun insülin tedavisinin mikroalbuminüri geliştikten sonra diabetik nefropati seyrine katkısı tartışmalıdır.

Kan Basıncı Kontrolü

Hipertansiyon klasik olarak mikroalbuminürinin başlangıcından itibaren 2 ila 5 yıl içinde ortaya çıkar. Hipertansiyon geç komplikasyon değil erken anormalliktir. Tip 1 DM hastalarda kan basıncı yüksekliğinin belirmesi çoğunlukla diabetik nefropati varlığını işaret eder. Tip 2 DM'li hastalarda ise nefropati olmadanda hipertansiyon izlenir. Tip 2 DM'li hastalarla yapılan

UKPDS çalışmasında böbreğin korunmasında kan basıncı kontrolünün kan şekeri kontrolünden daha önemli olduğu bulundu. Çeşitli çalışmalarda Tip 1 DM ve Tip 2 DM'li hastalarda sistemik hipertansiyon kontrolünün proteinüriyi azalttığı ve beraberinde böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlattığı gösterilmiştir.

Diabetik hastada hipertansiyon varlığında kardiovasküler risk (dislipidemi, hiperürisemi, tromboza yatkınlık, sol ventrikül hipertrofisi) prevelansı artmıştır. Nefropati ile ilişkili ölümlerin yarısından fazlası kardiovasküler nedenlerdendir. Hipertansiyon diabetin bütün vasküler komplikasyonlarını ve albuminüriyi artırır ve GFR'deki düşüşü hızlandırır.

Nefropatisi olan hipertansif diabetik hastalarda normal değerler olarak primer hipertansifler (140/90 mmHg) için önerilen değerler kullanılmamalıdır. Antihipertansif tedaviye kan basıncı 130/85 iken başlanmalı ve 125/75 mmHg civarı hedeflenmelidir. Hipertansif tedavide ilaç tedavisi yanında yaşam tarzı değişiklikleri (egzersiz, ideal kiloya inme, sigara bırakma) yapılmalıdır. UKPDS çalışması sıkı kan basıncı kontrolünün (144/82 mmHg) mikrovasküler komplikasyonları %37 ve inme oranını %44 azalttığını göstermiştir.

Kan basıncı kontrolünün başarısı hangi ajanın tedavide kullanıldığından daha önemlidir. ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri (KKB), beta blokerler gruplarının antihipertansif etkinlikleri açısından birbirine üstünlüğü yoktur ve hepsi kardiovasküler problemi azaltır. Hastaların çoğu birçok antihipertansif ajana ihtiyacı duyar ve buna rağmen kan basıncı kontrol altına alınabilen hasta azdır.

Kan basıncı kontrolü ve proteinüriyi azaltan ilaçlar ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, dihidropridin dışı KKB ve beta blokerlerdir. Sodyum alımının yüksek olması ACE inhibitörleri ve KKB'lerinin anti-proteinürik etkisini azaltır. Anjiotensin reseptör blokerlerinin ve ACE inhibitörlerinin proteinüriyi azaltarak sağladıkları renoprotektif etki aynıdır. Bu üç grubun ilaçları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları artırma potansiyeli olan glukoz ve lipid metabolizmasını etkilemezler. Hipervolemik, GFR azalmış hastalarda furosemid kan basıncı kontrolünde yararlıdır. GFR 30ml/dk altında iken furosemid kullanılmalıdır. Lipid, glukoz metabolizma bozukluğu ve elektrolit dengesizliği yapar. Potasyum tutucu ajanlar hiperkalemi riski nedeniyle renal yetmezliği olan hastalarda kullanılmaz. Beta blokerlerle ilgili uzun dönem çalışmaları yoktur. Hipoglisemi riskini artırır ve hipoglisemi bulgularını maskeler. Taşikardi veya kalp krizi öyküsü olanlarda kullanılır. Beta blokerlerin kullanımı önerilmese de UKPDS çalışmasında atenelol'ün kan basıncını düşürme ve mikrovasküler komplikasyonlardan koruma açısından kaptopril kadar etkili olduğu belirtilmiştir (70, 71).

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Mikroalbuminürisi olan Tip 1 DM'li hastalarda ACE inhibitörlerinin böbrek hastalığının ilerleyişini azalttığı gözlenmesine rağmen mikroalbuminüri gelişmeden tedaviye başlamanın yararlı olup olmadığı halen tartışmalıdır.

ACE inhibitörleri kullanıldığında proteinüride görülen azalma kan basıncındaki azalmadan bağımsızdır. Daha kan basıncı iyice azalmadan proteinüride belirgin azalma olur. Yaklaşık 20 çeşit ACE inhibitörü vardır ve böbreğin korunması ve proteinüriye etkileri açısından aralarında belirgin bir fark yoktur. ACE inhibitörleri protein atılımını azaltmakla birlikte sistemik kan basıncını, glomerül kapiller duvarından filtrasyonu ve glomerüler membran geçirgenliğini azaltır (70, 71).

Protein Kısıtlaması

Diabetik ve nondiabetik nefropatili hastalarda diyetle protein alımının azalmasının böbrek hastalığının gidişatını azalttığı gösterilmiştir. Protein alımının artması GFR'yi ve glomerüllerdeki hidrostatik basıncı artırır. Bu basıncı azaltmak böbrek için koruyucudur. Hastaların malnütrisyonundan korunmak için 0,6 gr/kg/gün'den az protein almamaları önerilir. Genel olarak 0,8gr/kg/gün altında protein tüketilmesi düşük protein ile beslenme olarak kabul edilir (70, 71).

Diabetik nefropatinin yönetiminde önerilenler şunlardır:

Hastaların taranması:

- Tip 1 DM tanısı konmuş hastalar tanıdan 5 yıl sonrasında yıllık mikroalbuminüri taraması yapılmalıdır. Tip 2 DM hasta daha erken hatta ilk tanı anında taranmalıdır. Tercih edilen tarama metodu albumin/kreatinin oranıdır.

Yerleşmiş mikroalbuminürisi olan (>30 mg/gün) yada proteinürisi olan hastada (>300 mg/gün)

- Sıkı glisemik kontrol gereklidir (hedef HbA1c <7%)
- Sıkı kan basıncı kontrolü şarttır (hedef 130/80 mmHg ve eğer proteinüri >1 gr/gün ise 125/75 mmHg dir).
- Normotansif hastalarda dahil olmak üzere hepsinde ACE inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokerleri kullanılır.
- Proteinüriyi azaltmak için yukarıda anlatılan yaklaşımlar kullanılır (hedef %50 azalma ve 500 mg/gün'ün altında yada normale en yakın düzeyde tutulmalı). Proteinüride artışı engellemek en önemli hedefdir.

- Hastanın diyetini gözden geçirilir ve aşırı protein tüketimi varsa azaltılır. Bazı durumlarda düşük protein diyetini seçilir.
- Hastanın kan lipid düzeyini gözden geçirmek ve önerilen değerlerde tutmayı hedeflemek gerekir.
- Hastalara sigara içmemeleri için öneride bulunmalıdır (71).

GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI (GFR)

Glomerüler Filtrasyon

İnsan böbreğinin her biri, glomerül adı verilen yaklaşık $\sim 10^6$ kapiller ünite içerir (51). Glomerülden bowman kapsülü içine filtre olan sıvıya glomerüler filtrat adı verilir. Glomerüler kapillerlerin membranları ise glomerüler membran adını alır. Glomerüler membran özelleşmiş bir yapıdır ve başlıca 3 kısımdan oluşur:

1. Kapillerlerin kendisine ait endotel tabakası
2. Bazal membran
3. Bazal membranın dışında yer alan epitelyal hücreler

Çok katmanlı olmasına karşın glomerüler membranın geçirgenliği olağan bir kapillere göre 100- 500 kat fazladır. Kapiller endotel hücreleri arasında fenestrae (pencere) adı verilen binlerce delik yer alır. Bazal membranın diğer tarafında ise epitelyal hücrelere ait slit por adı verilen aralıklar yer alır. Permeabilitesi (geçirgenliği) fazla olmasına karşın glomerüler membranın seçiciliği molekül büyüklüğüne göre değişmektedir.

<u>Molekül ağırlığı</u>	<u>Geçirgenlik</u>	<u>Örnek Madde</u>
5.200	1.00	İnülin
30.000	0.5	Küçük protein
69.000	0.005	Albumin

Bu seçiciliğin iki nedeni vardır:

1. Slit porların büyüklüğü
2. Elektriksel yük: Glomerül porlarının bazal membran kısımları kuvvetli negatif yüke sahip kompleks proteoglikanlar içerir ve dolayısıyla negatif yüklü molekülleri uzaklaştırır.

Glomerüler filtratın kompozisyonu: Glomerüler filtratın yapısı pratik açıdan plazma ile aynıdır ama içinde çok az miktarda protein içerir. İçinde eritrosit yoktur, %0.03 oranında protein içerir ve bu plazmadakinin 1/240'ı kadardır.

Glomeruler filtrasyon hızı (GFR): Her iki böbreğin tüm nefronlarında birim zamanda üretilen glomerüler filtrat miktarına glomerüler filtrasyon hızı denir. Normal bireyde bu değer yaklaşık 125 ml/dakikadır. Normal (70- 140 ml/dk). Günde üretilen glomerüler filtrat miktarı yaklaşık 150- 180 litredir (125 ml/dakikaX 1440 dakika) ama %99'undan fazlası reabsorbe edilir ve geri kalanı idrar olarak atılır.

Böbrek yetmezliğinin derecesinin saptanması, ilaç dozunun ayarlanması, kronik diyaliz tedavisine başlangıç zamanının ve tedaviye yanıtın belirlenmesi açısından glomerüler filtrasyon değerinin ölçümü önemlidir.

Glomerül içinde filtrasyonu sağlayan dinamiği oluşturan etkenler:

1. Glomerüler kapillerler içindeki filtrasyon lehindeki hidrostatik basınç
2. Bowman kapsülünün filtrasyona karşı koyan hidrostatik basıncı
3. Filtrasyona engel oluşturan plazma proteinlerinin onkotik basıncı
4. Filtrasyona yardımcı olan Bowman kapsülü içindeki proteinlerin onkotik basıncı (Fizyolojik koşullarda bu basınç sıfıra yakındır).

Bu faktörleri değiştiren nedenler arasında böbrek kan akımı, afferent arteriollerin daralması, sempatik uyarım ve arteryel basınç yer alır. Otoregülasyon nedeni ile kan basıncının 80-180 mmHg arasındaki değerlerinde GFR'de değişiklik olmaz.

Normal filtrasyon basıncı yaklaşık 15 – 25 mm Hg kadardır. Filtrasyon katsayısı K_f olarak gösterilir ve her iki böbrekteki glomerüler filtrasyon değerinin mm civa cinsinden filtrasyon basıncına oranlanması ile bulunur.

Glomerüler filtrasyon değerini böbrekler değişen fizyolojik durumlara göre yeniden düzenleyebilir. Bu otoregulasyonda rol alan mekanizmalar miyojenik, tübüloglomeruler mekanizma ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonudur (78).

Ultrafiltrasyonda görülen Değişiklikler

Gündüz ultrafiltratı, geceye oranla %30 daha fazladır. 20-30 yaşlarında ortalama 120-130 ml/dk dır. 40 yaşından sonra glomerüler filtrasyon değeri her yıl 1ml/dk azalır. Sekizinci dekata gelindiğinde tek böbrekteki glomerül sayısı 1 milyondan 600 binlere kadar düşer (18).

Çocuklarda glomerüler filtrasyon miktarı erişkinlerden daha düşüktür ve vücut yüzey alanına göre hesaplamalar yapılır.

Glomerüler Filtrasyon Hızındaki Varyasyonlar

Glomerüler filtrasyon hızının diurnal ritminde, fizyolojik varyasyonlarda en yüksek değere öğleden sonra, en düşük değerde gece boyunca ulaşılır. Glomerüler filtrasyon hızında anlamlı artışlar gebelikte olur (% 50-60) egzersizde volum deplasmanı olduğu için GFR düşer (78).

KLİRENS KAVRAMI

Klinikte glomeruler filtrasyon değeri hesaplanırken klirens formülleri kullanılır (78). Glomeruler filtrasyon hızı ideal filtrasyon markırlarının üriner klirensi hesaplanarak bulunur.

$C_i = U_i V / P_i$ bu eşitlikte C_i ideal filtrasyon markırının klirensi, U_i ideal markırın üriner konsantrasyonu, V idrar akım hızı, P_i idrar toplama periodunda ideal markırın plazma konsantrasyonudur. Klirens ölçümü için kullanılacak olan ideal markır dolaşımında serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca sekrete olmamalı, geri emilmemeli, sabit hızda endojen olarak üretilmeli ve kolayca ölçülebilir olmalıdır (8, 17, 40, 78). İdeal bir markırla yapılan ölçümde $C_i = GFR$ 'dir ve infüzyon hızından bağımsızdır.

Glomeruler filtrasyon hızı, eksojen bir markırın, bolus yada sürekli infüzyon şeklinde verildikten sonra, idrar ve/veya plazmada konsantrasyonunun belirlenmesiyle ölçülür. İlk eksojen markırlardan biri inulindir izotopik olarak işaretli iotalamate, iodotalamate, ^{51}Cr - EDTA, ^{99m}Tc - DPTA ve kontrast medium ioheksolün yüksek basıçlı likit kromotografi ile ölçümüyle glomerüler filtrasyon hızı belirlenir.

Endojen markır olarak kreatinin, üre veya üratın klirensi yada direk plazma konsantrasyonu (kreatinin, üre, ürat, düşük molekül ağırlıklı proteinler) ölçülür (8, 10, 15, 16, 31).

İnulin Klirensi

İnulin, 5200 Da ağırlığında bir polisakkarit olup ideal markır olma kriterlerini doldurmaktadır ve üriner klirensi glomerüler filtrasyon hızının ölçümünde uzun zamandır standart metod olarak kullanılmaktadır. Genç erkek ve kadındaki normal değerleri 130 ve 125 ml/dk/1.73 m²'dir. 30-40 yaşlarından sonra değerler her dekatta 10 ml/dk/1.73m² azalır. Ölçüm metodu ise pratik klinik kullanıma uygun değildir. Sürekli infüzyon, bazense kateterizasyon ve yatak istirahatı gerektirir (7, 8, 16).

GFR'nin Radyoaktif ve non Radyoaktif Maddelerle ölçümü

Radyonükleid işaretli maddeler alternatif filtrasyon markırı olarak kullanılmaktadır. ¹²⁵I- iotalamat, ⁵¹Cr- EDTA, ^{99m}Tc- DPTA ideal markır olma kriterlerini doldururlar. İnülin klirensiyle benzer sonuçlar verirler. Güvenilir ve klinikte nispeten uygulanabilir olmasına rağmen pahalı olduğu ve hastanın radyasyona maruz kaldığı unutulmamalıdır. Çocuklarda ve gebelerde uygulanmaz .

İotalamat (iyonik) ve ioheksol (non-iyonik) gibi non-radyoaktif kontrast maddelerin HPLC methodu ve X-ray floresans analizi ile plazma ve idrarda ölçümü ile de GFR hesaplanır. Bunlardan iohexol daha az allerjik potansiyel taşır ve teorik olarak daha az nefrotoksiktir. Sağlıklı bireyde veya renal patolojisi olanlarda inülin klirensiyle benzer sonuçlar verir.(8, 15, 16, 20, 21, 30, 31).

Üre Klirensi

Protein metabolizmasının major yan ürünü olan üre kullanımdaki ilk endojen markırdır. Üre glomerüllerden serbestçe filtre edilir, tübulüslerden sekrete edilmez fakat büyük bir kısmı (% 40-70) renal tübüllerden pasif olarak reabsorbe olur. Renal perfüzyonun azaldığı durumlarda ise filtre olan ürenin bir kısmı kan dolaşımına döneceğinden kandaki konsantrasyonu GFR değerinin daha az tahminine yol açar. İdrarla günde yaklaşık 20-30 gr üre atılır. Diyet, hepatik fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, malnütrisyon ve hiperalimentasyon durumlarında üretim hızı değişir (12, 20, 78).

KREATİNİN

Kreatin karaciğerde sentez edilir, kas ve diğer dokular tarafından dolaşımdan aktif olarak alınır. Total vücut kreatin in %98'i kaslardadır ve bunun %60- 70'i fosfokreatindir.

Kas kreatininin nonenzimatik dehidratasyonu ile kreatinin oluşur. Kreatinin 113Da ağırlığındadır. İdeal filtrasyon markırı olma kriterlerinin tamamını değilse de büyük bir kısmını doldurmaktadır. Proteine bağlanmaz, glomerülden serbestçe filtre edilir, böbreklerde metabolize olmaz fakat düzenli olarak sekrete edilir ve bazen de tübüllerden reabsorbe olur. Tübüler reabsorbsiyon ve sekresyon miktarı bireyler arasında ve aynı bireyde değişkendir. Kreatinin tübüler sekresyonu nedeniyle kreatinin klirensiyle bulunan değer glomerüler filtrasyon değerinden %15 daha fazladır. Kronik böbrek yetmezliği ve şiddetli proteinüri varlığında kreatinin tübüler sekresyonu daha da artar ve ilerlemiş böbrek yetmezliğinde kreatinin klirensinin gerçek GFR'ye oranı 2- 2.5'e

yükselir. Bu nedenlerle kreatinin klirensinin hesaplanması bize renal fonksiyonun yaklaşık değerini verecektir.

Ortalama kreatinin yapımı kadınlara göre erkeklerde, yaşlılara göre gençlerde ve beyaz ırka göre siyahlarda daha fazladır. Bu durumda serum kreatinin konsantrasyonunda da yaş, cins ve ırka göre farklılıklar vardır deriz.

Hesaplı olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle serum kreatininin takibi renal fonksiyon tayininde sık kullanılmıştır. Kan kreatinin konsantrasyonu ve GFR arasındaki nonlineer ilişkiden dolayı kreatinin konsantrasyonu hafif ve orta derecede GFR değişikliklerine tespitite hassas değildir. Örneğin kreatinin değeri 0.6 mg/dl den 1,2mg/dl ulaşması GFR'nin yaklaşık %50 azalmasına neden olurken ikinci değer normal sınırlar içerisinde yer almaktadır. Bazal değer bilinmediğinde bu değer klinisyenin dikkatini çekmez.

Glukoz, ürik asit, ketonlar, plazma proteinleri, sefalosporinler jaffe metodu kullanıldığında yüksek kreatinin değerlerine neden olur. Cimetidine, triamterene, spironolakton, amiloride, probenecid, trimethoprim gibi ilaçlar, kreatinin tübüler sekresyonunu azaltarak serum kreatininini artırır ve klirensi azaltırlar.

Kas kitlesinin kaybı halinde (kronik glukokortikoid tedavisi, hipertroidizm, ALS, progresif müsküler distrofi, polimiyelit, parapleji, quadripleji, yaşlanmayla) kreatinin üretimi azalır. Diyetle protein alımının azlığı kas kitlesini azaltarak yada bundan bağımsız olarak kreatinin havuzunu etkiler. Travma ve febril durumlarda kreatinin atılımı artar.

Diabetik hastalarda kreatinin tübüler sekresyonu artar ve böylece klirens değeri normalden daha yüksek bulunur. Bu hastalarda kas kaybı veya amputasyon nedeniyle kas kitlesinde azalma kreatinin yapımını azaltmıştır (8, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 20, 23, 31, 78).

Kreatinin Klirensi Tayini

24 saat idrar toplanarak: Kreatinin klirensi, daha önce tayin edilen idrar kreatinin düzeyi, kan kreatinin düzeyi, ve 24 saatlik idrar miktarının dakika idrar volümüne dönüştürülerek klirens formülüne uyarlanması ile bulunur. İdrar toplamak hastalar için oldukça zahmetli ve zaman alıcıdır. Fazla yada az toplanmasına bağlı hatalar oluşabilir. Kan kreatinin düzeyi ölçümünü ve kreatinin tübüler sekresyonunu etkileyen durumlar kreatinin klirensini etkilerler. Diabetik ketoasidoz, metanol veya isopropil alkol zehirlenmesinde vücutta biriken ketonlar ve birçok sefalosporin jaffe metoduyla ölçülen serum kreatinin düzeyinde yükselmelere neden olur. Cimetidine, triamterene, spironolactone, amiloride, probenecide, trimetoprim gibi ilaçlar kreatininin tübüler sekresyonunu azaltarak serum kreatininini artırır ve kreatinin klirensini azaltırlar.

Kreatinin klirensi (ml/dk)= İdrar kreatinin (mg/dl)x Günlük idrar hacmi (ml)

Serum kreatinin (mg/dl)x 1440

GFR_{C&G}: Cockcroft ve Gault formülünde serum kreatinin, yaş, cinsiyet ve kilo kullanılarak ml/dk cinsinden kreatinin klirensi hesaplanır. Çalışmalarda ölçülen kreatin klirensi ile korelasyonu iyidir (R²= %84). Hepatik yetmezliği, ödemi, kas kitlesinde kayıp yada obezitesi olanlarda doğru sonuçlar vermez. Böbrek yetmezliği belirli bir dengede olan hastalarda kullanılması önerilir (8, 21, 23, 37, 78).

$$\text{GFR}_{\text{C\&G}} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{İdeal kilox F}}{\text{serum kreatinin (mg/dl)} \times 72}$$

Hasta kadınsa F= 0,85
Hasta erkekse F= 1

GFR_{MDRD}: (The Modification of Diet in Renal disease) çalışmasının verileri ile serum kreatinin konsantrasyonu kullanarak GFR tahmini için daha doğru bir formül geliştirmek istenmiştir (38, 41). Bu eşitliğin bazı avantajları vardır boy, kilo ve renal etyolojinin bilinmesi gerekmez. Etnik faktörün eşitlikte yer alması kronik renal hastalık prevalansının siyah ırkta yüksek olduğu dikkate alınırsa oldukça önemlidir ve 24 saat idrar toplamayı gerektirmez.

Yaşlı, gebe ve çocuklarda, kas kitlesi azalmış, karaciğer yetmezliği yada malnutrisyonu olanlarda korelasyon iyi olmayabilir (29, 38, 41).

MDRD= Demografik ve serum değişkenleri ile

$$\text{GFR}_{\text{MDRD}} = 170 \times (\text{Pcr})^{0.999} \times (\text{yaş})^{0.176} \times (0.762 \text{ hasta kadınsa}) \times (1.180 \text{ hasta siyah ırktansa}) \times (\text{BUN})^{0.170} \times (\text{Alb})^{+0.318}$$

GFR_{cyt} :Düşük molekül ağırlıklı serum sistatin C'nin ideal bir GFR markırı olarak çalışılmasıyla GFR tahmini için formül geliştirilmiştir.

$$\text{GFR}_{\text{cyt}} = 74.835 / \text{Sistatin C}^{1/0.75} \text{ (42).}$$

DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI PROTEİNLER (LMWP)

Günümüzde düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (B2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, Alfa-1 mikroglobulin ve sistatin C) glomerüler filtrasyon hızının tam ve doğru belirlenmesinde filtrasyon markırı olarak, kreatinine üstünlüğü ve rutin kullanımı araştırma konusudur. Bunlardan B2 mikroglobulin ve sistatin C üzerine çalışmalar yoğunudur. Düşük molekül ağırlıklı proteinler glomerülden serbestçe filtre olur, nerdeyse tamamen reabsorbe olur ve

proksimal tübülüste katabolize edilir (5, 10, 11, 13, 14, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 30, 43, 44).

B2 Mikroglobulin

Molekül ağırlığı 11.8 kDa dur. Hafif zincir HLA class I kompleksi olup ağır zincirden ayrıldıktan sonra plazmada serbest monomer olarak bulunur. Glomerüllerden serbestçe filtre edilir ardından renal tübüllerden reabsorbe ve degrede edilir. Serum konsantrasyonu kas kitlesinden ve yaştan bağımsızdır. Bir çok malignensi, enfeksiyöz ve lenfoproliferatif hastalıkta (multiple myeloma, AIDS) seviyesi artar. Lenfatik neoplazilerde serum konsantrasyonu prognozla direkt ilişkilidir (5, 23, 27, 49).

SİSTATİN C

γ -trace yada post- γ globulin olarak adlandırılan sistatin C nonglikolize, 122 aa içeren, 13kDa ağırlığında, düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir (10, 11, 12, 13, 14, 15, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 43, 44, 45, 46, 49, 51, 53, 56).

İnsan sistein proteinazları peptid ve proteinlerin intraselüler katabolizmasında, prohormonların proteolitik proçesinde, kollojen katabolizmasında ve normal dokunun malign hücrelerle penetrasyonunda önemli rol oynar. Sistatin C, ölü hücrelerden sızan intraselüler enzimlerin bağ dokuyu hasarlamasını engeller. İnflamatuar olayda kuvvetli bir düzenleyici ve viral, bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı düşünülmektedir (13, 49).

İlk olarak 1961'de Clausen, normal serebrospinal sıvıda alkalin özellikte bir protein gösterdi ve bunu γ -CSF olarak isimlendirdi. Aynı yıl tübüler proteinürisi olan hastaların idrarında post- γ globulin proteini tanımlandı. 1962'de ise serebrospinal sıvı, kan, idrar, asit ve plevral sıvıda gamma elektroforetik mobilitesi olan bir protein gösterildi. 1984'te yeni bir sistein proteinaz inhibitörü (insan sistatini) izole edilmiş ve insan γ -trace proteiniyle aynı özellikleri olduğu belirtilmiştir. İnsan sistatini tavuk yumurtası beyazı ve memelilerdeki sistatin A ve B moleküllerine benzerliklerinden dolayı sistatin C olarak isimlendirilmiştir. İnsan sistatin ailesi bilinen 12 protein içerir (13, 43).

Sistatin C, hemen hemen tüm vücut sıvılarında fizyolojik PH'da pozitif yüklü, isoelektrik noktası 9.3 olan temel bir mikroproteindir. Sistatin C'nin tüm nükleotid sekansı ve 20 nolu kromozomda yerleştiği belirlenmiştir.

Tüm vücut sıvılarında yer almasına rağmen serebrospinal sıvı, seminal plazmada yüksek konsantrasyonda, kolostrum, asit mayi, tükürük ve plevral sıvıda düşük konsantrasyonda bulunur. Plasental bariyeri geçmez ve 1-50 yaşları arasında serum düzeyi sabittir. Normal plazma konsantrasyonu 1.0mg/t, aralığı ise 0.6- 2.5 mg/l dir (43).

Sistatin C tayini için plazma yada serum dondurularak veya buzdolabında haftalarca muhtemelen aylarca saklanabilir. Bunun tersine serebrospinal sıvı ve idrardaki miktarı hızla parçalanır stabil değildir.

Sistatin C düzeyini ölçmekte kullanılan iki farklı lateks immün çalışma yöntemi mevcuttur. Turbidimetri (PETİA) ve nefelometri (PENİA) metodları daha önce kullanılan yöntemlere göre daha hızlı ve güvenilirdir (12).

Sistatin C tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilmekte olup, inflamatuvar olaylarda üretim hızı değişmemektedir. Yüksek doz glukokortikoid sistatin yapımını artırırken düşük yada orta doz etkisizdir (43, 50). Troid disfonksiyonunun sistatin C düzeyine major etkisi vardır (52). Hafif tiroid disfonksiyonu da sistatin C seviyesi üzerinde etkilidir. Kreatinin konsantrasyonunun tersine, ötroidi haline göre hipotiroidide sistatin C seviyesi azalır hipertiroidi de ise artar (53, 58).

Sistatin C küçük molekül ağırlığı ve sabit oluşum hızı nedeniyle glomerullardan serbestçe filtre edilir, sekrete edilmez ve tübuler epitel hücrelerde reabsorbe edilip hızla böbreklerden metabolize olur. Üriner konsantrasyonu ise çok düşüktür (0.03- 0.3 mg/l). Serum sistatin seviyesinin GFR ile iyi korele olduğunu belirten bir çok çalışma yayınlanmıştır (43, 12, 13).

Seçilmiş Hasta Gruplarında Sistatin C

Vücut kas kitlesi azalmış yada hızlı değişikliğe uğramış hasta grupları (yaşlılar ve çocuklar) yada glomerüler filtrasyon hızının kesin tayininin kritik olduğu renal transplant hastaları için yeni bir filtrasyon markırının gelişimi faydalı olacaktır.

Pediyatrik popülasyonda GFR'nin belirlenmesinde gold standart inülin klirensi, en sık kullanılan yöntem ise serum kreatini tayinidir. Bu yaş grubunda kreatinin birçok limitasyonları vardır. Pubertal evrede mevcut kas kitlesi özellikle erkeklerde hızlı büyüme ile artar. Kreatinin referans değerleri puberteye kadar yaşa göre bundan sonrada cinsiyete göre ayarlanmalıdır. Formülde hataları en aza indirmek için boy/kreatinin oranlanarak GFR bulunur.

Spina bifida, nöromusküler hastalık, anoreksia nevroza yada karaciğer sirozun gibi durumlarda kas kitlesi azaldığı ve yada değiştiği için bu denklikle dahi doğru GFR değeri saptanamaz (12, 19, 25, 26, 27, 43)

Bir yaşından sonra plazma sistatin C konsantrasyonu sabittir. Serum kreatininin aksine sistatin C yenidoğan hatta fetusun GFR'sinin hesaplanmasında kullanılabilir. Serum sistatin C gestasyonel yaştan bağımsız olduğu için prematurelerde kullanılabilir. Yaş, cinsiyet, vücut kas kitlesi yada içeriği gibi değişkenlerden etkilenmez (12, 25, 43.)

Yaşlılarda da kreatinin kullanımında benzer kısıtlamalar vardır. Kreatinin bazlı C&G ve MDRD eşitlikleri yine bu sorunların üstesinden gelmek için

geliştirilmiştir. Sistatin C erken renal yetmezliğin tanısında üstün bulunmuştur (43, 55).

Gebelerde sistatin C'nin glomerüler markır olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Sistatin C preeklamsinin erken tayininde ilginç bir markır olarak karşımıza çıkar (12, 43).

Renal transplant hastalarında postoperatif sistatin C değerinin prognostik önemi ve kreatinine belirgin bir üstünlüğü olup olmadığı hala bilinmemektedir (22, 43, 46).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ekim 2004 ve Kasım 2004 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğine başvuran, daha önce Tip 2 DM tanısı konmuş 46 hasta bilgilendirilmiş onayı da alınarak dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 40 ile 82 arasında olup 29'u kadın (%63) 17'si (%37)erkekti.

Çalışmaya alınan hastalar, öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları ile bir süredir Tip 2 DM tanısı konmuş ve tedavi gören, 30 yaş üzeri, glukokortikoid kullanmayan, bilinen karaciğer yetmezliği, malignitesi ve hamileliği olmayan, çalışmaya uyum sağlayacak hastalardı.

Tüm hastaların anamnez ve fizik muayeneleri tamamlandıktan sonra çeşitli demografik (yaş, cins, ırk), antropometrik (boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, vücut yüzey alanı) verileri kaydedildi.

Ağırlık, klasik baskül ile ve boy, stadiyometre ile tayin edilmiştir. Bu tayinler hasta oda giysileri içinde ve ayakkabısız iken yapılmıştır. Ölçümler aç karnına gerçekleştirildi. Boy ölçümleri sırasında orbita- meatal hattın, yani Frankfurt planının yere paralel olmasına dikkat edilmiştir. Ağırlık tayini için ölçüme en yakın 100 gr ve boy tayini için ölçüme en yakın cm kullanıldı.

Elde edilen verilerle;

Vücut kitle indeksi, $BMI = \frac{\text{Ağırlık(kg)}}{\text{boy}^2 (m^2)}$ formülü kullanılarak hesaplandı.

Vücut yüzey alanı, $BSA = 0,007184 \times \text{boy(cm)}^{0,725} \times \text{ağırlık(kg)}^{0,425}$ formülü kullanılarak hesaplandı.

Gece boyu 12-14 saatlik açlıktan (yalnız su içilebilir) sonra biokimyasal ve hormonal parametrelerin tayini için alınan kan örneklerinden biokimyasal (HbA1c, üre, kreatinin, sistatin C, B2 mikroglobulin, albumin) ve hormonal (TSH, T3, T4, sT3, sT4) parametreler belirlendi. Sistatin C ve B2 mikroglobulin için alınan kanlar serumlarına ayrılarak -20 C saklandı (yaklaşık 1 hafta) ve diğer parametreler ise hemen çalışıldı.

Serumda sistatin C, N-Lateks cystatin C kiti kullanılarak (referans aralığı: 0,50- 0,96 mg/l) particle- enhanced immunonefelometri ile BN ProSpec plazma protein analizöründe çalışıldı. B2 mikroglobulin N-Lateks B2 mikroglobulin kiti kullanılarak (referans aralığı: 0,7- 1,8 mg/l) particle- enhanced immunonefelometri ile BN ProSpec plazma protein analizöründe çalışıldı.

Serum kreatinin (referans: 0,6- 1,2 mg/dl) ve 24 saatlik idrar kreatinin Jaffe ve serum üre (referans aralığı: 10- 50 mg/dl) üreaz yöntemiyle Olympus AU 2700 otoanalizöründe çalışıldı. Serum albumin (referans aralığı: 3,5- 5,0 mg/dl) bromokresol green yöntemi kullanılarak çalışıldı. HbA1c immuntürbinometrik metotla AU2700 otoanalizöründe çalışıldı. Non diabetik hastalar için referans aralığı % 3.5-6 ve diabetik kontrol için \leq %7 idi (American Diabetes Association, ADA). tiroid fomksiyon testleri Bio DPC firmasının immulite 2000 cihazında yarışmalı kemilüminesans enzimimmunessey yöntemiyle çalışıldı.

Hastalara sabah ilk idrarlarını dökmeleri, daha sonra gün içi ve gece boyunca yaptıkları, ertesi sabahki ilk idrarıda içine alacak şekilde toplama kabında biriktirerek analize getirmeleri istendi. Toplanan idrarların volumleri belirlendi. Eş zamanlı olarak serum ve idrar kreatininleri belirlenmiş olan hastaların kreatinin klirensi hesaplandı (78).

$$\text{Kreatinin klirensi(ml/dk)} = \frac{\text{İdrar kreatinin(mg/dl)} \times \text{Günlük idrar hacmi(ml)}}{\text{Serum kreatinin(mg/dl)} \times 1440}$$

Glomerüler filtrasyon hızının hesaplanmasında çeşitli formüller kullanıldı. Bunlar:

1. $\text{GFR}_{\text{C\&G}} = [140 - \text{yaş(yıl)}] \times \text{İdeal kilo(kg)} / 72 \times \text{Pcr(mg/dl)} \times (0.85 \text{ eğer kadınsa}), (37).$
2. $\text{GFR}_{\text{MDRD}} (\text{ml/min}) = 170 \times (\text{Pcr})^{0.999} \times (\text{yaş})^{0.176} \times (0.762 \text{ hasta kadınsa}) \times (1.180 \text{ hasta siyah ırktansa}) \times (\text{BUN})^{0.170} \times (\text{Alb})^{+0.318} (38).$
3. $\text{GFR}_{\text{cyc}} = 74.835 / \text{Sistatin C}^{1/0.75}$ hesaplandı (42).

Buna ek olarak her hastada 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri tayini yapıldı.

İstatistiksel analizler, SPSS for Win 10.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Numerik veriler ortalama \pm SD ve minimum ve maksimum değerler olarak verildi. Karşılaştırmalarda Ki-kare, ilişki analizlerinde Pearson korelasyonu ve Kappa bağlantı analizi kullanıldı. $P < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. ROC eğrisinde renal markırların tanısal performansı değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 40- 82 arasında değişen Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Dahiliye Nefroloji polikliniğine başvuran (yaş ortalaması 55.54±9.70) 29 kadın (%63), 17 erkek (%37) toplam 46 Tip 2 Diabetes Mellituslu hasta dahil edildi. Ayrıca hastalar tiroid fonksiyonları normal olan grup 34 (%76) ve tiroid fonksiyon bozukluğu olan grup 12 (%26) olmak üzere 2 ayrı subgrup olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan Tip 2 DM'li hastaların sonuçları tabloda 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Hastalara ait veriler aşağıdadır.

	Ortalama± Standart sapma	En az – En yüksek	%25 güvenilirlik aralığı	%95 güvenirlik aralığı
YAŞ (yıl)	55,54± 9,70	40- 82	52,66	58,42
KİLO (kg)	74,62± 11,79	48- 116	71,12	78,12
BMI (kg/m ²)	29,7082± 4,7158	21,94- 39,39	28,3078	31,1086
BSA (m ²)	1,7654± ,1497	1,37- 2,28	1,7210	1,8099
HbA1c (%)	7,952± 2,270	4,7-13,4	7,278	8,626
Sistatin C (mg/l)	1,2239± ,3850	,65- 2,63	1,1096	1,3383
B2M (mg/l)	,6657± ,2572	,21- 1,25	,5893	,7420
Kreatinin (mg/dl)	1,041± ,284	,7- 1,9	,957	1,126
Albumin (g/dl)	4,165± ,452	2,4- 4,9	4,031	4,300
BUN (mg/dl)	18,78± 9,76	7- 5,3	15,88	21,68
24 saatlik idrar proteini (mg/gün)	106,18± 219,55	0- 1177	40,99	171,38
Kreatinin klirensi (ml/dk)	66,78± 28,73	17- 154	58,25	75,31
GFR _{C&G} (ml/dk)	80,46± 22,97	24- 134	73,64	87,29
GFR _{MDRD} (ml/dk)	70,99± 20,08	28- 113	65,03	76,96
GFR _{cys} (ml/dk)	64,41±22,75	21-133	57,66	71,17

BMI= Vücut kitle indeksi, BSA= Vücut yüzey alanı

A. Tüm Tip 2 DM'li Hasta Grubu: (n= 46)

Tüm grupta **sistatin C** değerleri, B2M ($r=,860$, $p<,001$) ve kreatinin ($r=,504$, $p<,001$) ile güçlü korelasyon gösterdi.

B2M değerleri, serum kreatinin ($r=,576$, $p<,001$) ile güçlü korelasyon gösterdi.

Kreatinin Klirensi, serum sistatin C ile orta düzeyde ($r=-,384$, $p<,008$), B2M ($r=-,489$ $p<,001$) ve kreatinin ($r=-,580$ $p<,000$) ile güçlü korelasyon gösterdi.

Kreatinin klirensi, C&G ($r=,728$, $p<,000$), MDRD ($r=,670$, $p<,000$) ve GFRcyc ($r=,441$, $p<,002$) ile güçlü korelasyon göstermektedir.

MDRD serum sistatin C ile orta düzeyde ($r=-,426$, $p<,003$), B2M ($r=-,541$, $p<,000$) ve kreatinin ($r=-,838$, $p<,000$) ile güçlü korelasyon gösterdi.

GFRcyc serum sistatin C ($r=-,888$, $p<,000$) ve B2M ($r=-,811$, $p<,000$) ile güçlü, kreatinin ($r=-,451$, $p<,002$) ile orta düzeyde korelasyon gösterdi.

C&G değeri serum kreatinin ($r=-,673$, $p<,000$) ve yaş ($r=-,596$, $p<,000$) ile güçlü, B2M ile orta düzeyde ($r=-,410$, $p<,005$) korelasyon gösterirken sistatin C ile korelasyonu anlamlı değildi.

B. Normal Troid Fonksiyonu Olan Grup: (n= 34)

Normal troid fonksiyonu olan grupta serum **sistatin C**, B2M ($r=,880$, $p<,001$) ve serum kreatinin ($r=,795$, $p<,001$) ile güçlü korelasyon gösterdi.

B2M değerleri serum kreatinin ($r=,725$, $p<,001$) ile güçlü korelasyon gösterdi.

Kreatinin klirensi, serum sistatin C ($r=-,582$, $p<,000$), B2M ($r=-,596$, $p<,000$) ve kreatinin ($r=-,543$, $p<,001$) ile güçlü korelasyon gösterdi.

Kreatin klirensi, C&G ($r=-,747$, $p<,000$), MDRD ($r=-,688$, $p<,000$), GFRcyc ($r=-,618$, $p<,000$) ile güçlü koreledir.

MDRD, serum sistatin C ($r=-,654$ $p<,000$), B2M ($r=-,674$, $p<,000$), kreatinin ($r=-,775$, $p<,000$) ile güçlü korelasyon gösterdi.

GFRcyc, serum sistatin C ($r=-,903$, $p<,000$), B2M ($r=-,797$, $p<,000$), kreatinin ($r=-,658$, $p<,000$) ile güçlü korelasyon gösterdi.

C&G, B2M ($r=-,567$, $p<,000$), kreatinin ($r=-,591$, $p<,000$) ile güçlü korelasyon gösterirken, serum sistatin C ile korelasyon göstermedi.

C. Troid Fonksiyon Bozukluğu Olan Grup (n= 12)

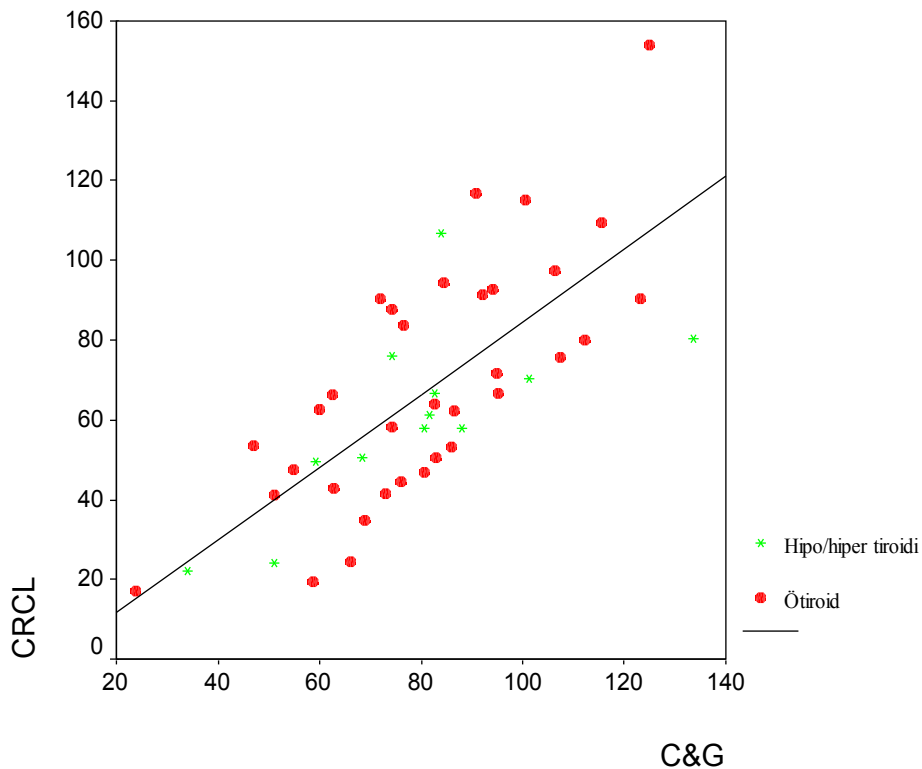
Troid fonksiyonu bozuk olan grupta serum sistatin C ile B2M ($r=,847$, $p<0,001$) güçlü korelasyon gösterirken kreatinin ile korelasyon göstermedi.

Kreatinin, MDRD ($r=-,928$, $p<,000$), C&G ($r=-,851$, $p<,000$) ve kreatinin klirensi ($r=-,722$, $p<,008$) ile güçlü korelasyon gösterdi.

Kreatinin klirensi serum kreatinin ($r=-,722$, $p<,008$) ile anlamlı korelasyon gösterdi.

Bu grupta **GFR_{cyt}** serum sistatin C ($r=-,935$, $p<,000$), ve B2M ($r=-,781$, $p<,003$) ile anlamlı koreleydi.

Şekil 2: Kreatinin klirensi Cockcroft- Gault korelasyonu

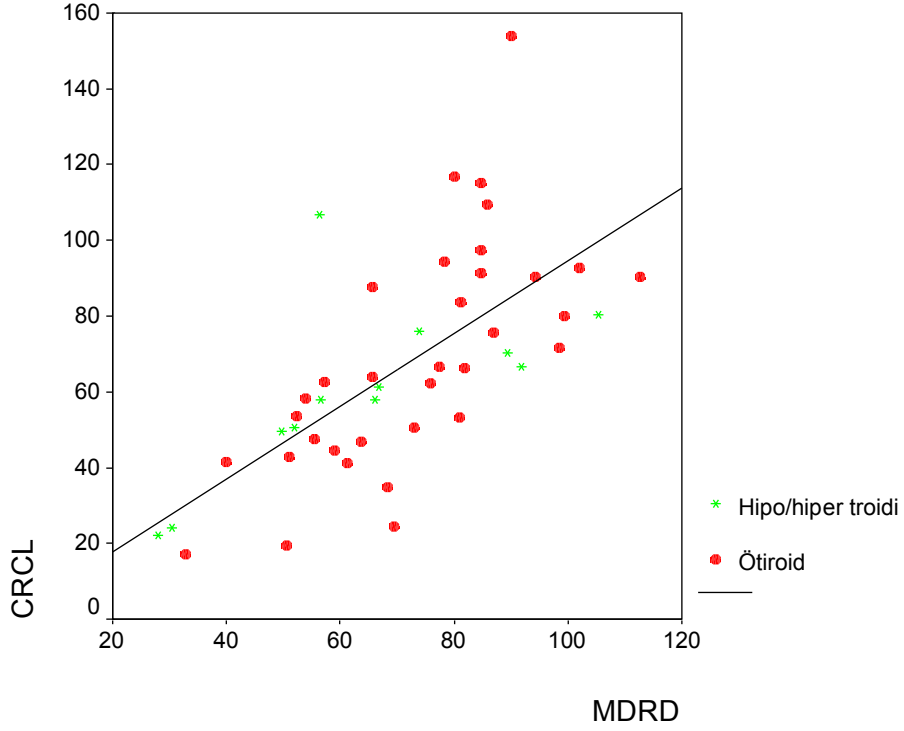


Tüm grupta : ($r =,728$, $p<,000$)

Ötiroid grupta : ($r =,747$, $p<,000$)

Hipo/Hipertroid: ($r =,702$, $p<,011$)

Şekil 3: Kreatinin klirensi MDRD korelasyonu

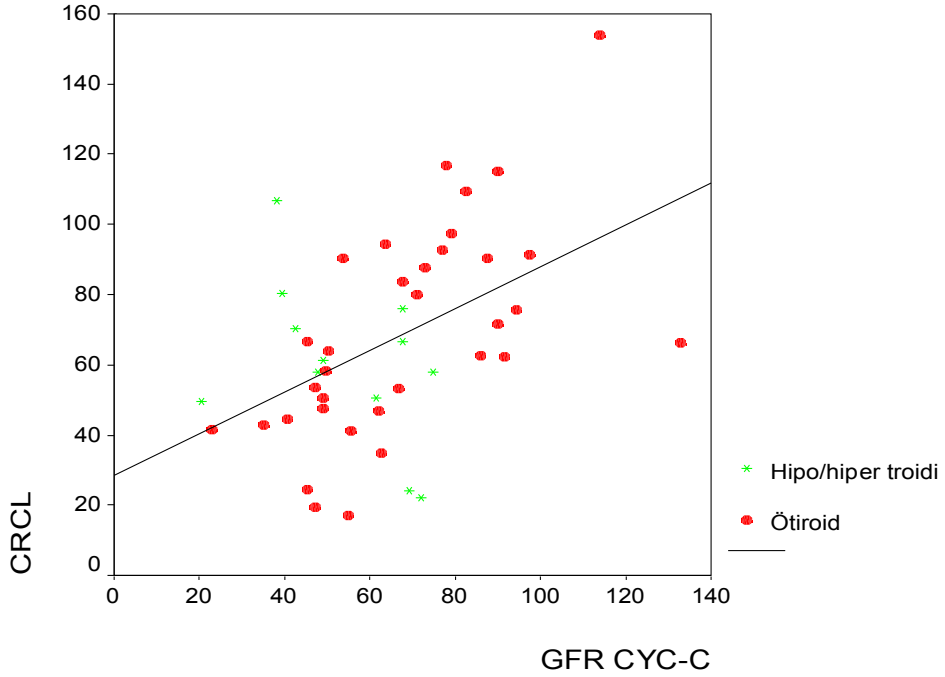


Tüm grupta : ($r =,670$ $p <,000$)

Ötiroid grupta : ($r =,688$ $p <,000$)

Hipo/Hipertroid: ($r =,651$ $p <,022$)

Şekil 4: Kreatinin klirensi GFR_{CYC} korelasyonu



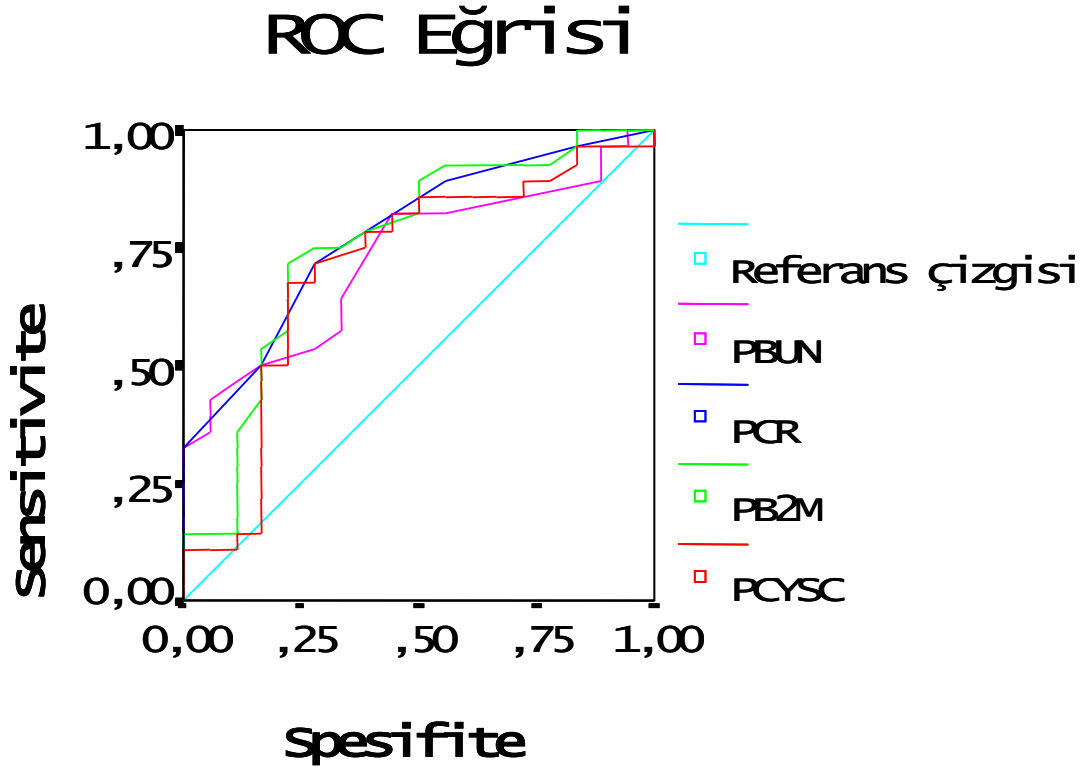
Tüm grupta : ($r =,472$ $p <,001$)

Ötiroid grupta : ($r =,618$ $p <,000$)

Hipo/Hipertroidi: ($r=-,423, p<,171$)

Serum sistatin C, B2M ve kreatinin, glomerüler filtrasyon hızındaki değişiklikleri tam ve doğru belirlemedeki performansı ROC eğrisi kullanılarak gösterildi. Eğrinin altında kalan alan (AUC) hesaplandı ve karşılaştırıldı. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Kreatinin klirensindeki değişikliklerin tespitinde serum sistatin C, B2M ve kreatinin için ROC eğrisi:



Şekil 5: ROC eğrisi serum CC, B2M ve kreatinin GFR'deki değişiklikleri belirlemedeki performansını gösterir. AUC± SE, CC (0,707±0,083), B2M (0,759±0,076), kreatinin (0,781±0,068)

Kreatinin klirensi referans alınarak ROC eğrisi ile değerlendirme yapıldığında istatistiksel olarak serum sistatin C, B2M, kreatinin değerlerinin temsil ettiği eğrinin altında kalan alanın (AUC) herbiri düşük klirensin tahmini açısından anlamlıdır.

Serum sistatin C için ROC eğrisinin altında kalan alan (AUC)±SE (0,707±0,083, $p<0,019$), B2M için (0,759±0,076, $p<0,003$) kreatinin için (0,781±0,068, $p<0,001$) olarak bulundu.

GFR_{MDRD} sensitivitesi tüm grupta, normal tiroid fonksiyonu olan grup ve tiroid disfonksiyonu olan gruplarda sırası ile (%79, %75, %88), GFR_{cyc} sensitivitesi (%78, %80, %75), $GFR_{C\&G}$ sensitivitesi (% 53, %55, %50), olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Diabetik nefropatili hastalarda, erken renal yetmezliğin tanısında glomerüler filtrasyon hızının, uygulaması kolay, hızlı ve güvenilir bir metotla ölçümü önemlidir. Çünkü nefropatinin gelişimi ve ilerleyişi erken tanı ve agresif tedavi ile engellenebilir veya yavaşlatılabilir .

Mikroalbuminüri klinik nefropatinin bilinen en erken bulgusudur fakat mikroalbuminürisi olmayan bazı hastalarda renal yapısal değişikliğin bulunması veya normoalbuminürik bazı hastalarda yerleşmiş diyabetik nefropatik lezyonların varlığı, GFR tahmini için ideal bir marker arayışına neden olmaktadır (5, 7, 11).

Çalışmamızda Tip 2 DM'li hasta grubunda sistatin C, B2M, kreatinin, $GFR_{C\&G}$, GFR_{MDRD} ve GFR_{cyc} 'nin birbirleriyle ve günlük klinik pratikte sıklıkla kullandığımız kreatinin klirensi ile korelasyonuna baktık. Daha sonra ROC eğrisinde kreatinin klirensini referans alarak sistatin C, B2M ve kreatinin değerleri için eğrinin altında kalan alanları (AUC), düşük klirensi belirleme açısından değerlendirdik. Ayrıca ek olarak subgruplarımızda da tüm korelasyonları değerlendirdik.

Çalışmamızda tüm Tip 2 DM'li hastaları içeren grupta, serum sistatin C düzeyi ile B2M ve kreatinin arasında güçlü korelasyon bulundu. Olesagun (5) ve arkadaşlarının 105 Tip 2 DM'li hasta ile yaptığı çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi serum sistatin C ve B2M ($r=0,82$, $p<0,0001$) birbiriyle ve kreatinin ($r=0,77$ ve $0,84$ $p<0,0001$) ile güçlü korelasyon göstermiştir. Uzun H (23) ve arkadaşlarının farklı renal patolojisi olan 52 hastada (polikistik böbrek hastalığı, obstrüktif nefropati, renal displazi) yaptığı çalışmada sistatin C kreatinin ($r=0,866$, $p<0,001$) ile güçlü korelasyon göstermiştir.

Visvardis (56) ve arkadaşlarının renal transplantlı 18 hastada yaptıkları çalışmada serum sistatin C, kreatinin ($r=0,629$ $p<0,05$) ile güçlü korelasyon gösterdi. Le Bricon ve arkadaşlarının 56 sağlıklı kontrol ve 30 renal transplantlı hastada yaptığı çalışmada sırasıyla serum sistatinin- C, kreatinin ($r=0,515$ ve $r=0,741$, $p<0,0001$) ile güçlü korelasyon göstermiştir.

Stickle (19) ve arkadaşlarının (4- 19) yaşları arasında farklı renal patolojileri olan (obstrüktif nefropati, IgA nefropatisi, renal displazi, diabet, kronik renal yetmezlik, hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığı, Alport sendromu ve renal transplant) pediatrik hasta grubunda yaptığı çalışmada serum sistatin C, kreatinin ($r=0,88$) ile güçlü korelasyon göstermiştir.

Mussap (11) ve arkadaşlarının 52 Tip 2 DM'li hastada referans olarak ^{51}Cr - EDTA kullanarak yaptıkları çalışmada kreatinin klirensi 80 ml/min/1.73 m² nin altında olan hastalarda sistatin C ile kreatinin arasında belirgin bir korelasyon saptadı fakat kreatinin klirensi daha yüksek olan hastalarda ise korelasyon olmadığını bildirdi. Bizim çalışmamızda ise hastalarda farklı klirens aralıkları değerlendirilmedi.

Keevil (45) ve arkadaşları ise 12 sağlıklı yetişkin ile yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak serum sistatin C ile kreatinin arasında korelasyon bulmamıştır.

Bizim çalışmamızda tüm grupta kreatinin klirensi ile serum sistatin C, B2M ve kreatinin arasında anlamlı korelasyon saptadık. Li FK (28) ve arkadaşları 103 renal transplantlı hastada yaptıkları çalışmada serum sistatin C ve kreatinin, ile kreatinin klirensi arasında hiperbolik bir ilişki olduğunu gösterdi. Visvardis (56) ve arkadaşları yine 18 renal transplant hastasında yaptıkları çalışmada serum sistatin C ile kreatinin klirensi ($r = -0,768$, $p < 0,01$), $GFR_{C\&G}$ ($r = -0,854$ $p < 0,01$) GFR_{MDRD} ($r = -0,604$ $p < 0,05$) arasında güçlü korelasyon belirlemiştir.

Bizim çalışmamızda $GFR_{C\&G}$, B2M, kreatinin ve yaş ile anlamlı korelasyon gösterdi. Olesagun (5) ve arkadaşlarının çalışmasında ise $GFR_{C\&G}$ ile sistatin C ($r = -0,63$, $p < 0,0001$), B2M ($r = -0,61$, $p < 0,0001$), kreatinin ($r = -0,76$ $p < 0,0001$) arasında güçlü korelasyon belirlemiştir. Olesagun (5) ve Visvardis'in (56) çalışmalarının aksine biz hiçbir grupta serum sistatin C ile $GFR_{C\&G}$ arasında anlamlı korelasyon saptamadık.

Tip 2 DM'li tüm hasta grubunda kreatinin klirensi değerleri ile $GFR_{C\&G}$, GFR_{MDRD} , GFR_{cyc} ve arasında güçlü korelasyon bulundu. Olesagun (5) ve arkadaşlarının çalışmasında 105 Tip 2 DM'li hastanın 51'inde ölçülen kreatinin klirensi ile $GFR_{C\&G}$ ($r = 0,86$, $p < 0,0001$) arasında, bizim çalışmamızda da olduğu gibi güçlü korelasyon bulunmuştur.

Tiroid disfonksiyonu olduğunda ise kreatinin klirensi değerleri ile $GFR_{C\&G}$, GFR_{MDRD} , GFR_{cyc} ve arasındaki korelasyonlar ortadan kalkmaktadır. Bu sonuç, bu hesaplamalarda kullanılan serum sistatin C ve kreatinin düzeyleri değişiklikleri ile uyumludur (52, 53).

Ayrıca çalışmamızda tiroid fonksiyonları normal olan subgrupta serum sistatin C ve B2M ile kreatinin arasındaki korelasyon daha belirginleşirken tiroid fonksiyonları bozuk olan subgrupta korelasyon ortadan kalkmaktadır. Serum sistatin C ve kreatinin düzeylerinin tiroid disfonksiyonu ile değiştiği bilinmektedir. Hipotiroidide sistatin C düzeyi azalırken, hipertroidide yükselmektedir (52, 53). Serum kreatinin düzeyi ise hipotiroidide artmakta, hipertroidide azalmaktadır (43).

Bu çalışmada tüm grupta ve özellikle normal tiroid fonksiyonu olan grupta kreatinin klirensi ile serum sistatin C, B2M ve kreatinin arasındaki korelasyonun tiroid fonksiyonları bozulduğunda değiştiğini bulduk ki bu daha önce yapılmış çalışmalarla benzerdir (52, 53). Tiroid fonksiyonları bozulduğunda kreatinin klirensi ile serum sistatin C ve B2M arasındaki korelasyon ortadan kalkmakta sadece kreatinin klirensi ile kreatinin arasındaki korelasyon korunmaktadır. Bu nedenle sistatin C böbrek fonksiyonları için marker olarak kullanılmak istendiğinde tiroid fonksiyonları gözden geçirilmelidir. Ancak çalışmamızda tiroid disfonksiyonunu olan grubu

hipo/hiper tiroidi olarak subgruplara ayırmadığımızdan bu konuda bulgularımız daha ayrıntılı bilgi verememektedir.

Kreatinin klirensi referans alınarak ROC eğrisi ile yaptığımız değerlendirmede düşük klirensin tahmini açısından serum sistatin C, serum kreatinin ve B2M anlamlı bulundu. Bunlar arasında serum kreatinin GFR'yi tahmin etmek açısından diğerlerine göre daha anlamlıdır.

Oddeza (48) ve arkadaşları referans olarak ⁵¹Cr- EDTA'yı kullanarak, 49 DM'li hastayla yaptıkları çalışmada renal yetmezliğin erken döneminde GFR tahmini için sistatin C'nin kreatininden daha sensitif olmadığını bildirmiştir. Noorgarte (29) ve arkadaşları da 85 yaş üzeri hastalarda serum sistatin C düzeyinin renal hasarı belirleme açısından serum kreatininden daha üstün olduğunu bildirmiştir. Yukarda bahsedilen çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızla benzerdir.

Renal transplant hastalarında yapılan başka bir çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi kreatinin klirensi referans alındığında, sistatin C düşük klirensi belirlemede kreatinine üstün bulunmuştur. Bu farklılığın sebebi hasta popülasyonunun farklı olmasından kaynaklanmış olabilir (28).

Olesagun(5) ve arkadaşları bizim çalışmamızdan farklı olarak $GFR_{C\&G}$ klirensini referans aldığı belirlenen ROC eğrisinde, serum sistatin C (p=,07), B2M (p=,12) ve kreatinin (p=,07) için eğrinin altında kalan alanlar (AUC) arasında belirgin istatistiksel bir fark bulmamıştır. Yine bizim çalışmamızdan farklı olarak sistatin C nin tanısal performansının kreatinin ve B2 mikroglobulinden daha iyi olduğunu savunan çalışmalar çoğunluktadır. (10, 11, 21, 24, 28, 47, 51).

Her üç grupta da GFR_{MDRD} ve GFR_{cyc} 'nin düşük kreatinin klirensini belirleyebilme gücünün benzer olduğunu, $GFR_{C\&G}$ 'nin bunlara kıyasla daha düşük olduğunu bulduk. Düşük kreatinin klirensi (<70ml/dk/1.73) belirlenerek yapılan sensitivite hesaplamaları tüm grup, ötiroid ve tiroid disfonksiyonu olan gruplarda sırası ile; GFR_{MDRD} (%79, %75, %88), $GFR_{C\&G}$ (%53, %55, %50) ve GFR_{cyc} (%78, %80, %75) şeklindedir. Risch (79) ve arkadaşlarının renal transplantlı 29 hasta ile yaptıkları çalışmada referans metod olarak ¹²⁵I klirensi kullanılmış ve serum sistatin C, kreatinin konsantrasyonları ölçülen hastaların GFR_{MDRD} ve GFR_{cyc} değerleri için tanısal geçerlilikleri bizim çalışmamızdaki gibi benzer bulunmuştur. Harmoinen (9) ve arkadaşlarının farklı renal patolojileri (en sık izlenen tanı 27 hasta ile diabetik nefropati) olan 112 hastada referans olarak ⁵¹Cr- EDTA'yı kullandıkları çalışmalarında GFR_{MDRD} nin referans değere benzer sonuçlar verdiği ve $GFR_{C\&G}$ nin ise referans değere göre yaklaşık %10 daha yüksek sonuç verdiğini bildirilmiştir.

ÖZET VE SONUÇ

Diabetes Mellitus'un mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan nefropatinin en erken dönemde tespiti; nefropatinin ilerleyişini yavaşlatacak müdahalelerin yapılmasına, böylece hastanın yaşam kalitesini arttırması, mortaliteyi ve tıbbi harcamaları azaltması yönünden günümüzde daha da önem kazanmıştır. Bu nedenle erken renal yetmezliğin tanısında glomerüler filtrasyon hızının doğru ve hızlı belirlenmesi önem kazanır. Glomerüler filtrasyon hızı eksojen ve/veya endojen markırlar kullanılarak belirlenmektedir. Bu endojen markırlar arasında en sık olarak serum kreatinin konsantrasyonu kullanılmasına rağmen ideal markır arayışı devam etmektedir.

Çalışmamızda Tip 2 DM'li hasta grubunda sistatin C, B2M, kreatinin, $GFR_{C\&G}$, GFR_{MDRD} ve GFR_{cyc} 'nin birbirleriyle ve günlük klinik pratikte sıklıkla kullandığımız kreatinin klirensi ile korelasyonuna baktık. Daha sonra ROC eğrisinde kreatinin klirensini referans alarak sistatin C, B2M ve kreatinin değerleri için eğrinin altında kalan alanları (AUC), düşük klirensi belirleme açısından değerlendirdik. Ayrıca subgruplarımızda da tüm korelasyonları gözden geçirdik.

Çalışmamıza Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Dahiliye Nefroloji polikliniğine başvuran 46 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 40 ile 82 arasında olup 29'u kadın (%63) 17'si (%37) erkekti.

Çalışmaya alınan hastalar öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları ile bir süredir Tip 2 DM tanısı konmuş ve tedavisi alan 30 yaş üzeri, glukokortikoid kullanmayan, bilinen karaciğer yetmezliği, malignitesi ve hamileliği olmayan, çalışmaya uyum sağlayan hastalardı.

Tüm hastaların anamnez ve fizik muayeneleri tamamlandıktan sonra çeşitli demografik (yaş, cins, ırk), antropometrik (boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, vücut yüzey alanı) kriterleri kaydedildi. Gece boyu 12-14 saatlik açlıktan sonra biokimyasal ve hormonal parametrelerin tayini için alınan kan örneklerinden hastaların serum sistatin C, kreatinin, B2M, BUN, albumin, HbA1c, ve mikroalbuminüri değerlerine ve tiroid fonksiyon testlerine bakıldı. Kreatinin klirensi, $GFR_{C\&G}$, GFR_{MDRD} , GFR_{cyc} , değerleri hesaplandı. Hastalar ötiroid ve tiroid disfonksiyonlular olmak üzere iki subgruba ayrıldı.

Nümerik veriler ortalama \pm SD ve minimum ve maksimum değerler olarak verildi. Karşılaştırmalarda Ki- kare, ilişki analizlerinde Pearson korelasyonu ve Kappa bağlantı analizi kullanıldı. $P < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. ROC eğrisinde renal markırların tanısal performansı da değerlendirildi.

Çalışmamızda tüm Tip 2 DM'li hastaları içeren grupta, serum sistatin C düzeyi ile B2M ($p < ,001$) ve kreatinin ($p < ,001$) arasında güçlü korelasyon bulundu.

Tüm grupta ve ötiroid subgrubunda kreatinin klirensi ile serum sistatin C ($p<,000$), B2M ($p<,000$), ve kreatinin ($p<,001$)düzeyleri arasında güçlü korelasyon bulundu. Tiroid disfonksiyonu olan subgrupta yalnızca kreatinin klirensi ile serum kreatinin ($p<,008$) arasındaki anlamlı korelasyon korunurken, serum serum sistatin C ve B2M arasındaki korelasyon ortadan kalktı.

Tip 2 DM'li tüm hasta grubunda kreatinin klirensi ile GFR_{MDRD} ($p<,000$), $GFR_{C\&G}$ ($p<,000$), ve GFR_{cyc} ($p<,000$) arasında anlamlı korelasyon saptanırken tiroid disfonksiyonu olan subgrupta kreatinin klirensi ile GFR_{MDRD} , $GFR_{C\&G}$ ve GFR_{cyc} , korelasyonları ortadan kalktı.

Düşük kreatinin klirensi ($<70\text{ml/dk/1.73}$) belirlenerek yapılan sensitivite hesaplamaları tüm grup, ötiroid ve tiroid disfonksiyonu olan gruplarda sırası ile; GFR_{MDRD} (%79, %75, %88), $GFR_{C\&G}$ (%53, %55, %50) ve GFR_{cyc} (%78, %80, %75) idi. Her üç grupta GFR_{MDRD} ve GFR_{cyc} 'nin düşük kreatinin klirensini belirleyebilme gücünün benzer olduğunu, $GFR_{C\&G}$ nin bunlara kıyasla daha düşük olduğunu bulduk.

Sonuç olarak diabetik nefropatili hastalarda serum kreatinin, B2M ve sistatin C değerlerinden herbiri düşük kreatinin klirensinin tahminini istatistiksel olarak anlamlı biçimde yapar ancak serum sistatin C serum kreatinin düzeylerinden daha anlamlı bir markır değildir.

KAYNAKLAR

1. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. USA: McGraw Hill, 2005;2152- 80
2. Warram JH, Krolewski WC. Epidemiology of diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;341-54
3. Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of type 2 diabetes.an increasing problem, also in dialysis units. In: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002;21- 30
4. Rug V, editor.Diabetes and kidney disease: Time to Act. Belgium: International Diabetes Federation, 2003
5. Mojiminiyi OA, Abdella N. Evaluation of sistatin C and B-2 microglobulin as markers of renal function in pations with type 2 diabetes mellitus Journal of Diabetes and its complications 2003;17:160-168
6. Abdi R, Bernner BM. The nephropathy of type 2 diabetes. In: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press,2002;1-4
7. Perlemoine C, Beauvieux MC, Rigalleau V, Baillet L, Barthes N, Derache P, Gin H. Interest of sistatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function.Clinical and experimental 2003;52
8. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Estimating the glomerular filtration rate Postgrad Med 2001;110:55- 62
9. Harmoinen A, Lehtimaki T, Korpela M, Turjanmaa V, Saha H. Diagnostic accuracies of plasma creatinin, cystatin C and glomeruler filtration calculated by the Cockcroft- Gault and Levey(MDRD) formulas. Clin Chem 2003;49:1223-25
- 10.Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum sistatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment.Am J of kidney diseases 2000;36:29-34.
11. Mussap M, Vestra MD, Fioretto P, Saller A,Varagnolo M, Nosadini R, Plebani M. Sistatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients Kidney Int 2002;61:1453-1461
12. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Sistatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? Clin Chem 2002;48: 699-707
- 13.Randers E, Erlandsen EJ. Serum sistatin C as an endogenous marker of the renal function– review Clin Chem Lab Med 1999; 37:389-395

14. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Reference intervals for serum sistatin C and serum creatinine in adults Clin Chem Lab Med 1998;36: 393-397
15. Price CP, Finney H. Development in the assessment of glomerular filtration rate Clin Chim Acta 2000;297:55-66
16. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate Kid Int 1997;62(63 Suppl):151S-154S
17. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights in to old concepts Clin. Chem 1992;38:1933-1935
18. Finney H, Bates CJ, Price CP. Plasma sistatin C determinations in healthy elderly population Arch Gerontol Geriatr 1999;29:75-94
19. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population Clin Chem 1998;44:1334-1338
20. Swam SK. The search continues – an ideal marker of GFR Clin Chem 1997;43:913-914
21. Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediyet RT. A comparison between sistatin C, plasma creatinine and the cockcroft and gault formula for the estimation of glomerular filtration rate Nephrol Dial Transp 2003;18:2024-31
22. Bricon TL, Thervet E, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D. Changes in plasma cystatin- C after renal transplantation and acute rejection in adults Clin Chem 1999;45:2243-2249
23. Uzun H, Özmen Keleş M, Ataman R, Aydın S, Kalender B, Uslu E, Simsek G, Halac M, Kaya S. Serum sistatin C level as a potentially good marker for impaired kidney function. Clin Biochemistry 2005;38:792- 98
24. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO Price CP. Serum sistatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine Kidn İnt 1995; 47: 312-318
25. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum sistatin C in children Clin Chem 1999;45
26. Filler G, Witt İ, Priem F, Ehrich JH, Jung K. Are Sistatin C and B2 – microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? Clin Chem 1997;43
27. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer İ, Clark H, Keely E, Matzinger Akbari A, Althaus H, Jung K. B-trace protein, sistatin C, B2- Microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children Clin Chem 2002;48: 729-736
28. Li FK, Ho SKN, Yip TPS, Tse KC, Chan TM, Lai KN. Sistatin C assay for the detection of renal dysfunction in Chinese renal transplant recipients Clin Chim Acta 2002;322:133-137

29. Noortgate NJVD, Janssens WH, Delanghe JR, Afschrift MB, Lameire NH. Serum sistatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old old Am Geriatrics society 2002; 1278-1282.
30. Tan GD, Lewis AV, James TJ, PAltmann, Taylor, JC Levy. Clinical usefulness of sistatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes Diabetes Care 2002;25:2004-2009.
31. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients Kidney Int 1985; 28:830-838
32. Star R, Hostetter T, Hortin JL. New markers for kidney disease. Clin Chim 2002;48:1375- 76
33. Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. Scand J Clin Lab Invest 1998;58:585-92
34. Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, Hasling C, Danielsen H. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. Clin Nephrol 2000;54:203- 9
35. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Theysel H. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2- microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. Acta Med Scand 1985;218:499- 503
36. Simonsen O, Grubb A, Theysel H. The blood concentration of cystatin C (gamma- trace) as a measure of the glomerular filtration rate. Scand J Clin Lab Invest 1985;45:97- 101
37. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31- 4
38. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation Ann of Int Med 1999;130:461-470
39. Lupovitch A. More accurate alternatives to serum creatinine for evaluating glomerular filtration rate Clin Chem 2002;48:2297-2298.
40. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update Curr Opin Nephrol Hypertens 2001;785-792
41. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, and Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease;What have all of the result of the MDRD study shown? J Am Soc Nephrol 1999;10:2426-2439.
42. Grubb AO. Cystatin C for GFR Adr Clin Chem 2001;35:53- 59
43. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Bricon TL, Martinez- Bru C, Grubb A. Sistatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. Clin Biochemistry 2005;38:1- 8

44. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Twenty- four hour variations of sistatin C and total cysteine proteinase inhibitory activity in sera from healty subjects Clin Chim Acta 2000;291: 89-95
45. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystation C: implications for the assessment of glomerular filtration rate Clin Chem 1998;1535-1539
46. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D Brodehl J. Sistatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal recipients Clin Chem 1999;45:1866- 68
47. Jovanovic D, Krstivojevic P, Obradovic I, Durdevic V, Dukanovic L. Serum sistatin C and beta2- microglobulin as markers of glomeruler filtration rate. Ren Fail 2003;25:123- 33
48. Oddoze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. Am J Kidney Dis 2001;38:310- 16
49. Grubb A. Diagnostic value of analysis of sistatin C and protein HC in biological fluids. Clin Nephrol 1992;38:20-27
50. Risch L, Herklotz R, Blumberg A and Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum sistatin C concentration in renal transplant patients Clin Chem 2001;47:2055-2059
51. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A. Serum Sistatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate Clin Chem 1994; 40:1921-1926
52. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C Kidney Int 2003; 63: 1944- 1947.
53. Wiesli P, Schwegler B, Spinass JS, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function Clin Chim Acta 2003;338:87- 90.
54. Swedko PJ, Clark HD, Pramsothy K, Akbari A. Serum kreatinin is inadequate screening test for renal failure in elderly patient. Arch Intern Med 2003;163:356- 60
55. Lamb EJ, O’Riordan SE, Delaney MP. Kidney function in older people: pathology, assessment and management. Clin Chim Acta 2003;334:25- 40
56. Visvardis G, Griveas I, Zilidou R, Papadopoulou D, Mitsopoulos E, Kyriklidou P, Manou E, Ginikopoulou E, Meimaridou D, Pavlitou A, Sakellariou G. Glomerular filtration rate estimation in renal transplant patients based on serum cystatin- C levels: comparison with other markers of glomerular filtration rate. Transplant Proc 2004;36:1757- 9
57. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum kreatinine as a marker of kidney function. Am J Kidney Disease 2002;40:221- 6

58. Jayagopal V, Keevil BG, Atkin SL, Jennings PE, Kilpatrick ES. Paradoxical changes in cystatin C and serum kreatinine in patients with hypo and hyperthyroidism. *Clin Chem* 2003;49:680- 1
59. Nathan DM, Cagliero E. Diabetes mellitus. In: Felig P, Frothman AL, editors. *Endocrinology& Metabolism*. 4th int. ed. USA, Mc Graw Hill, 2001; 827-926
60. Yenigün M, Ener N. Diabetes mellitus'un tarihçesi. In: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. *Her yönüyle diabetes mellitus*. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;3- 6
61. Altuntaş Y. Diabetes mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflaması. In: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. *Her yönüyle diabetes mellitus*. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;51- 62
62. Bennett PH, Krowler WC. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;331- 40
63. Satman İ. Diabetes mellitus'un epidemiyolojisi. In: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. *Her yönüyle diabetes mellitus*. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;69- 84
64. Cooppan R, General approach to the treatment of diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;587- 96
65. Beaser RC, Weinger K, Bolduc-Bissell LM. Education in the treatment of diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;597- 610
66. Calmers KH. Medical nutrition therapy. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;611- 32
67. Steppel JH, Horton ES. Exercise in patients with diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;649- 58
68. Cheng AYY, Zinman B, Principles of insulin therapy. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;659- 70
69. Lebovitz HE. Management of hyperglycemia with oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;687-710

70. Altınparmak MR, Apaydın S. Diabetik nefropati. İn: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;337- 402
71. Williams ME, Stanton RC. Management of diabetic kidney disease. İn: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;925- 50
72. Utaş C, Süleymanlar G. Diyabetik nefropati. İn: Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G, editörler. Nefroloji el kitabı. 3üncü baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 1996;241- 49
73. Gruden G, Viberti GC. Pathogenesis of diabetic nephropathy. İn: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;853- 66
74. Olsen S. The renal structural damage in patients with type 2 diabetes. İn: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002;31- 40
75. Parvin HH. The clinical course of patients with type 2 diabetes, normo-, micro-, and macroalbuminuria. İn: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002;71- 86
76. Mogensen CE. Concluding remarks: diabetic nephropathy in type 2 diabetes: new directions for diagnosis and treatment. İn: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002; 103- 116
77. Oldfield MD, Cooper ME. The biochemistry and pathophysiology of renal lesions in type 2 diabetes. İn: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002;41- 56
78. Akpolat T, Danacı M. Böbrek hastalıklarında tanı yöntemleri. İn: Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G, editörler. Nefroloji el kitabı. 3üncü baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 1996;22- 45
79. Risch L, Huber AR. Assessing glomerular filtration rate in renal transplant recipients by estimates derived from serum measurements of creatinine and cystatin C. Clin Chim Acta 2005;356:2004- 211