T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Mehmet ÇELİK

KALLİSTATİN PROTEİNİN TİP1 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDAKİ MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARLA ARASINDAKİ İLİŞKİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Aydın Caner AKSOY

EDİRNE-2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle büyük bir içtenlikle paylaşan, mesleki gelişimime ve akademik olgunlaşmama katkı sağlayan, hastaya yaklaşımındaki özen ve titizlikle daima örnek aldığım, tez sürecimde de sabırla her aşamada desteğini hissettiren değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Çelik'e

Asistanlık eğitimim süresince bana olan destekleri için başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Bu tez çalışmasının yürütülmesinde bana destek sağlayan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje (TÜBAP) ekibine, İç hastalıkları Endokrinoloji ve Genel dahiliye polikliniğinde ve servisinde çalışan personele, asistan arkadaşlarıma;

Eğitim hayatım boyunca her zaman sevgi ve desteğini gördüğüm, beni her koşulda destekleyen anne, babama ve kız kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**
GENEL BİLGİLER **3**
DİABETES MELLİTUS **3**
KALLİSTATİN PROTEİNİ **13**
GEREÇ VE YÖNTEM **15**
BULGULAR **18**
TARTIŞMA **27**
SONUÇLAR **33**
ÖZET **36**
SUMMARY **38**
KAYNAKLAR **40**
EKLER

KISALTMALAR

ACE : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
APG : Açlık Plazma Glukozu
ARB : Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri
BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı
DKA : Diyabetik Ketoasidoz
DM : Diyabetes Mellitus
DPP-4 İ : Dipeptidilpeptidaz 4 İnhibitörleri
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP-1A : Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri
HbA1c : Glikozillenmiş Hemoglobin A
HHD : Hiperglisemik Hiperosmalar Durum
HIV : İnsan immünyetmezlik virüsü
HMGB-1 : Yüksek Hareketlilik Grubu Kutu Proteini 1
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
IDF : Uluslarası Diyabet Federasyonu
KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
KLK : Kallikreinle İlişkili Peptidaz
KST : Kallistatin
LADA : Yetişkinlerin Otoimmun Diyabeti

MI : Miyokardiyal İnfarktüs

MODY : Gençlerin Olgunluk Başlangıçlı Diyabeti

NADPH : Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat Dehidrogenaz

NAFLD : Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NOS : Nitrik Oksit Sentaz

NPDR : Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati

NPH : Nötral Protamin Hagedorn

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKİ : Vücut kitle indeksi

PDR : Proliferatif Diyabetik Retinopati

PG : Plazma Glukozu

PPAR ɤ : Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gama

PPG : Post Prandial Glukozemi

SGLT : Sodyum Glukoz Ko-transporter

SGLT 2 : Sodyum Glukoz Ko-transporter 2

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TGF-β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü-β

TNF-α : Tümör Nekroz Faktörü α

TİP1 DM : Tip 1 Diyabetes Mellitus

TİP2 DM : Tip 2 Diyabetes Mellitus

Anti GAD : Glutamik asit dekarboksilaz antikorları

GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus, pankreas β hücrelerinde meydana gelen hasar sonucunda insülin sekresyonunun bozulması ve hedef dokuların üretilen insüline yanıtının azalmasıyla ortaya çıkan, kan glukoz düzeylerinin yetersiz kontrolü ile karakterize kronik bir metabolik hastalıktır.”.

Diyabet, Tip 1, Tip 2, gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY), gestasyonel diyabet gibi birçok türü bulunan geniş bir hastalık grubudur. Ülkemizde diyabetes mellitus hastaların 1/7'sinde görülmektedir. Diyabet, yalnızca bireylerin morbidite ve mortalitesini artırmakla kalmayıp aynı zamanda en sık hastaneye yatış nedenlerinden birini oluşturarak sağlık sistemi üzerinde önemli bir ekonomik yük yaratmaktadır.

Yeterli glisemik kontrol sağlanamaması durumunda zaman içinde birçok organı ve sistemi tutan akut ve kronik yaygın komplikasyonlara yol açabilir. Nefropati, retinopati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla birlikte koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak ülseri, serebrovasküler hastalık gibi birçok makrovasküler komplikasyona sebep olabilmektedir(1)

Kallistatin proteini 417 aminoasitten oluşan ve 58kda ağırlığında olan bir glikoproteindir. Serin proteinaz inhibitörü süper ailesine aittir. Kallistatin proteini böbrek, karaciğer, göz, kalp, prostat, kolon gibi birçok dokuda sentezlenir. Kallistatin angiogenez, fibrosiz, apoptoz, oksidatif stress ve kanserin ilerlemesinde rol alır(2) . Diyabetik böbrek dokusunda baskılanmış, NADPH oksidaz4 seviyeleri ve oksidatif belirteçler ile kanıtlandığı gibi, kan basıncını düşürdüğü ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir(3).

Bunun yanı sıra kallistatin proteini tip 1 diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonların gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada tip1 diyabet hastalarında gelişen mikrovasküler komplikasyonların kallistatin proteini ile ilişkisi ve diyabet hastalarında tanı ve tarama üzerine katkısı olacağı düşünülmektedir.

GENEL BİLGİLER

DİABETES MELLİTUS

Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus, insülinin mutlak veya rölatif yetersizliği ya da periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişen direnç sonucu ortaya çıkan, kronik hiperglisemi ile karakterize heterojen bir metabolik hastalık grubudur. Bu durum, karbonhidrat metabolizmasının yanı sıra yağ ve protein metabolizmalarını da etkilemekte; sonuç olarak organizmada geniş kapsamlı biyokimyasal ve fizyolojik bozulmalara yol açmaktadır. Patogenezinde pankreas β-hücre disfonksiyonu, insülin sekresyonundaki azalma ve insülin duyarlılığındaki bozulma temel mekanizmalar olarak rol oynamaktadır. Uzun dönemde ortaya çıkan kalıcı hiperglisemi, mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı) komplikasyonların gelişimine zemin hazırlayarak çok sayıda organ sisteminin fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle diyabetes mellitus, sadece glukoz metabolizmasını değil, aynı zamanda kardiyovasküler, renal, nörolojik ve endokrin sistemler üzerinde de geniş kapsamlı etkileri olan multisistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Epidemiyoloji

Diyabetin tarihçesi hakkındaki bilgilerimiz ilk çağlara dek uzanmaktadır. Hint ve Antik Mısır parşömenlerinde çok su içip çok sık idrara çıkan hastaların idrar kalıntılarının sinekleri çektiği, bundan dolayı idrarlarında tatlı bir madde olabileceği yazılmıştır (1).

Diabetes mellitus prevalansı yıldan yıla dünya genelinde artmaktadır. Tip 2 diabetes mellitus prevalansı özellikle obezite prevalansına paralel olarak hızla yükselmektedir. 1985 yılından 2013 yılına kadar dünya çapında diyabetes mellituslu hastaların sayısı 30 milyondan 392 milyona çıkarak 12 kattan fazla artmıştır(4).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nun 2019 verilerine göre dünyadaki diyabetes mellitus tanılı hasta sayısı 463 milyondur ve bu sayının 2045 yılında %50 artarak 700 milyona ulaşacağı öngörülmektedir(5). 2017 yılının verilerine göre diyabetes mellitus tanılı hasta sayısının 327 milyonunu 20-64 yaş arası kişiler, 98 milyonunu ise 65-79 yaş arası kişiler oluşturmaktadır. 2019 yılında 20-79 yaş arası 4 milyondan fazla insan diyabet ve ilişkili nedenlerden dolayı hayatını kaybetmiştir(6).

TURDEP-I çalışmasına göre 1997-1998 yılları arasında incelenen 24.788 erişkin hastada diyabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ise %6,7 olarak bulunmuş, bu durumun şehirlerde yaşayan kişilerde kırsal kesime göre daha yüksek olduğu saptanmıştır(7). 12 yıl sonra TURDEP-II çalışması yapılmış, 26.499 hasta incelenmiş ve diyabet prevalansı %16,5 (yeni tanı %7,5) olarak bulunmuştur. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ile birlikte yayınlamış olduğu 'Türkiye Diyabet Programı 2015-2020' raporuna göre 2035 yılında Türkiye, diyabetli nüfus itibariyle diyabetin dünyada en yüksek olacağı ilk 10 ülke arasına girecektir(7). Dünyada 5. ölüm sebebi olmakla beraber ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. (8)

Sınıflandırma

Diabetes mellitus başlıca 4 tip olarak sınıflandırılmaktadır. Genel itibariyle Diabetes mellitus etiyopatogenezine göre dört ana grupta sınıflandırılmaktadır: Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet ve diğer spesifik tipler. Tip 1 diyabet, otoimmün mekanizmalar sonucu pankreas β-hücrelerinin harabiyetine bağlı olarak gelişen mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir. Tip 2 diyabet ise insülin direnci ve buna bağlı olarak insülin sekresyonunda gelişen progresif bozulma veya reseptör düzeyinde desensitizasyon sonucu ortaya çıkar. Gestasyonel diyabet, gebeliğin genellikle ikinci veya üçüncü trimesterinde tanı alan ve gebelik öncesinde aşikâr diyabet öyküsü bulunmayan olgularda görülen glukoz intoleransı tablosu olarak tanımlanmaktadır. Bunların dışında, "maturity-onset diabetes of the young" (MODY), ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç veya kimyasal madde kullanımına bağlı gelişen diyabetler gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkan diğer spesifik diyabet tipleri de bulunmaktadır (9).

Tablo 1. Diyabetes Mellitus Etyolojik Sınıflandırma (10)

Tip 1 Diyabetes Mellitus	
- İmmün aracılı diyabet	
- İdiopatik	
Tip 2 Diyabetes Mellitus	
Gestasyonel Diyabet Gebeliğin 2-3 trimesterinde tanı almış, gebelik öncesinde tanısı olmayanlar	
Diğer Spesifik Diyabet Türleri	
Beta hücre disfonksiyonuna neden olan genetik defektler	**Ekzokrin Pankreas Hastalıkları**
- Kromozom12, HNF-1-alfa (MODY 3)	- Pankreatit
- Kromozom12, HNF-1-alfa (MODY 3)	- Travma/pankreatektomi
- Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)	- Neoplazi
- Kromozom 20, HNF-4-alfa (MODY 1)	- Kistik Fibrosiz
- Kromozom 13, insülin promoter faktör-1, (IPF-1, MODY-4)	- Hemakromatosiz
- Kromozom 17, HNF-1-beta (MODY 5)	- Fibrokalküloz pankretopati
- KROMOZOM 2, Nöro D1 (MODY 6)	- Diğer
- Mitokondriyal DNA	
- Diğer	
İnsülin İşlev Bozukluğuna Neden Olan Genetik Defektler	**Endokrinopatiler**
- Tip A İnsülin Direnci	- Akromegali
- Leprechaunism	- Cushing Sendromu
- Rabson-Mendenhall Sendromu	- Glukagonoma
- Lipoatrofik diyabet	- Feokrositoma
- Diğer	- Hipertiroidizm
	- Somatostatinoma
	- Aldosteronoma
	- Diğer
İlaç veya Kimyasal İlişkili Diyabet	**İmmün Diyabetin Nadir Tipleri**
- Vacor (Fare Zehri)	- Stiff Man Sendromu
- Pentamidin	- Anti-insülin reeeptör antikorları
- Nikotinik asid	- Diğer
- Glukokortikoidler	**Diyabet ilişkili Diğer Genetik Sendromlar**
- Tiroid hormonu	- Down Sendromu
- Diazoksit	- Klinefelter Sendromu
- Beta-adrenerjik agonistleri	- Turner Sendromu
- Tiazidler	- Wolfram Sendromu
- Atipik Antipsikotikler	- Friederich Ataksisi
- Dilantin	- Huntington Koresi
- Alfa İnterferon	- Laurence-Moon-Biedl Sendromu
- Diğer	- Miyotonik Distrofi

Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diabetes mellitus genellikle pankreas beta hücrelerinin immün aracılı yıkımı ile insülin sekresyonunun bozulması ve buna bağlı gelişen mutlak insülin eksikliği ile karakterize bir hastalıktır. Beta hücre harabiyetine bağlı olarak zamanla insülin rezervleri düşer, beta hücre hasarı ilerler ve nihayetinde hasta insüline bağımlı hale gelir. İnsülin sekresyonu bittikten sonra hastanın kanındaki c-peptid ve insülin değerleri ölçülemeyecek kadar düşük seviyeye iner.

Tip 1 diyabetes mellitusun patogenezinde genetik yatkınlık, çevresel etkiler ve otoimmün mekanizmalar bir arada rol oynamaktadır. Hastalığın gelişimine katkıda bulunan bazı genetik varyantlar günümüzde tanımlanmıştır. Özellikle 6. kromozomun kısa kolunda yer alan HLA sınıf II genlerinden DR4-DQ8 ve DR3-DQ2 allelleri, Tip 1 diyabetli bireylerin yaklaşık %90'ında saptanmaktadır. Buna karşın, DR15-DQ6 alleli genel popülasyonda yaklaşık %20 oranında görülmekteyken, Tip 1 diyabetli olguların yalnızca %1'inden azında tespit edilmiştir. Bu durum, söz konusu allelin hastalığa karşı koruyucu bir genetik faktör olabileceğini düşündürmektedir (11).

Genellikle genç yaşta, zayıf, ketoasidoza meyilli hastalarda görülse de ileri yaşta da ortaya çıkabilmektedir. Hatta bazı hastalarda diyabetik ketoasidoz ile tanısı koyulabilmektedir. Hastalığın ortaya çıkış yaşı genellikle 30 yaşından öncedir. Hastaların fenotipik özelliği genellikle zayıf kişilerdir. Semptomları aniden ortaya çıkar (poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, kilo kaybı vb).

Diyabetik ketoasidoz adı verilen diyabet akut komplikasyonu bu diyabet tipinde diğerlerine oranla fazla görülmektedir. Hastalar bu klinik tablo ile de tanı alabilirler. Diyabet olgularının %5-10unu oluşturmaktadır. Hastaların %90 otoimmün beta hücre yıkımı mevcuttur; %10'unda ise non otoimmün yıkım söz konusudur.

Tip 1DM tanı için bakılan antikorlar; Anti Glutamik asit dekaboksilaz, Anti insülin otoantikorları ve Anti adacık antikorlarıdır. Bu titreler genç yaşta yüksek saptanıp genellikle yaşla birlikte kandaki titresi azalır. Diyabetin tespit yaşı, pozitif olan otoantikorların sayısı ve titre seviyesi tip 1 diyabetin progresyonu ile ilişkili görülmektedir(8)

Tip 1 DM otoimmün zeminde gelişen bir hastalık olması nedeniyle diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır. (Graves, hashimoto, çölyak, pernisyöz anemi, addison hastalığı vb) Bu nedenle hastalar diğer otoimmün hastalıklar açısından da taranmalıdır.

Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM, vücuttaki insülin seviyeleri ile dokulardaki insülin duyarlılığı arasındaki dengesizliğin yarattığı insülin direnci ve ilerleyen dönemde insülin eksikliğine neden olduğu

daha sinsi bir başlangıç içeren diyabet tipidir. Tip 2 diyabetes mellitus, tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturur. Tip 2 diyabetes mellitus hücresel sinyal ileti yolaklarının bozulmasına bağlı olarak insülin direnci, beta hücre fonksiyonunun progresif kaybı ve insülin sekresyonunun azalması ile karakterize bir hastalıktır

Fizyolojik olarak insülin, pankreasta bulunan proinsülerin parçalanmasıyla üretilir. Salgılanan insülinin yüzde 10 ila 15'i proinsülindir. Tip 2 diyabetli hastalar pankreasın beta hücrelerinde proinsülinin insüline dönüşümü bozulmuştur. Bu nedenli tip 2 diyabetli hastalarda proinsülin seviyesi yüksek bulunur(11)

Diyabetes mellitus patogenezinde çeşitli çevresel faktörler ve genetik yatkınlığın birlikte rol oynadığı bilinmektedir. Tip 2 diyabette tek gen mutasyonları vakaların yalnızca çok az bir kısmında görülür.

Tip 2 diyabete yatkınlık ile ilişkili genlerin tamamı günümüzde tam olarak tanımlanmamış olsa da, yapılan genetik çalışmalar sonucunda hastalık riskini artırdığı düşünülen 70'in üzerinde genetik varyant saptanmıştır. Bu genler arasında en dikkat çekeni transkripsiyon faktörü 7-benzeri 2 (TCF7L2) geni olup, bunun yanı sıra peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR-ɤ), çinko taşıyıcısı (ZnT8) ve Calpain-10 genlerindeki mutasyonların da Tip 2 diyabet gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (11).

Tip 2 diyabetes mellitusun gelişiminde obezite önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle genç ve orta yaşlı bireylerde artmış vücut kitle indeksi, insülin direncini tetikleyerek Tip 2 diyabete yatkınlığı artırmaktadır. Sedanter yaşam tarzı, glisemik indeksi yüksek karbonhidratlardan ve doymuş yağlardan zengin beslenme alışkanlıkları da artmış diyabet riski ile ilişkilidir.

Tip 2 diyabetin başlıca klinik belirtileri hiperglisemiye bağlı olarak gelişen poliüri, polidipsi, noktüri, bulanık görme ve istemsiz kilo kaybıdır. Bununla birlikte, birçok hasta bu semptomları başlangıçta hafife almakta ve genellikle yalnızca kan şekeri düzeylerinin yüksek olduğunun saptanmasıyla hastalığın farkına varmaktadır. Plazma glukoz düzeyi 180 mg/dL'nin üzerine çıktığında glukozüri ortaya çıkar; bu durum osmotik diüreze yol açarak poliüri ve noktüri gelişimine neden olur. Sıvı kaybı sonucunda oluşan hipovolemiye bağlı olarak ise ağız kuruluğu ve artmış susama hissi (polidipsi) gözlenir. Daha nadir olarak periferik nöropatiye ait bulgular (el ve ayaklarda uyuşma veya karıncalanma), tekrarlayan mantar enfeksiyonları ve yara iyileşmesinde gecikme görülebilir. Tip 2 diyabetes mellituslu bireylerde, Tip 1 diyabet hastalarına kıyasla daha seyrek olmakla birlikte, diyabetik ketoasidoz veya nonketotik hiperosmolar durum da tanı anında ortaya çıkabilmektedir.

Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), pregestasyonel dönemde diyabet tanısı olmayan, bir kadında gebelik esnasında meydana gelen ve gebeliğin sonlanması ile gerileyen anormal glukoz toleransı olarak tanımlanır. Gebelikte diyabetes mellitus spontan abortus, fetal anomaliler, preeklampsi, fetal makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve neonatal respituar distres sendromu risklerindeki artış ile ilişkili olup buna ek olarak bebeğin ileride tip 2 diyabetes mellitus geliştirme riskinde artış ile de ilişkilidir. Günümüzde tüm gebelere 50 gr OGTT (oral glukoz tolerans testi) yapılması önerilmektedir. Taramanın 24-28. gebelik haftasında yapılması önerilmektedir

Tablo 2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri(12)

1.Tek Aşamalı Yöntem	
En az 8 saat veya 1 gecelik açlık sonrası, daha önce diyabet tanısı olmayan 24-28. Haftalarında olan Yeterli glisemik kontrol sağlanamaması durumunda zaman içinde birçok organı ve sistemi tutan akut ve kronik yaygın komplikasyonlara yol açabilir. Nefropati, retinopati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla birlikte koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak ülseri, serebrovasküler hastalık gibi birçok makrovasküler komplikasyona sebep olabilmektedir(1) gebelere 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanır.	
Açlık	**92 mg/dl (5,1 mmol/L)**
1. Saat	**180 mg/dl (10,0 mmol/L)**
2. Saat	**153 mg/dl (8,5 mmol/L)**
Kriterlerden en az biri sağlanması veya aşılması durumunda gestasyonel diyabetes mellitus tanısı konur.	
3. İki Aşamalı Yöntem	
Açlık olmaksızın, daha önce diyabet tanısı olmayan 24-28. Haftalarında olan gebelere 50 gr oral glukoz tolerans testi uygulanır.	
1. Saat plazma glukoz seviyesi 130,135,140 mg/dl (7.2, 7.5, 7.8 mmol/L) kriterlerinin herhangi birini aşar ise 100 gram OGTT'ye geçilir.	
En az 8 saat veya 1 gecelik açlık sonrası, daha önce diyabet tanısı olmayan 24-28. Haftalarında olan gebelere 100 gr 3 saat oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanır.	
Açlık	**95 mg/dl (5.3 mmol/L)**
1. Saat	**180 mg/dl (10.0 mmol/L)**
2. Saat	**155 mg/dl (8.6 mmol/L)**
3. Saat	**140 mg/dl (7.8 mmol/L)**
4 kriterden en az ikisi sağlandığı veya aşıldığında gestasyonel diyabet tanısı konur	

Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabet tanısı, klinik semptomların varlığında açlık plazma glukozu (APG), rastgele plazma glukozu (PG), 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında ölçülen 2. saat

plazma glukozu (2. st PG) düzeyi ve/veya HbA1c testi ile konulabilmektedir. Bu parametrelerden elde edilen sonuçlar doğrultusunda, plazma glukoz düzeylerinin normalin üzerinde ancak diyabetes mellitus tanısı koyduracak kadar yüksek olmadığı durumlarda, bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) gibi glukoz metabolizmasına ilişkin ara bozuklukların saptanması mümkün olmaktadır. Bu sayede, prediyabetik bireylerin erken dönemde belirlenmesi ve uygun önleyici stratejilerin geliştirilmesi sağlanabilmektedir.

Tablo 3. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri(13)

	AŞİKAR DM	İZOLE BGT	İZOLE BAG	DM RİSKİ YÜKSEK
APG (8 saatlik açlıkta)	≥126 mg/dl veya ≥7mmol/L	≤100 mg/dl veya ≤5.6 mmol/L	100-126 mg/dl veya 5.6-6.9 mmol/L	-
OGTT 2.st PG	≥200 mg/dl veya ≥11.1 mmol/L	140-199 mg/dl veya 7.8-11 mmol/L	≤140 mg/dl veya ≤7.8 mmol/L	-
RANDOM PG	≥200 mg/dl veya ≥11.1 mmol/L VE Klinik semptomlar	-	-	-
HBA1C	≥%6.5	-	-	%5,7-%6.4

DM: Diabetes mellitus, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, 2.st PG: 2.saat plazma glukozu, APG: Açlık plazma glukozu, BAG: Bozulmuş açlık glukozu Aşikar DM tanısı için dört kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' için iki kriter bulunması şarttır

Tarama

Tip 2 diyabetes mellitusun klinik semptomları başlamadan uzun süre asemptomatik fazı olduğu bilinmektedir. Hastalığı prediyabet aşamasında saptanıp önlenmesinin de ileri dönemde diyabetik retinopati ve nefropati komplikasyonlarının gelişmesini azalttığını gösteren kanıtlar mevcuttur. Tip 2 diyabet için risk faktörleri arasında özellikle fiziksel aktivite eksikliği, sedanter yaşam ve dengesiz hiperkalorik diyet, obezite ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) bulunur. Pozitif aile öyküsü, genetik yatkınlık, etnik köken, ileri yaş, seks hormon bozukluğu, gestasyonel diyabet, kistik fibroz ve solid organ nakli diyabet için önemli risk

faktörlerdir. Diyabetle ilgili iki veya daha fazla otoantikor pozitifliği halinde tip 1 diabetes mellitus gelişme riski 15 yıl içerisinde %80'den fazladır(14).

Tablo 4. Asemptomatik Erişkinlerde Diyabet ve Prediyabet Tarama Kriterleri(13)

1.Kilolu Veya Obez (Vücut Kitle indeksi≥25 kg/m^2,Asyalı ve Amerikalı bireylerde ≥23 kg/m^2) olup aşağıdaki risk faktörlerinden en az birini sağlayan erişkinler
●Birinci derece akrabasında diyabet tanısı
●Yüksek riskli etnik gruba mensup olma
● Kardiyovasküler hastalık öyküsü
●Hipertansiyon (Kan basıncının ≥140/90 olması veya hipertansiyon için tedavi görme)
●HDL kolesterol <35 mg/dl (0.9 mmol/L) ve/veya trigliserid seviyesi>250 mg/dl (2.82 mmol/L) olması
●Polikistik over sendromu tanılı kadınlar
●Fiziksel inaktive
●İnsülin direnci ile ilişkilendirilen diğer klinik durumlar (örn:ciddi obezite,akantosiz nigrigans vb)
2.Prediyabetli hastalar yıllık test edilmelidir.
3.Daha önce gestasyonel diyabet tanısı alan kadınlar hayat boyu 3 yılda bir test edilmelidir.
4.HIV tanılı hastalar antiretroviral tedavi başlanmadan önce taranmalıdır.
Diğer tüm hastalar için taramaya 45 yaşında başlanmalıdır.
Eğer sonuçlar normal ise taramaların en az 3 yıllık aralar ile tekrarlanması önerilir.

Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabetes Mellitus Akut Komplikasyonları

Diyabetik Ketoasidoz (DKA): Diyabetik ketoasidoz (DKA) kontrol altına alınamayan kan şekeri yüksekliği metabolik asidoz ve keton birikimiyle karakterize hayatı tehdit edici bir akut komplikasyondur. DKA'un gelişmesindeki başlıca faktörler tedaviye uyumsuzluk, yetersiz insülin alımı, cerrahi, inme, pankreatit, akut serebrovasküler olaylar, ilaçlar (steroid, tiazid grubu diüretikler, antipsikotikler vb.) ve endokrinolojik patolojiler sayılabilir.

Diyabetik ketoasidoz tanısı klinik bulgular ve laboratuvar buğular ile beraber konulmaktadır. Klinik bulgular: Kusmaul solunumu, taşikardi, dehidratasyon, bulantı, kusma, karın ağrısı, konfüzyon, bilinç bulanıklığı, uyku hali, koma olarak karşımıza çıkmaktadır.

Laboratuvar bulguları: Hiperglisemi (kan şekeri>11 mmol/l (≈200 mg/dl)) , Venöz kan gazı ph<7.3 ve/veya HCO3 <15mmol/L olması, ketonemi veya ketonüri varlığıdır.

Diyabetik ketoasidoz tedavisinin tecrübeli merkezlerce verilmesi uygundur. Tedavinin hedefleri; uygun sıvı desteği ile dehidratasyonun düzeltilmesi, asidoz ve ketosizin düzeltilmesi, komplikasyona sebep olabilecek metabolik olayların düzeltilmesi ve eğer komplikasyona sebep olursa bu komplikasyonların tedavisidir.

Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD): Hiperosmolar hiperglisemik durum veya hiperosmolar nonketotik durum diyabetik ketoasidoz gibi benzer semptomlar gösteren hayatı tehdit edici akut bir komplikasyondur. DKA daha çok T1DM'da daha çok görülmekte iken HHD daha çok T2DM'da görülmektedir. Fakat HHD 'un sebepleri ve tedavisi DKA göre farklılık göstermektedir.

HHD'un altında yatan mekanizma ise hiperglisemiye sekonder olarak osmotik diürez gelişmesidir. Osmotik diüreze bağlı olarak intraselüler alandan intravasküler alana sıvı geçişi olup bu fazla sıvı da böbrek yoluyla atılmaktadır. Yeterli sıvı alımı sağlanmazsa dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği meydana gelmektedir.

HHD'un tedavisi de DKA'da olduğu gibi acil tıbbi tedavi gerektirmektedir. Tedavide masif sıvı replasmanı ve intravenöz insülin infüzyonu uygulanmaktadır.

Laktik Asidoz: Laktik asidoz, vücutta laktik asit birikimi, oksijen dağılımı ve kullanımındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan bir metabolik asidoz durumudur. Laktik asidozun tanı kriterlerinde; laktat düzeyinin>5 mmol/L olması, ketonun negatif olması, kan ph ≤ 7.30 olması yer almaktadır. Diyabetli hastalarda, metformin kullanımına bağlı ve diyabetik ketoasidoz gibi akut hadiselerde görülebilir

Laktik asidoz klinik belirtilerinde ise kusmaul tipi solunum, bilinç bozukluğu ve koma görülebilir. Laktik asidozun tedavisi ise altta yatan metabolik tablonun düzeltilmesidir.

Hipoglisemi: Hipoglisemi, özellikle diyabet hastalarında günlük yaşamı etkileyen ve ciddi sonuçlara yol açabilen akut bir komplikasyondur. Hipoglisemi tanısı diyabetik hastalarda plazma kan glukoz seviyesinin <70 mg/dl altında olmasıdır. Hipoglisemi nörojenik (adrenerjik) ve nöroglikopenik olmak üzere 2 farklı durumda semptomlara yol açabilir.

Adrenerjik semptomlar; titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma, uyuşma olarak karşımıza çıkmaktadır. Nöroglikopenik semptomlar ise; baş dönmesi, baş ağrısı, konsantre olamama, konuşmada güçlük, halsizlik, konfüzyon olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hipoglisemi semptomları, özellikle insülin kullanımı olan hastalara dikkatlice anlatılmalıdır. Tedavide çoğunlukla şekerli yiyecek ve içecek yeterli olmaktadır. 12 Fakat şiddetli hipoglisemide glukagon enjeksiyonu veya intravenöz dekstroz uygulanabilir(15).

Diyabetes Mellitus Kronik Komplikasyonları

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik Nefropati: Diyabetik nefropati DM'un en ciddi komplikasyonlarından biridir. Diyabet tanılı hastaların %20-%40 ında diyabete bağlı kronik böbrek hastalığı gelişebilmektedir(16). Tip 1 DM hastalar tanı anından sonraki 5 yıl içinde , Tip 2 DM hastalar tanı anından hemen sonra 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ve GFR taranarak nefropati açısından bakılmalıdır.

Albuminüri tanımı: Albümin 24 saatlik idrarda ≥30 mg/gün ise hafif albüminüri, 30-299 mg/gün aralığında ise orta düzeyde albüminüri , ≥300 mg/gün ise ciddi albüminüri olarak adlandırılır(17).

Diyabetik nefropatide tedavinin temeli glisemik hedefin kontrol altında tutulmasıdır. Tedavide öncelikle ACEİ/ARB başlanmalıdır. SGLT-2 inhibitörleri GFR ≥20 ml/dakika ve idrar albumin/kreatinin oranı ≥200 mg/gün üzerinde ise böbrek hastalığının ilerlemesini geciktirdiği için tercih edilmelidir.

Diyabetik Retinopati: Diyabetik retinopati, diyabetes mellitusun başlıca ciddi komplikasyonlarından biri olup, diyabet hastalarında görme kaybının en önemli sebeplerinden biridir. Diyabetik retinopatinin gelişmesindeki başlıca faktörler; kötü glisemik kontrol, kontrolsüz hipertansiyon, nefropati, erkek cinsiyet ve obezite yer almaktadır(15). Diyabetik retinopati 2 evreye ayrılır;

1.Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR):Mikroanevrizmalar, sert eksüdalar, kanamalar, 2. Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR): Patolojik preretinal neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, frajil kan damarları alır.

Diyabetik Nöropati: Diyabetik nöropati diyabetin en sık kronik komplikasyonlarından biridir. Kötü glisemik kontrol, obezite, hipertrigliseredemi, hipertansiyon, sigara ve metabolik sendrom diyabetik nöropatinin risk faktörlerindendir.

Diyabetik nöropatinin klinik semptomlarına göre farklı şekillerde sınıflandırılır. Otonomik nöropati, simetrik polinöropati, radikülopati, monoröpati, kraniyal nöropati olarak sınıflandırılmaktadır

Simetrik polinoröpati en sık görülen formudur. Eldiven-çorap tarzı parestezi, his kaybı, disestezi, hiperestezi , duyu kaybı ile belirti vermektedir. Otonomik nöropatide ise, ortostatik hipotansiyon, anhidrosiz, egzersiz intoleransı görülebilmektedir. Tedavide asıl hedef diğer komplikasyonların tedavisinde olduğu gibi glisemik kontrolün sağlanmasıdır.

Makrovasküler Komplikasyonlar:

Diyabete bağlı makrovasküler komplikasyonların oluşmasında altta yatan sebepler; periferik arter hastalığı, akut koroner sendrom, miyokard infarktüsü (MI) , stabil angina ve unstabil angina yer almaktadır. Diyabetli hastalarda makrovasküler komplikasyonların gelişme riski non-diyabetik hastalara göre 4 kat daha artmıştır.

Makrovasküler komplikasyonlar arasında kardiyovasküler hastalık riskine sahip olan hastalar yıllık olarak taranmalı, kan şekeri regülasyonu sağlanmalı, yaşam tarzı değişikliği uygulamalı ve eğer gerekirse statin tedavisine başlanmalıdır.

Diyabetik hastalar makrovasküler komplikasyonlar açısından yıllık olarak taranmalı ve altta yatan sebeplerin tedavisi kılavuzlara uygun olarak yapılmalıdır.

Diyabet Tedavisi

Diyabet tedavisindeki asıl amaç hiperglisemiden kaçınmak ve hba1c yi hedefte tutmaktır. HbA1C hedefi <7.5 altında tutulmalıdır, fakat riskli gruptaki hastalarda (koroner arter hastalığı, kırık riski yüksek yaşlı hastalar, serebrovasküler geçmişi olan hastalar) HbA1C 8 veya 8,5 arasında tutulabilmektedir. Tedavinin ilk aşamasında fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişiklikleri yer almaktadır. Tedavinin diğer aşamasını da farmakolojik tedavi oluşturmaktadır. Farmakolojik tedavi de oral antidiyabetikler ve insülin tedavisi olarak 2 grupta sınıflandırılabilmektedir.

Oral antidiyabetik ilaçlar ise; biguanidler, sülfonilüreler, meglitinidler, alfa glukozidaz inhibitörleri,dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, amilin analogları, GLP-1 agonistleri, SGLT-2 inhibitörleri ve tiazolidindionlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Biguanidler ve tiazolidindionlar insülin rezistansını azaltan ve insülin etkisini artıran oral antidiyabetiklerdir. Sulfonilüre ve meglitinidler ise insülin sekresyonunu ve insülin düzeyini artıran oral antidiyabetiklerdir.

KALLİSTATİN PROTEİNİ

SERPIN A4 olarak da bilinen Kallistatin (KST), dolaşımda bulunan, geniş etkili, pleyotropik özelliklere sahip bir insan plazma proteinidir. Kallistatin esas olarak karaciğer tarafından üretilir ve ayrıca göz, böbrek, kalp ve kan damarları gibi diğer dokularda da yaygın olarak ifade edilir. İnsanlarda yapılan klinik çalışmalar, obezitede KST düzeylerinin azaldığını göstermiştir(18). Serin proteinaz inhibitörleri (serpinler), serin proteinazlarına bağlanarak pıhtılaşma, fibrinoliz, tamamlayıcı kaskad ve arteriyel kan basıncı gibi çeşitli fizyolojik süreçleri etkiler(19).SERPİNA4 tarafından kodlanan Kallistatin (KST), epitel hücre dökülmesi

için önemli olan ve yağ dokusu iltihabına karşı koyan kallikreinle ilişkili peptidaz 7 (KLK7) de dahil olmak üzere birden fazla proteazı inhibe eder.(20-22) Kallistatin, geniş bir biyolojik aktivite yelpazesini düzenleyen iki yapısal elemandan oluşur: aktif bir bölge ve heparin bağlayıcı bir bölge KST'nin aktif bölgesi aracılığıyla doku kallikreinleri üzerindeki inhibe edici etkileri, heparin bağlama bölgesi aracılığıyla heparine bağlanarak bloke edilebilir(23).

KST, serin proteinaz inhibisyonundan bağımsız olarak pleyotropik işlevlere sahiptir. Örneğin, KST vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), tümör nekroz faktörü α (TNF-α), Yüksek hareketlilik grubu kutu proteini 1 (HMGB1) ve dönüştürücü büyüme faktörü-β (TGF-β) yolları dahil olmak üzere sinyalleme kaskadlarını bloke ederek anti-inflamatuar etkiler gösterir(24). Bu mekanizmalar birlikte, obezite ve tip 2 diyabet (T2D) gibi metabolik hastalıklarda faydalı olma potansiyeline sahiptir. Ancak T2D hastalarında, yüksek KST düzeylerinin diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar nedeniyle yara iyileşmesinin bozulmasıyla ilişkili olduğu görülmüştür(25)

Kallistatin uygulamasının ayrıca kardiyovasküler hastalık, karaciğer fibrozu ve böbrek hasarı için potansiyel bir terapötik yaklaşım olduğu gösterilmiş ve oksidatif strese karşı organ koruyucu rolü olduğunu ileri sürülmüştür.

Kallistatin, vazodilatasyon ve oksidatif stresi, inflamasyonu, fibrozu ve apoptozu inhibe etme dahil olmak üzere, öncelikle endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) seviyelerini artırarak ve nitrik oksit (NO) oluşumunu teşvik ederek birden fazla aktiviteye sahiptir(26). NO oluşumu yoluyla kallistatin, antianjiyojenik, antiapoptotik, antifibrotik, antioksidan ve anti inflamatuar etkiler göstererek vasküler yaralanmaya, yaşlanmaya ve yaşlanmaya karşı koruma sağlayabilir(27).

GEREÇ VE YÖNTEM

HASTALARIN TOPLANMASI VE VERİ KAYITLARI

Çalışma Trakya Üniversitesi İç Hastalıkları Genel Dahiliye polikliniği'ne ve Endokrinoloji polikliniği'ne başvuran veya servisinde yatan hastalarda 03/05/24-01/07/25 tarihleri arasında tip1 diyabetes mellitus hastalarında yapılmış bir çalışmadır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Tip 1 Diyabetes Mellitus tanısı olan hastalar
- 18 yaş üzeri hastalar

Çalışmamaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Gebeler
- Herhangi bir malignitesi olan hastalar
- Kallistatin proteinini bozan herhangi bir hastalığa sahip olanlar

ETİK KURUL

Çalışma için, T.C. Trakya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 20.05.2024 Toplantı Sayısı:126 Karar No: 10/08) (Ek-1). Çalışma öncesi hastadan aydınlatılmış onam alındı. Araştırma Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu esaslarına uygun biçimde gerçekleştirilmiştir.

ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışmamızda Tip 1 diyabetes mellitus hastalar komplikasyonu olup olmamasına göre hasta ve kontrol grubu olarak 2'ye ayrılarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2024'te belirtilen diyabet tanı kriterleri esas alınmıştır. Buna göre, açlık plazma glukozu (APG) ≥126 mg/dL, 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonucunda 2. saat plazma glukozu ≥200 mg/dL, herhangi bir zamanda ölçülen plazma glukozu ≥200 mg/dL olup diyabet semptomları bulunan bireyler ile HbA1c düzeyi ≥%6,5 olan hastalar diyabet tanısı almış olarak değerlendirilmiştir.

Diyabetik nefropati değerlendirilmesinde spot idrarda albümin/kreatinin oranı ve glomerüler filtrasyon hızı kullanıldı. Glomerüler filtrasyon hızı 120 ml/dk/1.73 m2 'nin üzerinde olan ve albüminürisi bulunmayan hastalar hiperfiltrasyon evresinde olarak değerlendirildi. Spot idrar mikroalbümin ve kreatinin oranı 30 mg/gün ve üzerinde olup 300 mg/gün altında olan hastalar mikroalbüminürik, 300 mg/gün üzerinde olan hastalar makroalbuminürik olarak değerlendirildi. Çalışmamızda mikroalbuminüri saptanan hastalar spot idrarda albumin/kreatinin oranı 30-300 mg/gr değerine göre seçildi.

Diyabetik retinopati göz dibi değerlendirilmesi ile göz hastalıkları uzmanlarınca değerlendirildi, non-proliferatif ve proliferatif olmak üzere 2 grupta incelendi. Diyabetik nöropati değerlendirilmesi ise nöroloji uzmanlarınca değerlendirildi ve klinik olarak ve fizik muayene olarak nöropatisi olup olmadığına karar verildi.

Çalışmada kallistatin proteini ise tüm hastalarda çalışıldı ve serumdaki değerlerine bakılarak biyokimyasal olarak hesaplandı

KALLİSTATİN ÖLÇÜM METODOLOJİ

Çalışmada yer alan hasta ve kontrol grubu gönüllü kişilerden imzalı onam formu alındıktan sonra biyokimya kan tüplerine kan örneklerini alındı. Kanlar, 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj edilen kanlar eppendorf tüplerine eşit miktarda porsiyonlanarak -80°C buzdolabında çalışılması planlanan güne kadar saklandı. Serum Kallistatin analizi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda human spesifik Kallistatin ticari ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory, BT LAB®, China) (Katalog numarası E3392Hu) kullanılarak 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Ölçümler iki tekrar olacak şekilde yapılarak değerlerin ortalaması alındı. Katalogda kitin sensitivitesi 0.022 ng/mL, ölçüm aralığı 0.05 -200 ng/mL olarak belirtilmiştir. Çalışma prensibi sandwich-ELISA olan bu kit ile birlikte gelen 96 kuyucuklu mikroplakalar, human

Kallistatin'e spesifik antikor ile kaplıdır. Standart solüsyonlar ve serum örnekleri, kuyucuklara eklendiğinde bu spesifik antikor ile birleşmektedir. Kit içeriğinde bulunan 24 ng/mL'lik standart çözelti kullanılarak, kit protokolünde belirtildiği gibi seri dilüsyon ile sırasıyla 12, 6, 3, 1.5, 0.75 ve 0 ng/mL konsantrasyonlarda toplam 7 adet farklı standart dilüsyonu hazırlandı. Blank kuyucuklarına herhangi bir reaktif eklenmedi, sırası ile örnek kuyucuklarına biyotinlenmiş anti-SERPINA4 antikoru ve hem örnek hem standart kuyucuklarına strepavidin-yaban turbu peroksidaz konjugatı (HRP) eklenerek oluşan antijen-antikor kompleksine bağlanması sağlandı. Tüm aşamalarda plakanın üzeri kapatılarak 37°C'de inkübe edildi. Yıkamalar protokole uygun yapıldı, substrat A ve B solüsyonları eklendi. Substratın eklenmesi ile birlikte enzim-substrat reaksiyonu başlatıldı ve rengin şeffaftan maviye döndüğü gözlendi. Son olarak enzim-substrat reaksiyonunu sonlandırmak için stop solüsyonu eklendi ve rengin maviden sarıya döndüğü görüldü. Numunelere ait Kallistatin konsantrasyonları her plaka için kendisine ait standart eğrileri kullanılarak mikroplaka okuyucu tarafından hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, sürüm 22.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov–Smirnov testi ve görsel yöntemlerle değerlendirildi. Kategorik veriler sayı (%), sürekli veriler dağılıma göre ortalama±standart sapma veya medyan (25.–75. persantil) olarak sunuldu. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımına uygun olarak bağımsız örneklem t testi ve Mann–Whitney U testi kullanıldı.

Sürekli değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyonuyla incelendi. Kovaryant etkilerin birlikte değerlendirilebilmesi amaçlı kalistatin düzeyi için genelleştirilmiş doğrusal model (GLM) kuruldu (Gamma dağılımı, log bağlantı); ana bağımsız değişken olarak grup/komplikasyon sayısı, kovaryantlar olarak yaş, cinsiyet ve VKİ ile diyabet süresi modele alındı. GLM sonuçları exp(β) biçiminde ortalama oranı (MR) ve %95 güven aralığı olarak raporlandı; anlamlılık Wald testi ile değerlendirildi.

GLM katsayılarının orijinal ölçeğe dönüşümü için MR = exp(β) kullanıldı. Hesaplamalar GLM katsayılarının orijinal ölçeğe dönüşümü Excel (Office Professional Plus 2016, Türkçe; Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) "ÜS" fonksiyonu ile hesaplandı: MR = ÜS(β); %95 GA = [ÜS(β−1,96·SH), ÜS(β+1,96·SH)] formülleriyle yapıldı. Komplikasyon sayısı ordinal kabul edilerek kalistatin ile ilişkisi Spearman sıra korelasyonu (ρ) ile değerlendirildi; çoklu bağlar nedeniyle bulgular Kendall's tau-b ile duyarlılık analizinde doğrulandı. Tüm testler çift yönlü olarak yapıldı ve $p<0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi

Tablo 5. Çalışma populasyonunun bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

		n(%)
Boy (/cm)		167,87±9,66*
Kilo (/kg)		70,08±13,98*
VKİ (kg/m^2)		24,09 (21,74- 27,50)**
Diyabet süresi (/yıl)		14,50 (6,00- 23,00)**
Mikrovasküler komplikasyonlar		
Retinopati varlığı	**Yok**	93 (%78,8)
	Var	**25 (%21,2)**
Nefropati varlığı	**Yok**	**92 (%78,0)**
	Var	**26 (%22,0)**
Nöropati varlığı	**Yok**	82 (%69,5)
	Var	36 (%30,5)

***Ortalama±Standart Sapma; **Medyan(25.-75. Persantil); VKİ:** Vücut Kitle İndeksi.

Çalışma popülasyonunda kallistatin düzeyinin medyan değeri 11,19 (8,60-21,81) olarak hesaplanmış olup antropometrik ölçümler ve diyabet tanı süresi ile kallistatin düzeyleri arası ilişki Tablo 6'de sunulmuştur. Buna göre çalışma popülasyonunda kallistatin düzeyleri ile boy, kilo, VKİ ve diyabet tanısından sonra geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 6. Çalışma popülasyonunda kallistatin düzeyleri ile antropometrik ölçümler ve diyabet süresi arasındaki ilişki

		Kallistatin düzeyi
Boy (/cm)	**R**	0,074
	P	0,428
Kilo (/kg)	**R**	0,007
	P	0,936
VKİ (kg/m^2)	**R**	-0,058
	P	0,536
Diyabet süresi (/yıl)	**R**	-0,037
	P	0,688

r:Spearman korelasyon katsayısı; **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi.

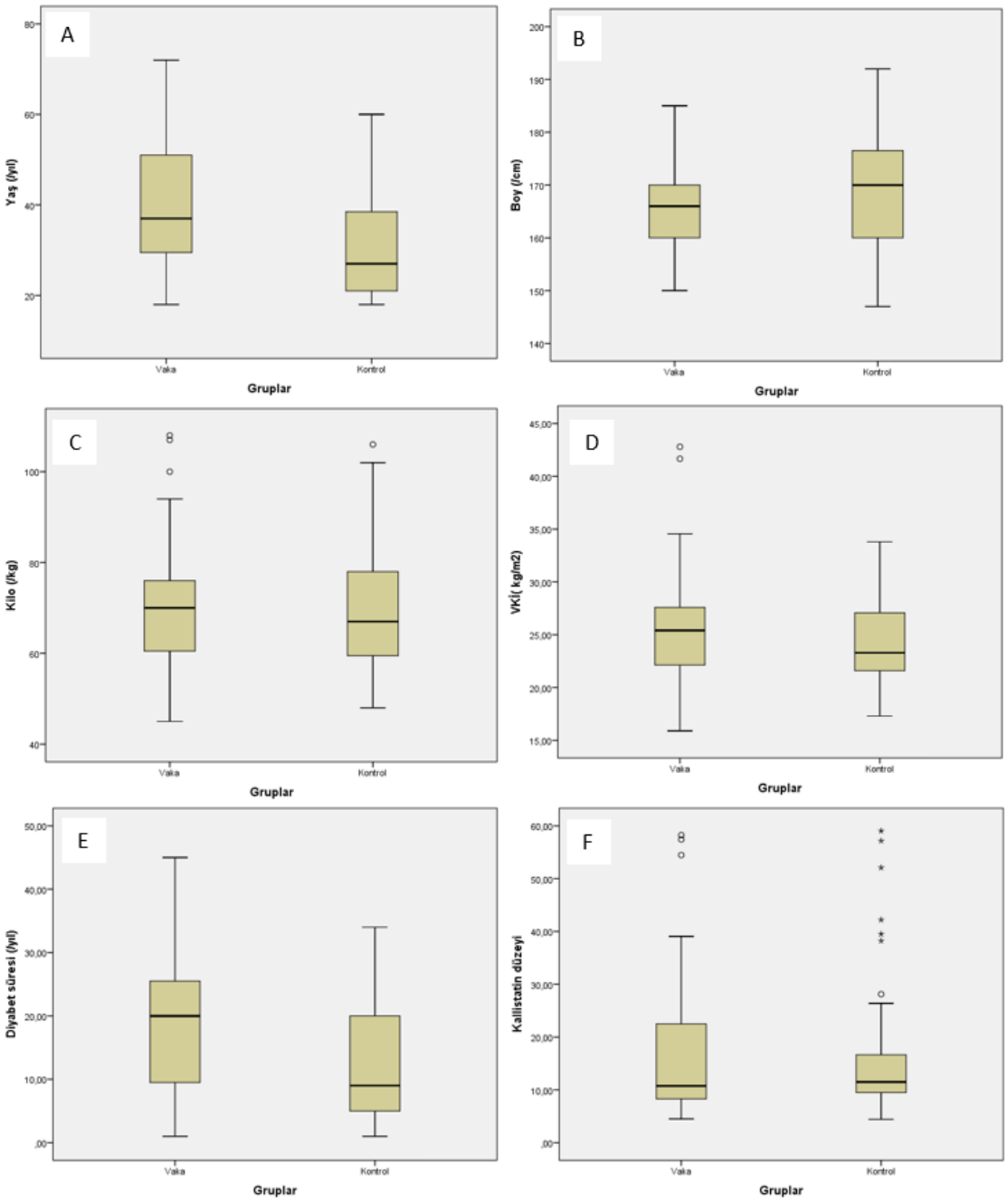
Çalışma popülasyonu herhangi bir mikrovasküler komplikasyon izlenmeyen (kontrol grubu) ve en az bir adet mikrovasküler komplikasyon izlenen (vaka grubu) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu (n=59) ve vaka grubu (n=59) arasında çalışmaya dahil edilmiş olan tüm değişkenlerin dağılımı ve fark analizleri Tablo 7'te sunulmuştur.

Tablo 7. Vaka ve kontrol gruplarında değişkenlerin dağılımı ve fark analizi

		Kontrol grubu n=59	**Vaka grubu n=59**	**p**
Cinsiyet	**Kadın**	28 (%47,5)	33 (%55,9)	0,461*
	Erkek	31 (%52,5)	26 (%44,1)	
Yaş (/yıl)		30,37±11,04[a]	39,75±13,04 [a]	**0,001****
Boy (/cm)		169,02±10,26 [a]	166,73±8,97 [a]	0,200**
Kilo (/kg)		69,83±14,48 [a]	70,32±13,59 [a]	0,850**
VKİ (kg/m^2)		23,30 (21,60-27,08)[b]	25,41 (22,14-27,59) [b]	0,220***
Diyabet süresi (/yıl)		9,00 (5,00-20,00) [b]	20,00 (9,50-25,50) [b]	**0,001*****
Kallistatin düzeyi		11,49 (9,49-16,63) [b]	10,74 (8,30-22,50) [b]	0,370***

***Ki-Kare testi; **Bağımsız örneklem T testi; *** Mann-Whitney U testi; [a]Ortalama±Standart Sapma; [b]Medyan(25.-75. Persantil).**

Buna göre vaka grubunda yaş ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine vaka grubunda diyabet tanı süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Ancak her iki grup arasında cinsiyet, boy, kilo, VKİ ve kallistatin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Gruplar arasında çeşitli değişkenlerin dağılım grafikleri Şekil 2' de özetlenmiştir



Şekil 2. Vaka ve kontrol gruplarında çeşitli değişkenlerin dağılımı. A: Yaş, B: Boy, C:Kilo, D: VKİ, E: Diyabet süresi, F: Kallistatin

Kallistatin düzeyleri üzerindeki olası kovaryant etkilerini birlikte incelemek amacıyla gamma dağılımı ve log bağlantılı genelleştirilmiş doğrusal model (Gamma- log GLM) uygulandı. Analiz sonuçları Tablo 8'te sunulmuştur. Çoklu doğrusallığı engellemek için boy ve kilo değişkenleri yerine yalnızca VKİ değişkeni analize dahil edilmiştir.

Buna göre kalistatin düzeyine etki edebilecek faktörler birlikte değerlendirildiğinde grup (hasta/kontrol), cinsiyet, yaş, VKİ ve diyabet süresinin hiçbirinin kalistatin üzerinde bağımsız bir yordayıcı olmadığı saptandı. Tüm katsayıların exp(β) değerleri 1'e yakındı ve %95 GA'ları 1'i içeriyordu. En kritik değişken olan grup için MR≈1.03 olup anlamsızdı. Başka bir deyiş ile kovaryantlar kontrol edildiğinde gruplar arasında klinik olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

Tablo 8. Kallistatin düzeyine etki edebilecek olası faktörlerin birlikte incelenmesi

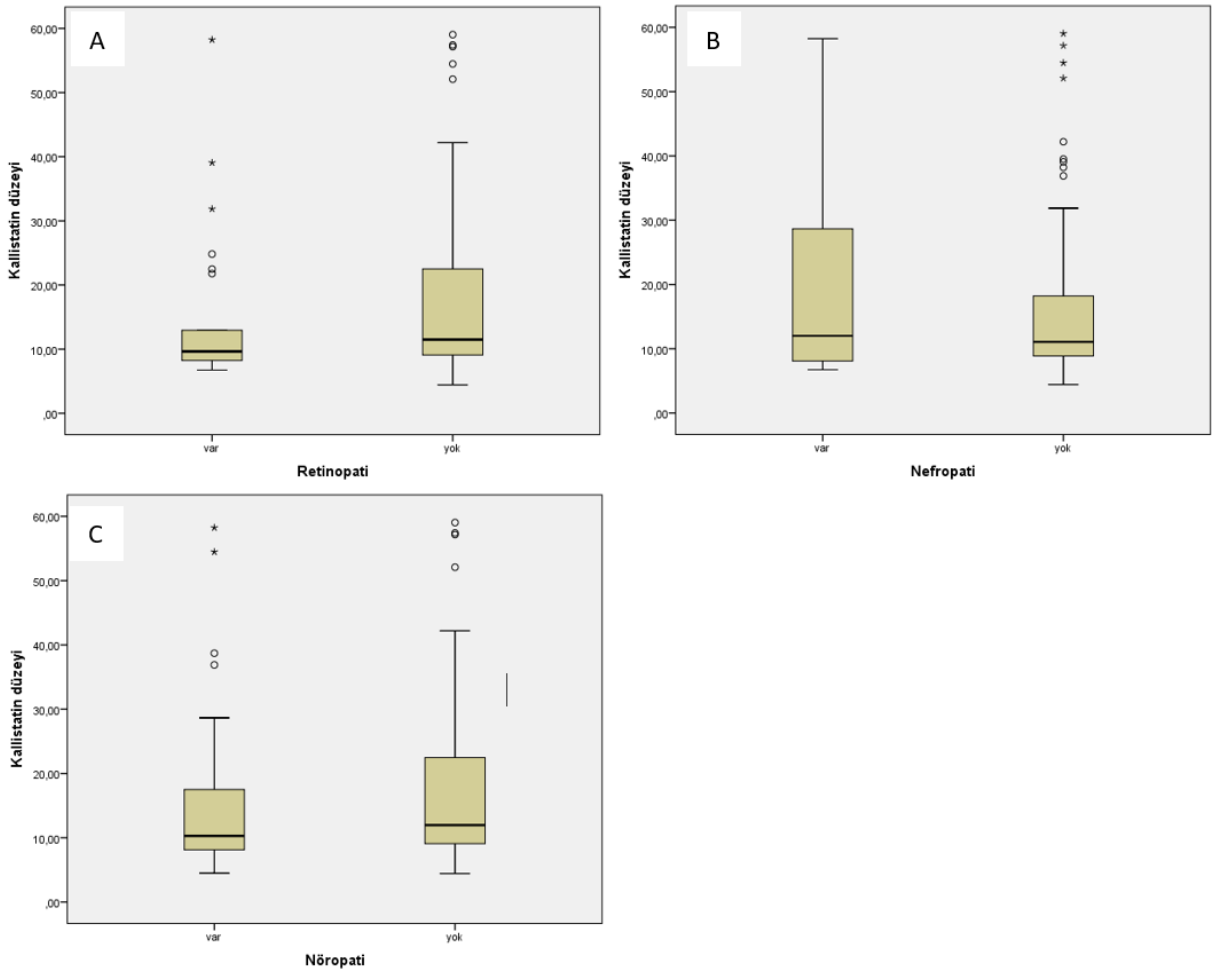
Değişkenler	**B**	**SH**	**p**	**MR [exp(β)]**	**%95 GA [exp(β)]**
Intercept	2,883	0,348	<0,001	17,868	9,034–35,339
Grup (vaka/ kontrol)	-0,024	0,125	0,844	0,976	0,764–1,246
Cinsiyet (erkek/ kadın)	0,167	0,115	0,146	1,182	0,944–1,481
Yaş (yıl)	-0,004	0,006	0,489	0,996	0,985–1,007
VKİ (kg/m²)	-0,006	0,014	0,666	0,994	0,968–1,021
Diyabet süresi (yıl)	0,008	0,006	0,166	1,008	0,997–1,020

VKİ: Vücut Kitle İndeksi; **GLM**: Genelleştirilmiş doğrusal model; Gamma dağılımı + log bağlantı. **β:** Log-ölçekte katsayı; **MR = exp(β)** beklenen kalistatin oranı (MR>1 artış, MR<1 azalış); **%95 GA**: exp(β) için güven aralığı; **p:** Wald p-değeri; **Referans kategorileri:** Grup=kontrol; Cinsiyet=kadın; **Intercept:** Model sabiti; exp(β_0) ; **Model uyum ölçütleri:** deviance/df=0,42; Pearson χ^2/df=0,56; AIC=861.

Çalışma popülasyonunda (n=118) mikrovasküler komplikasyonların varlığı durumlarına göre kallistatin düzeylerinin dağılımı Tablo 9 ve Şekil 3'te sunulmuştur. Buna göre retinopati olan ve olmayan, nefropati olan ve olmayan, nöropati olan ve olmayan gruplar arasında kallistatin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 9. Mikrovasküler komplikasyon varlığına göre kallistatin düzeylerinin dağılımı

		Kallistatin düzeyi	p
		Medyan(25.-75. Persantil)	
Retinopati	Yok	11,48 (9,09-22,51)	0,122
	Var	9,64 (8,22-12,94)	
Nefropati	Yok	11,06 (8,88-18,21)	0,851
	Var	12,01 (8,10-28,66)	
Nöropati	Yok	11,97 (9,09-22,48)	0,100
	Var	10,29 (8,14-17,51)	



Şekil 3. Mikrovasküler komplikasyon varlığına göre kallistatin düzeylerinin dağılımı. A: Retinopati, B: Nefropati, C:Nöropati.

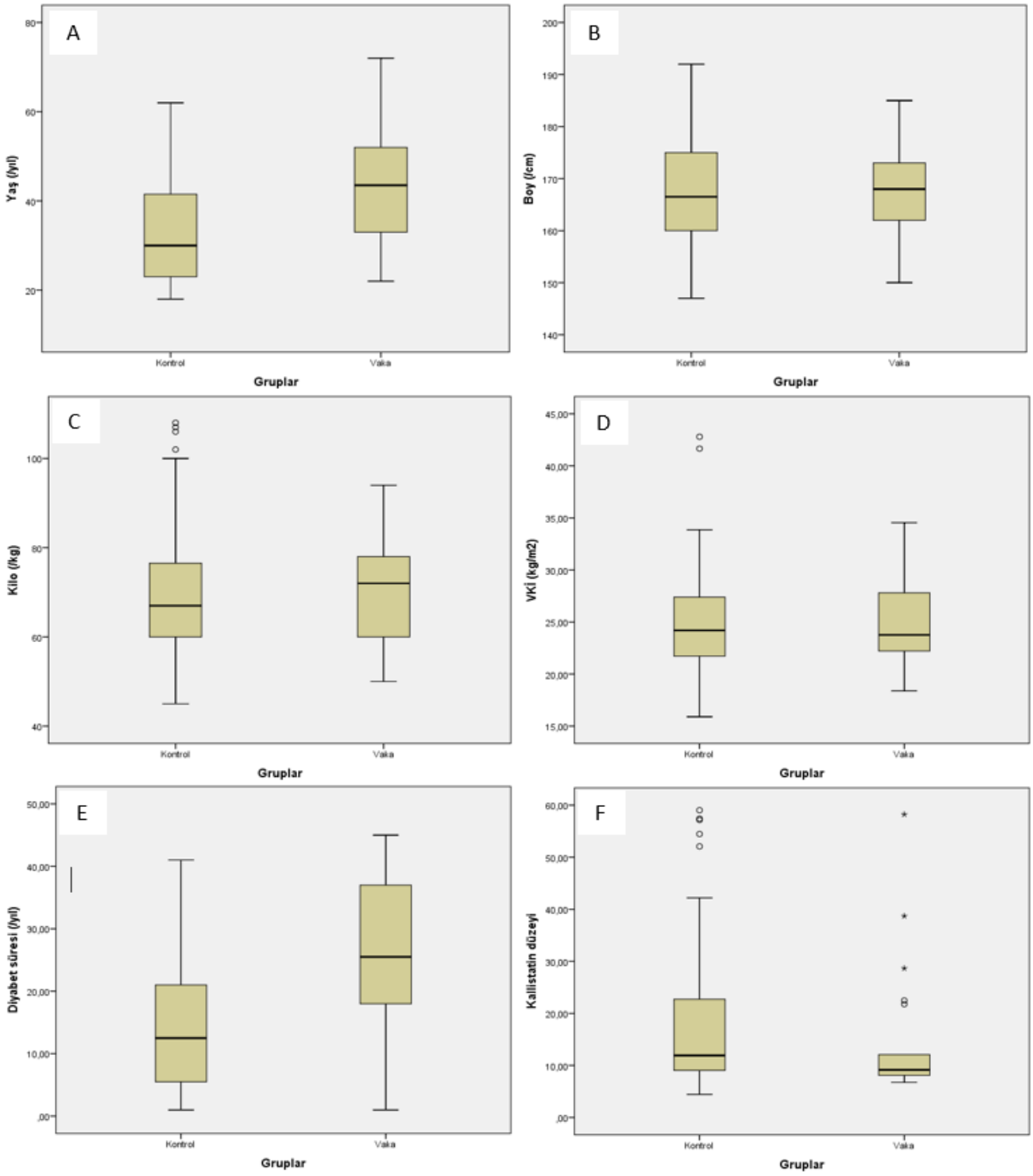
Çalışma popülasyonu mikrovasküler komplikasyonu olmayan veya en fazla bir adet mikrovasküler komplikasyonu olan (kontrol grubu) (n=96) ile iki veya daha fazla mikrovasküler komplikasyonu olan grup (vaka grubu) (n=22) olmak üzere yeniden gruplandırılmıştır. Ardından iki grup arasında çeşitli parametrelerin dağılımı ve fark analizleri yapılmıştır. Analiz sonuçları Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Yeni oluşturulan vaka ve kontrol gruplarında değişkenlerin dağılımı ve fark analizi

		Kontrol grubu n=96	**Vaka grubu n=22**	**p**
Cinsiyet	**Kadın**	51 (%53,1)	10 (%45,5)	0,516*
	Erkek	45 (%46,9)	12 (%54,5)	
Yaş (/yıl)		30,0 (23,0-41,5)[a]	43,5 (33,0-52,0) [a]	**0,002****
Boy (/cm)		166,5 (160,0-175,0) [a]	168,0 (162,0-173,0) [a]	0,630**
Kilo (/kg)		67,0 (60,0-76,5) [a]	72,0 (60,0-78,0) [a]	0,774**
VKİ (kg/m^2)		24,2 (21,7-27,4) [a]	23,8 (22,2-27,8) [a]	0,852**
Diyabet süresi (/yıl)		12,5 (5,5-21,0) [a]	25,5 (18,0-37,0) [a]	**0,001****
Kallistatin düzeyi		11,9 (9,0-22,7) [a]	9,2 (8,1-12,1) [a]	0,057**

***Ki-Kare testi; ** Mann-Whitney U testi; [a]Medyan(25.-75. Persantil).**

Buna göre 2 ve daha fazla komplikasyon izlenen vaka grubunda yaş ve diyabet süresi, bir ve daha az komplikasyon izlenen kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Öte yandan iki grup arasında cinsiyet, boy, kilo, VKİ ve kallistatin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Gruplar arasında parametrelerin dağılımı Şekil 4'te özetlenmiştir.



Şekil 4. Yeni oluşturulan vaka ve kontrol gruplarında çeşitli değişkenlerin dağılımı. A: Yaş, B: Boy, C:Kilo, D: VKİ, E: Diyabet süresi, F: Kallistatin

Kallistatin düzeyleri üzerindeki olası kovaryant etkilerini birlikte incelemek amacıyla gamma dağılımı ve log bağlantılı genelleştirilmiş doğrusal model (Gamma- log GLM) uygulanmıştır. Analiz sonuçları Tablo 11'de sunulmuştur. Çoklu doğrusallığı engellemek için boy ve kilo değişkenleri yerine yalnızca VKİ değişkeni analize dahil edilmiştir.

Buna göre kalistatin düzeyine etki edebilecek faktörler birlikte değerlendirildiğinde grup (hasta/kontrol), cinsiyet, yaş, VKİ ve diyabet süresinin hiçbirinin kalistatin üzerinde bağımsız bir yordayıcı olmadığı saptandı. Tüm katsayıların exp(β) değerleri 1'e yakındı ve %95 GA'ları 1'i içeriyordu. En kritik değişken olan grup için MR≈0,82 olup anlamsızdı. Başka bir deyiş ile kovaryantlar kontrol edildiğinde gruplar arasında klinik olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

Tablo 11. Kallistatin düzeyine etki edebilecek olası faktörlerin birlikte incelenmesi

Değişkenler	**B**	**SH**	**p**	**MR [exp(β)]**	**%95 GA [exp(β)]**
Intercept	2,708	0,371	<0,001	15,000	7,250–31,000
Grup (kontrol/vaka)	0,203	0,161	0,206	0,816	0,596–1,119
Cinsiyet (erkek/ kadın)	0,141	0,115	0,218	1,151	0,920–1,441
Yaş (yıl)	-0,003	0,006	0,652	0,997	0,986–1,009
VKİ (kg/m²)	-0,008	0,014	0,542	0,992	0,965–1,019
Diyabet süresi (yıl)	0,010	0,006	0,108	1,010	0,998–1,021

VKİ: Vücut Kitle İndeksi; **GLM**: Genelleştirilmiş doğrusal model; Gamma dağılımı + log bağlantı. **β:** Log-ölçekte katsayı; **MR = exp(β)** beklenen kalistatin oranı (MR>1 artış, MR<1 azalış); **%95 GA**: exp(β) için güven aralığı; **p:** Wald p-değeri; **Referans kategorileri:** Grup=vaka; Cinsiyet=kadın; **Intercept:** Model sabiti; exp(β_0) ; **Model uyum ölçütleri:** deviance/df=0,41; Pearson χ^2/df=0,57; AIC=859,8

Çalışma popülasyonunda mikrovasküler komplikasyon sayısı ile kallistatin arası ilişki spearman korelasyon testi ile incelenmiş olup, buna göre komplikasyon sayısı ile kallistatin arasında istatistiksel olarak anlamsız bir korelasyon saptanmıştır [Spearman korelasyon katsayısı (r)= −0,130; p= 0,161]. Duyarlılık analizinde sonuç değişmediği izlenmiştir (Kendall's tau-b korelasyon katsayısı= −0,098; p= 0,172).

TARTIŞMA

Diyabetes mellituslu hastalarda kan şekeri regüle edilemediğinde vücutta pek çok organın işlevini olumsuz etkileyerek, erken mortaliteye ve hastane yatışlarının artmasına yol açan komplikasyonlara neden olmaktadır.

Kontrolsüz diyabet, nörolojik, kardiyak, renal ve oftalmolojik sistemler dahil birçok organ fonksiyonunu olumsuz yönde etkilemektedir. Diyabet tanısı alan bireylerin büyük çoğunluğunda komplikasyonlar gelişmekte olup, tanı anında hastaların yaklaşık yarısında bu durum izlenmektedir(28).

Çalışmamızın amacı tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda mikrovasküler komplikasyona sahip olan hastalar ile mikrovasküler komplikasyona sahip olmayanların kallistatin proteini arasındaki ilişkiyi araştırmaktadır. Böylece komplikasyona sahip olanların kallistatin ile arasındaki ilişki bulunması durumunda daha önceden kallistatin proteini araştırılarak komplikasyonlar gelişmeden hastalara önceden koruma sağlanabilecek ve yaşam kalitesi artırılması planlanmıştır.

Mohamed A El-Asrar ve ark. Haziran 2019'da yaptığı çalışmada 60 tane tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerde mikrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba ayrılarak CRP (C-reaktif protein), HbA1C, idrar albümin kreatinin oranı (UACR), kallistatin,, karotis intima media kalınlığı (CIMT) karşılaştırılmış. Kallistatin düzeyleri mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda ve komplikasyonları olmayan hastalarda , sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş. Kallistatin, mikroalbuminürili hastalarda normoalbuminürik gruba göre artmış olarak bulunmuş($p<0,001$). Kallistatin ile hastalık süresi, açlık kan şekeri, HbA1c, trigliseridler, toplam kolesterol, CRP, UACR ve CIMT arasında pozitif

korelasyonlar bulunmuş.(29) Bizim çalışmamızda mikroalbuminürisi olan ve olmayan hastalarda kallistatin düzeyleri anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Hajnalka Lörincz ve ark. Haziran 2024'de yaptığı çalışmada tip 2 diyabetli (T2D) obez hasta, cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi açısından eşleştirilmiş diyabetsiz obez (NDO) birey ve cinsiyet ve yaş eşleştirilmiş sağlıklı, normal kilolu hastaların serum kallistatin düzeyleri araştırılmış. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), küçük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) alt fraksiyonları, glikoz, hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), betatrofin ve kallistatin arasında anlamlı pozitif korelasyonlar görülmüş, buna karşılık tüm çalışma popülasyonunda ortalama düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) boyutu, büyük ve orta HDL alt fraksiyonları ve kallistatin arasında negatif korelasyonlar tespit edilmiş. Kallistatin konsantrasyonları, T2D hastalarında NDO ve kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi T2D ve NDO gruplarında kontrollerden belirgin şekilde daha yüksek görülmüş. Bizim çalışmamızda ise vücut kitle indeksi ve kallistatin düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir(30).

Mehmet Çan ve ark. Eylül 2018 de yaptığı çalışmada PKOS'lu kadınlarda kallistatin ve karotis intima media kalınlığı araındaki ilişki ölçülmüş. Bu çalışmada vücut kitle indeksi, yaş, crp düzeyleri de karşılaştırılmış. Kallistatin düzeyleri PKOS'lu kadınlarda kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek görülmüş. Fakat kallistatin düzeyleri BMI, kan basıncı, açlık kan şekeri, 2 saatlik OGTT veya HbA1c ile korelasyon göstermemiş. Bizim çalışmamızda bu çalışmada olduğu gibi vücut kitle indeksi ile kallistatin arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (31) . Bu ve benzeri çalışmalarda gördüğümüz gibi kallistatin düzeyinin genel olarak vki ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Qian Xing ve ark. Ağustos 2019 da yaptığı çalışmada proliferatif DR'nin (PDR) vitreus içindeki kallistatin seviyesini ve yüksek glikoz altında insan retina endotel hücrelerinin (HREC'ler) proliferasyonu, göçü ve tüp oluşumu üzerindeki etkisini in vitro bir modelde tespit etmeyi hedeflemiştir. Vitreus humor örnekleri, idiyopatik maküla deliği veya idiyopatik preretinal membranları olan 7 diyabetsiz hastadan ve 10 PDR hastasından pars plana vitrektomi yoluyla alınmış. Kallistatinin vitreus seviyeleri ELISA ile ölçülmüş. PDR hastalarında kallistatinin vitreus seviyeleri, diyabetsiz kontrol hastalarına kıyasla anlamlı derecede düşük görülmüş ($p < 0,05$) (32).

JX MA ve ark. Temmuz 1996 da yaptığı çalışmada diyabetik retinopatisi olan hastaların vitreus sıvılarında kallistatin düzeylerini araştırmışlar. Diyabetik retinopatisi olan 18 hasta ve 17 diyabetik olmayan bireyin vitreus sıvılarındaki immünoreaktif kallistatin düzeylerini karşılaştırmışlar ve sonuçlar, diyabetli deneklerin kallistatin düzeylerinin diyabetli olmayan

deneklere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu göstermektedir(33). Her iki çalışmada da diyabetik retinopatisi olan hastalarda diyabeti olmayan hastalara göre kallistatin düzeyi yüksek bulunmuş. Bu sonuçlar ile kallistatin düzeyi diyabetik retinopatisi olan hastalar için anlamlı bulunabilir. Fakat bizim çalışmamızda ise, retinopatisi olanlarda ve olmayanlarda kallistatin arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Aslıhan Yurtkal ve ark. Temmuz 2024 de yaptığı çalışmada PKOS'lu kadınlarda kallistatin düzeyi araştırılmış. Çalışmaya PKOS tanısı almış 220 kadın ve yaş ve vücut kitle indeksi açısından eşleştirilmiş 220 sağlıklı kontrol dahil edilmiş. Kallistatin düzeyleri PKOS'lu hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük görülmüş. Fakat kallistatin ile karın çevresi veya vücut kitle indeksi değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış. (34). Benzer şekilde, çalışmamız vücut kitle indeksi ve kallistatin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit etmedi. PKOS' lu kadınlarda yapılan çalışmalar göstermiş ki kallistatin ve vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir. Bizim çalışmamızda bu verileri destekler şekilde kallistatin düzeylerinin vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Yanhui Yang ve ark. Haziran 2020 de yaptığı çalışmada kallistatin ile diyabetik nefropati arasında ilişki araştırılmış. Tip 2 diyabetli ve diyabetik nefropatili hastalarda , tip 2 diyabetli ve diyabetik nefropatisiz hastalarda ve sağlıklı kontrollerde (n = 30) serum kallistatin düzeylerini ELISA ile ölçülmüş. Diyabetik nefropatisiz diyabetli hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum kallistatin düzeyi açısından bir fark görülmemiş. Ancak diyabetik nefropatili diyabetik hastalarda, diyabetik nefropatisi olmayan hastalara ve sağlıklı kontrollere kıyasla kallistatin serum düzeylerinde anlamlı bir artış görülmüş. Diyabetik nefropatili ve diyabetik nefropatisiz diyabetik hastalar tek grup olarak ele alındığında, diyabetik hastalarda serum kallistatin düzeyi ile albümin/kreatinin oranı (ACR) ve serum çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü arasında pozitif bir korelasyon görülmüş(35).

Wai Han Yiu ve ark. Şubat 2016 da yaptığı çalışmada oksidatif stres diyabetik nefropatinin patogenezinde kritik bir rol oynadığından, kallistatin süperindüksiyonunun etkisini ve etki mekanizmalarını incelemişler. Bu çalışmada, kallistatin gen transferinin NFκB sinyallemesini inhibe ederek böbrek iltihabını azalttığını, TGF-β1 sinyallemesini azaltarak böbrek fibrozunu hafiflettiğini ve *db/db* farelerinde böbrek fonksiyonunu iyileştirdiğini göstererek, kallistatinin diyabetik nefropatiye karşı böbrek koruyucu bir rolü olduğunu göstermişler. Kallistatinin endojen doku kallikrein aktivitesini inhibe ettiğini ve diyabetik böbrekte oksidatif stresi iyileştirdiğini de göstermiş(3).

Krzysztof Batko ve ark. Şubat 2025 de yaptığı çalışmada böbrek nakil hastalarında serum kallistatinin düzeylerinin kardiyorenal sonuçlar üzerine etkisi araştırılmış. Uzun süreli böbrek nakli alıcılarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek serum kallistatin düzeyleri gözlenmiş. . Konsantrasyonlar diyabetik böbrek nakli alıcılarında diyabetik olmayanlara göre daha düşük olarak görülmüş. . Diyabet durumu ve vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir etkileşim, yalnızca diyabetik böbrek nakli alıcılarında kallistatin düzeyleriyle pozitif bir ilişki olduğunu göstermiş (36). Birçok çalışmada görüldüğü gibi kallistatin düzeyleri ve diyabetik nefropati arasında bir korelasyon olduğu fakat bu korelasyonun diyabetes mellitusa sahip olmayanlarda olmadığı görülmüş. Bu çalışmalar göstermektedir ki diyabeti olan hastalarda diyabeti olmayanlara göre kallistatin düzeyleri yüksek görülmüş ve nefropatili kallistatin ve nefropati arasında diyabeti olanlarda anlamlı ilişki bulunmuş.

Marcel Herynak ve ark. Aralık 2024 de yaptığı çalışmada sensörimotor polinöropatili diyabetik hastalarda kallistatin düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmaya tip 2 diyabet mellituslu ve diyabetik sensörimotor nöropatili toplam 54 hasta ve nöropatisi olmayan tip 2 diyabet mellituslu 24 kontrol hastası katıldı. ALA tedavisinden sonra kallistatin seviyesi, TNF-alfa ve ADMA seviyeleri önemli ölçüde azalmış. Kallistatin seviyelerindeki değişiklikler, LDL seviyelerindeki değişikliklerle pozitif korelasyon göstermiş. ALA tedavisini takiben diyabetik sensörimotor nöropati semptomlarındaki iyileşme, kallistatin, VEGF, LDL ve ADMA seviyelerindeki değişikliklerle pozitif korelasyon göstermiş (37). Bizim çalışmamızda ise diyabetik nöropati ile ile kallistatin arasında ilişki bulunmamıştır.

Julie Chao ve ark. Eylül 2016 da yaptığı çalışmada vasküler ve organ yaralanmalarında kallistatinin koruyucu rolü araştırılmıştır. Kallistatin seviyeleri ayrıca karaciğer hastalığı, septik sendrom, diyabetik retinopati, şiddetli pnömoni, inflamatuar bağırsak hastalığı ve obezite, prostat ve kolon kanseri olan hastalarda da azalır. Kallistatin tedavisi, çok sayıda hayvan modelinde hipertansiyon, kardiyovasküler, böbrek ve akciğer disfonksiyonu, inflamatuar artrit, sepsis ve kanser ilerlemesinin patogenezini azalttığı görülmüştür. Ayrıca, hipertansiyon, diyabet ve organ hasarı olan hayvan modellerinde plazma, vücut sıvısı veya dokulardaki kallistatin seviyeleri belirgin şekilde azalmıştır. Karaciğer hastalığı, septik sendrom, şiddetli pnömoni, diyabetik retinopati, inflamatuar bağırsak hastalığı, kolon ve prostat kanseri olan hastalarda ve görünüşte sağlıklı, şişman Afro-Amerikan ergenlerde kallistatin düzeyleri de önemli ölçüde düşük olduğu görülmüş (24).

Alicia J Jenkins ve ark. Eylül 2010 da yaptığı çalışmada vasküler komplikasyonu olan tip 1 diyabetli hastalarda kallistatin düzeyleri araştırılmış. Serum kallistatin, 116 Tip 1 diyabet hastası (50'si komplikasyonlu, 66'sı komplikasyonsuz) ve 29 diyabetsiz kontrolden oluşan

kesitsel bir çalışmada ELISA ile nicelendirilmiş ve klinik durum ve oksidatif stres ve inflamasyon ölçümleriyle ilişkilendirilmiş. Kallistatin düzeyleri (ortalama (SD)) diyabetli hastalarda kontrol grubuna kıyasla artmış ve komplikasyonlu diyabetli hastalar, komplikasyonsuz hastalar ve kontroller arasında farklılık göstermiştir. Diyabetik hastalarda, ortalama (SD) kallistatin seviyeleri, teşhisli hipertansiyonu olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek bulunmuş. Bu gruplar yaş, diyabet süresi, vki, kan basıncı, böbrek fonksiyonu, ESR ve CRP açısından önemli ölçüde farklılık gösteriyormiş (gösterilmemiştir), ancak bu yardımcı değişkenler için ayarlama yapıldıktan sonra, ayarlanmış ortalama kallistatin seviyeleri hipertansiyonu olanlarda- hipertansiyonu olmayanlara göre daha yüksek kaldı. Kontrol grubunda kallistatin konsantrasyonları ile böbrek fonksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar görülmedi. Kombine gruplarda kallistatin düzeyleri serum kreatinin, üre, sistatin C, GFR ve idrar albümin/kreatinin oranı ile korelasyon gösterdi.

Komplikasyonsuz Tip 1 diyabetli hastalar ile sağlıklı bireyler arasında veya vasküler komplikasyonları olan ve olmayan diyabetli bireyler arasında kallistatin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiş(38). Her iki çalışmada kallistatinin kardiyovasküler ve metabolik bozukluklar, obezite ve kanser gibi insan hastalıkları için yeni bir biyobelirteç olarak hizmet edebileceğini gösterebilmektedir

Antoaneta Gateva ve ark Şubat 2017 de yaptığı çalışmada prediyabetli ve normal glukoz toleransı olan obez hastalarda kallistatin ile arasındaki ilişki araştırılmış. Çalışmaya ortalama yaşları 80 birey dahil edilmiş. Katılımcılar iki yaş ve VKİ'ye göre eşleştirilmiş gruba ayrılmış- glisemik bozukluğu olmayan obezite grubu ve obezite ve prediyabet grubu . Tüm katılımcılara immünoreaktif insülin ölçümü ile oral glukoz tolerans testi uygulanmış ve kallistatin düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüş. Prediyabetli hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında kallistatin düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulunmuş. Kallistatin düzeyleri prediyabetli bireylerde daha yüksek olmakla birlikte, insülin direnci olan ve olmayan bireylerde benzer görülmüş bu da düzeylerdeki artışın ana etkeninin insülin duyarlılığı değil, hiperglisemi olabileceğini karşımıza çıkarmaktadır.(39)

Bizim çalışmamızda ise kallistatin düzeyleri ile antropometrik ölçümler (yaş, cinsiyet, boy, kilo, vki) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Diyabet süresi ile kallistatin arsında ilişkiye bakıldığında ise yine anlamlı bir sonuç elde edemedik. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarına bakıldığında ise kallistatin düzeyi ile anlamlı bir ilişki göremedik. Yani sonuç olarak baktığımız parametrelerle kallistatin düzeyi arasında anlamlı bir sonuç göremedik. Ama diğer çalışmalara baktığımızda belki hastaların LDL, HDL, Kolesterol düzeylerine veya

HBA1C seviyeleri ile anlamlı ilişkiler bulunabilmiş belki daha kapsamlı ve diğer parametleri de içerecek çalışmalar yapılırsa o zaman anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızın kısıtlıkları ise; tek merkezde yürütülmüş olması, hasta sayısının az olması, bakılan parametlerin kısıtlı olmasıdır. Sonuç olarak kallistatin proteini ve diyabet arasında araştırılmış çalışmalar olsada diğer çalışmalarda sadece tek bir mikrovasküler komplikasyon veya vücut kitle indeksi üzerine araştırmalar yapılmış. Bizim çalışmamız ise tip 1 diyabetli hastalarda her 3 mikrovasküler komplikasyon ile beraber, vücut kitle indeksi, diyabet süresi ile kallistatin proteini arasındaki ilişki araştırılmıştır.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde Ağustos 2024 ve Haziran 2025 tarihleri arasında tip1 diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonlarla kallistatin arasındaki ilişki adlı çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar şu şekildedir.

1. Çalışmamıza katılan 118 hastadan 61'i (%51,7) kadın, 57'si (%48,3) erkektir.

2. Çalışmaya alınanların ortalama yaşı 35,06±12,92 olup, ortalama yaş kadınlarda 36,52±13,67 erkeklerde ise 33,49±11,98 olarak görülmüştür.

3. Çalışmaya alınanların ortalama boyu 167,87±9,66 cm olarak hesaplanmıştır.

4. Çalışmaya alınanların ortalama kilosu 70,08±13,98 kg olarak hesaplanmıştır.

5. Çalışmaya alınanların ortalama vki 24,09 (21,74- 27,50) kg/m^2 olarak hesaplanmıştır.

6. Çalışmaya alınanların ortalama diyabet süresi 14,50 (6,00- 23,00) yıl olarak görülmüştür.

7. Çalışmaya alınan 118 hastanın 93'ünde (%78,8) retinopati yokken, 25'inde (%21,2) retinopati görülmüştür.

8. Çalışmaya alınan 118 hastanın 92'sinde (%78,0) nefropati yokken, 26'sında (%22,0) nefropati görülmüştür.

9. Çalışmaya alınan 118 hastanın 82'sinde (%69,5) nöropati yokken, 36'sında (%30,5) nöropati görülmüştür.

10. Çalışmaya alınan 118 hastanın kallistatin düzeyinin medyan değeri 11,19 (8,60- 21,81) olarak hesaplanmıştır.

11. Çalışmaya alınan 118 hastanın 59'u kontrol ve 59'u vaka grubu olmak üzere 2 grupta incelendi.

12. Kontrol grubundaki hastaların 28'i (%47,5) kadın ,31'i (%52,5) erkektir.

13. Vaka grubundaki hastaların 33'ü (%55,9) kadın, 26'sı (%44,1) erkektir.

14. Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması 30,37±11,04 olarak görülmüştür.

15. Vaka grubundaki hastaların yaş ortalaması 39,75±13,04 olarak görülmüştür.

16. Vaka grubundaki hastaların yaş ortalaması, kontrol grubundaki hastaların yaş ortalamasına göre daha anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

17. Kontrol grubundaki hastaların ortalama boyu 169,02±10,26 cm olarak hesaplanmıştır.

18. Vaka grubundaki hastaların ortalama boyu 166,73±8,97 cm olarak hesaplanmıştır.

19. Kontrol grubundaki hastaların ortalama kilosu 69,83±14,48 kg olarak hesaplanmıştır.

20. Vaka grubundaki hastaların ortalama kilosu 70,32±13,59 kg olarak hesaplanmıştır.

21. Kontrol grubundaki hastaların vki 23,30 kg/m^2 olarak hesaplanmıştır.

22. Vaka grubundaki hastaların vki 25,41 kg/m^2 olarak hesaplanmıştır.

23. Kontrol grubundaki hastaların diyabet süresi ortalama 9 yıl olarak hesaplanmıştır.

24. Vaka grubundaki hastaların diyabet süresi ortalama 20 yıl olarak hesaplanmıştır.

25. Vaka grubundaki hastaların diyabet süresi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

26. Kontrol grubundaki hastaların kallistatin düzeyi 11,49 olarak görülmüştür.

27. Vaka grubundaki hastaların kallistatin düzeyi 10,72 olarak görülmüştür.

28. Kontrol ve vaka grubundaki antropometrik ölçümler karşılaştırıldığında vaka grubundaki hastaların yaş ortalaması ve diyabet süresi anlamlı olarak yüksek bulunmuşken, boy, kilo, vki arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

29. Kallistatin düzeyi ile antropometrik ölçümler karşılaştırıldığında, yaş, boy, kilo, vki ve diyabet süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

30. Çalışma grubundaki 118 hastada mikrovasküler komplikasyonlar ile kallistatin düzeyi değerlendirildiğinde retinopatisi olan hastalarda kallistatin düzeyi 9,64 iken, retinopatisi olmayan hastalarda kallistatin düzeyi 11,48 olarak hesaplanmıştır.

31. Nefropatisi olan hastalarda kallistatin düzeyi 12,01 iken, nefropatisi olmayan hastalarda kallistatin düzeyi 11,06 olarak hesaplanmıştır.

32. Nöropatisi olan hastalarda kallistatin düzeyi 10,29 iken, nöropatisi olmayan hastalarda kallistatin düzeyi 11,97 olarak hesaplanmıştır.

33. Kallistatin düzeyleri ile mikrovasküler komplikasyonların olup, olmamasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

34. Çalışma popülasyonu mikrovasküler komplikasyonu olmayan veya en fazla bir adet mikrovasküler komplikasyonu olan (kontrol grubu) (n=96) ile iki veya daha fazla mikrovasküler komplikasyonu olan grup (vaka grubu) (n=22) olmak üzere yeniden gruplandırılmış ve kallistatin arasındaki ilişkiye bakılmıştır.

35. Kontrol grubundaki (n=96) hastaların 51'i (%53,1) kadın 45'i (%46,9) erkektir.

36. Vaka grubundaki (n=22) hastaların 10'u (%45,5) kadın 12'si (%54,5) erkektir.

37. Kontrol grubundaki (n=96) hastaların yaş ortalaması 30.0 iken, vaka grubundaki (n=22) hastaların yaş ortalaması 43,5 olarak görülmüştür.

38. Kontrol grubundaki (n=96) hastaların boy ortalaması 166,5 cm iken, vaka grubundaki (n=22) hastaların boy ortalaması 168,0 cm olarak görülmüştür.

39. Kontrol grubundaki (n=96) hastaların ortalama kilosu 67,0 kg iken, vaka grubundaki (n=22) hastaların kilo ortalaması 72,0 olarak görülmüştür.

40. Kontrol grubundaki (n=96) hastaların vki ortalaması 24,2 kg/m^2 iken, vaka grubundaki (n=22) hastaların vki ortalaması 23,8 kg/m^2 olarak görülmüştür.

41. Kontrol grubundaki (n=96) hastaların diyabet süresi 12,5 yıl iken, vaka grubundaki (n=22) hastaların diyabet süresi 25,5 olarak görülmüştür.

42. Kontrol grubundaki (n=96) hastaların kallistatin düzeyi 11,9 iken, vaka grubundaki (n=22) hastaların kallistatin düzeyi 9,2 olarak görülmüştür.

43. Buna göre 2 ve daha fazla komplikasyon izlenen vaka grubunda yaş ve diyabet süresi, bir ve daha az komplikasyon izlenen kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Öte yandan iki grup arasında cinsiyet, boy, kilo, VKİ ve kallistatin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

ÖZET

Diyabetes mellitus, insülinin mutlak veya relatif yetersizliği ya da hedef dokularda insülin direncinin gelişmesi sonucunda ortaya çıkan, çoklu organ sistemlerini etkileyen ve geniş bir klinik spektrum gösteren kompleks bir metabolik bozukluktur. Çalışmamızın amacı Tip 1 diyabetes mellitus hastalarındaki mikrovasküler komplikasyonları olan hasta grubu ve mikrovasküler komplikasyonları olmayan kontrol grubu arasındaki kallistatin proteinin araştırılması ve bu proteinin mikrovasküler komplikasyonlarla olan ilişkiyi açığa çıkartmaktadır**.**

Bu çalışmamızda 01/08/2024- 31/06/2025 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Endokrinoloji ve İç hastalıkları kliniklerinde; 59' u hasta grubunda, 59'u kontrol grubunda yer alan toplam 118 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Bu hastalarda rutin tetkikler sırasında bakılan 24 saatlik idrarda proteinüri, ve 24 saatlik mikroalbuminüri, göz dibi incelemesi, klinik nöropati ve biyokimyasal olarak bakılan kallistatin proteini, yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, diyabet süresi prospektif olarak inceleyerek Tip 1 diyabetes mellitus hastalarındaki mikrovasküler komplikasyonları olan hasta grubu ve mikrovasküler komplikasyonları olmayan kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldı. $P < 0.05$ istatiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Yapılan analizlerde, vaka grubundaki bireylerin yaş ortalaması ve diyabet süresinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir**.** Ancak gruplar arasında cinsiyet, boy, kilo, vki ve kallistatin düzeyleri açısından arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Mikrovasküler komplikasyonların (retinopati, nefropati, nöropati) varlığına göre kallistatin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. İki veya daha fazla komplikasyonu bulunan olgularda yaş ve diyabet süresi, daha az komplikasyonu bulunan olgularda kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Kallistatin proteini ile Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki araştırılmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda, yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ ve mikrovasküler komplikasyonlar ile kallistatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır."

Anahtar Kelimeler: Kallistatin, diyabetes mellitus, retinopati, nefropati, nöropati

THE RELATIONSHIP BETWEEN KALLISTATIN PROTEIN IN MICROVASCULAR COMPLICATIONS IN TYPE 1 DIABETES PATIENTS

SUMMARY

Diabetes mellitus is a complex metabolic disorder characterized by a wide clinical spectrum, resulting from either an absolute or relative deficiency of insulin, or the development of insulin resistance in target tissues, leading to the involvement of multiple organ systems. The aim of our study is to investigate the kallistatin protein in patients within type 1 diabetes mellitus, comparing those with microvascular complications to a control group without such complications, and to elucidate the potential relationship of this protein with microvascular complications.

Between 01/08/2024- 31/06/2025 at Trakya University Endocrinology and Internal Medicine clinics; It was performed with a total of 118 cases, 59 in the patient group and 59 in the control group. In these patients, 24-hour urine proteinuria and 24-hour microalbuminuria, fundus examination, clinical neuropathy, and biochemical kallistatin protein measured during routine examinations, age, gender, height, weight, body mass index, duration of diabetes, prospective comparison was made between the patient group with microvascular complications in Type 1 diabetes mellitus patients and the control group without microvascular complications. $P<0.05$ was considered statistically significant.

The mean age and duration of diabetes were significantly higher in the patients compared to the control group. However, no significant differences were.. Furthermore, the

presence of microvascular complications (retinopathy, nephropathy, neuropathy) was associated with significant diffrences in kallistatin levels. Nevertheless, patients with two or more complications had significantly higher age and longer diabetes duration compared to those with fewer complications.

In our study, the relationship between kallistatin protein and microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus was investigated. According to our findings, no statistically significant association was found between kallistatin levels and age, gender, height, weight, BMI, or the presence of microvascular complications."

Keywords: Kallistatin, diabetes mellitus, retinopathy, nepropathy, neuropathy

KAYNAKLAR

1. Khan MA, Azad AK, Safdar M, Nawaz A, Akhlaq M, Paul P, et al. Synthesis and characterization of acrylamide/acrylic acid Co-polymers and glutaraldehyde crosslinked pH-sensitive hydrogels. Gels 2022;8(1):47.

2. Chao J, Li P, Chao L. Kallistatin: double-edged role in angiogenesis, apoptosis and oxidative stress. Biol Chem 2017;398(12):1309-17.

3. Yiu WH, Wong DW, Wu HJ, Li RX, Yam I, Chan LY, et al. Kallistatin protects against diabetic nephropathy in db/db mice by suppressing AGE-RAGE-induced oxidative stress. Kidney Int 2016;89(2):386-98.

4. Narayan KV, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. JAMA 2003;290(14):1884-90.

5. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. Diabetes Res Clin Pract 2019;157:107843.

6. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013;28(2):169-80.

7. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25(9):1551-6.

8. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, Bönhof GJ, Karusheva Y, Antoniou S, et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. Lancet Diabet Endocrinol 2019;7(9):684-94.

9. Ali MK, Bullard KM, Imperatore G, Benoit SR, Rolka DB, Albright AL, et al. Reach and use of diabetes prevention services in the United States, 2016-2017. JAMA 2019;2(5):e193160-e.

10. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2013;36(1):67-74.

11. Røder ME, Dinesen B, Hartling SG, Houssa P, Vestergaard H, Sodoyez-Goffaux F, et al. Intact proinsulin and beta-cell function in lean and obese subjects with and without type 2 diabetes. Diabetes Care 1999;22(4):609-14.

12. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes care. 2021;44(1):15-33.

13. Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E, et al. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus: The Committee of the Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus. Springer; 2010.

14. Zimmet P, Alberti K, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 2001;414(6865):782-7.

15. Group DR. Diabetes control and complications trial (DCCT): update. Diabetes Care 1990;13(4):427-33.

16. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. Diabetes Care 2014;37(10):2864-83.

17. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. Ann Intern Med 2009;151(1):11-20.

18. Sandforth L, Brachs S, Reinke J, Willmes D, Sancar G, Seigner J, et al. Role of human Kallistatin in glucose and energy homeostasis in mice. Mol Metabol 2024;82:101905.

19. van Gent D, Sharp P, Morgan K, Kalsheker N. Serpins: structure, function and molecular evolution. Intl J Biochem Cell Biol 2003;35(11):1536-47.

20. Luo L-Y, Jiang W. Inhibition profiles of human tissue kallikreins by serine protease inhibitors. Walter de Gruyter; 2006.

21. Lundwall Å, Band V, Blaber M, Clements JA, Courty Y, Diamandis EP, et al. A comprehensive nomenclature for serine proteases with homology to tissue kallikreins. 2006.

22. Zieger K, Weiner J, Kunath A, Gericke M, Krause K, Kern M, et al. Ablation of kallikrein 7 (KLK7) in adipose tissue ameliorates metabolic consequences of high fat diet-induced obesity by counteracting adipose tissue inflammation in vivo. Cell Mol Life Sci 2018;75(4):727-42.

23. Chai K, Chen L, Chao J, Chao L. Kallistatin: a novel human serine proteinase inhibitor. Molecular cloning, tissue distribution, and expression in Escherichia coli. J Biol Chem 1993;268(32):24498-505.

24. Chao J, Bledsoe G, Chao L. Protective role of kallistatin in vascular and organ injury. Hypertension 2016;68(3):533-41.

25. McBride JD, Jenkins AJ, Liu X, Zhang B, Lee K, Berry WL, et al. Elevated circulation levels of an antiangiogenic SERPIN in patients with diabetic microvascular complications impair wound healing through suppression of Wnt signaling. J Investig Dermatol 2014;134(6):1725-34.

26. Li P, Bledsoe G, Yang ZR, Fan H, Chao L, Chao J. Human kallistatin administration reduces organ injury and improves survival in a mouse model of polymicrobial sepsis. Immunology 2014;142(2):216-26.

27. Masurier N, Arama DP, El Amri C, Lisowski V. Inhibitors of kallikrein-related peptidases: An overview. Med Res Rev2018;38(2):655-83.

28. Malik PK, Kaushik D. Serum Cystatin C in the Diagnosis of Early DN and Its Comparison with UACR: A Cross-sectional Observational Study. Bengal Physician J 2025;12(1):24-8.

29. El-Asrar MA, Andrawes NG, Ismail EA, Salem SM. Kallistatin as a marker of microvascular complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Relation to carotid intima media thickness. Vascular Med 2015;20(6):509-17.

30. Lőrincz H, Csiha S, Ratku B, Somodi S, Sztanek F, Paragh G, et al. Associations between serum kallistatin levels and markers of glucose homeostasis, inflammation, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes and nondiabetic obesity. Int J Mol Sci 2024;25(11):6264.

31. Calan M, Guler A, Unal Kocabas G, Alarslan P, Bicer M, Imamoglu C, et al. Association of kallistatin with carotid intima-media thickness in women with polycystic ovary syndrome. Minerva Endocrinologica 2017;43(3):236-45.

32. Xing Q, Zhang G, Kang L, Wu J, Chen H, Liu G, et al. The suppression of kallistatin on high-glucose-induced proliferation of retinal endothelial cells in diabetic retinopathy. Ophthalmic Res 2017;57(3):141-9.

33. Ma J-X, King LP, Yang Z, Crouch RK, Chao L, Chao J. Kallistatin in human ocular tissues: reduced levels in vitreous fluids from patients with diabetic retinopathy. Curr Eye Res1996;15(11):1117-23.

34. Yurtkal A, Canday M. Kallistatin as a Potential Biomarker in Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective Cohort Study. Diagnostics 2024;14(14):1553.

35. Yang Y, He X, Cheng R, Chen Q, Shan C, Chen L, et al. Diabetes-induced upregulation of kallistatin levels exacerbates diabetic nephropathy via RAS activation. FASEB J 2020;34(6):8428-41.

36. Batko K, Sączek A, Banaszkiewicz M, Małyszko J, Koc-Żórawska E, Żórawski M, et al. Unravelling the role of serum Kallistatin on cardiorenal outcomes in kidney transplant survivors. Kidney Blood Pressure Res 2025;50(1):221-31.

37. Hernyák M, Tóth LI, Csiha S, Molnár Á, Lőrincz H, Paragh G, et al. Kallistatin as a Potential Marker of Therapeutic Response During Alpha-Lipoic Acid Treatment in Diabetic Patients with Sensorimotor Polyneuropathy. Int J Mol Sci 2024;25(24):13276.

38. Jenkins AJ, McBride JD, Januszewski AS, Karschimkus CS, Zhang B, O'Neal DN, et al. Increased serum kallistatin levels in type 1 diabetes patients with vascular complications. J Angiogenesis Res 2010;2(1):19.

39. Gateva A, Assyov Y, Velikova T, Kamenov Z. Increased kallistatin levels in patients with obesity and prediabetes compared to normal glucose tolerance. Endocrine Res 2017;42(2):163-8.

EKLER

EK-1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2024/126	
	PROTOKOL ADI	Kallistatin Proteinin Tip 1 Diyabet Hastalarındaki Mikrovasküler Komplikasyonlar Üzerindeki Etkisi"	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Mehmet ÇELİK	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:10/08** **Tarih:20.05.2024** Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet ÇELİK'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Aydın Caner AKSOY'un tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Doç. Dr. Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Rıdvan DURAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Ayşegül KURT Üye	Protetik Diş	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma