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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Mehmet ÇELİK

KALLİSTATİN PROTEİNİN TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDAKİ MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARLA ARASINDAKİ İLİŞKİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Oğuzhan ÇALIŞKAN

EDİRNE-2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim süreci boyunca akademik ve bilimsel yönü ile bizlere yol gösteren, bilgi ve birikimlerini bizlerle hoca olarak değil bir abi olarak içtenliğiyle, samimiyetiyle paylaşan, bu mesleği daha çok sevmemi sağlayan, tez sürecimde bana desteklerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. MEHMET ÇELİK'E,

Asistanlık eğitim süreci boyunca bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren özellikle desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. SEDAT ÜSTÜNDAĞ olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tez çalışmamda hastalardan aldığım numuneleri sabırla çalışan başta Doç. Dr. ERAY ÖZGÜN ve değerli biyokimya laboratuvarı çalışma arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda tüm olanakları sağlayan, çalışmanın yürütülmesini sağlayan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje (TÜBAP) ekibine, İç Hastalıklarında servislerde ve polikliniklerde çalışan sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan sevgisini esirgemeyen vatana ve millete hayırlı bir evlat olarak yetişmemi sağlayan anneme, babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**
GENEL BİLGİLER **3**
DİYABETES MELLİTUS **3**
KALLİSTATİN PROTEİNİ **12**
GEREÇ VE YÖNTEM **14**
BULGULAR **18**
TARTIŞMA **26**
SONUÇLAR **30**
ÖZET **32**
SUMMARY **34**
EKLER

KISALTMALAR

ACEİ : Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADA : Amerikan diyabet birliği
APG : Açlık plazma glukozu
ARB : Anjiotensin-II reseptör blokörleri
BAG : Bozulmuş açlık glukozu
BGT : Bozulmuş glukoz toleransı
BKİ : Beden kitle indeksi
DKA : Diyabetik ketoasidoz
DM : Diyabetes mellitus
DN : Diyabetik nefropati
DPP-4 : Dipeptidil peptidaz-4
DSÖ : Dünya sağlık örgütü
IDF : Uluslararası diyabet federasyonu
GDM : Gestasyonel diyabetes mellitus
GFR : Glomerul filtrasyon hızı
GLP-1 : Glukagon benzeri peptid 1
HHD : Hiperosmolar hiperglisemik durum
HIV : İnsan immün yetmezlik virüsü
HbA1C : Glikozillenmiş hemoglobin A1c
KST : Kallistatin
MODY : Gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti

NADPH : Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaz

NAFLD : Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

PCOS : Polikistik over sendromu

PDR : Diyabetik proliferatif retinopati

PG : Plazma glukozu

SGLT-2 : Sodyum glukoz kotransporter-2

TNF-α : Tümör nekroz faktörü-α

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

YRG : Yüksek risk grubu

GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus; göreceli ya da mutlak insülin yetersizliği ile periferik dokularda insülinin biyolojik etkilerine karşı gelişen direncin sonucu olarak ortaya çıkan, hiperglisemi ile seyreden ve çoklu organ sistemlerini etkileyerek multisistemik tutulumlara yol açan bir karbonhidrat metabolizması bozukluğudur (2).

Hastalarda 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 (3).

Kallistatin proteini 417 aminoasitten oluşur.58 kDa ağırlığında olup asidik bir glikoproteindir. Serin proteaz inhibitörü süper ailesine aittir. Kallistatin proteini, böbrek, karaciğer, göz, kalp, prostat, kolon gibi birçok dokuda sentezlenir. Kallistatin anjiogenez, fibrozis, apopitoz, oksidatif stres ve kanser ilerlemesinde rol alır.(4) Kallistatin, diyabetik böbrek dokusunda baskılanmış nikotinamid adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaz (NADPH) oksidaz 4 seviyeleri ve oksidatif belirteçler ile kanıtlandığı gibi kan basıncını düşürdüğü ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (5).

Aynı zamanda kallistatin proteini tip2 diyabet hastalarında mikrovasküler komplikasyonlara neden olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada tip2 diyabet hastalarında

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

GENEL BİLGİLER

DİYABETES MELLİTUS

Tanımı

Diyabetes mellitus; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozulmaya yol açan, kronik seyirli ve hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıklar grubudur. Hastalığın patofizyolojisi temel olarak pankreas β-hücrelerinden insülin sekresyonunun relatif ya da mutlak azalmasına ve/veya periferik dokularda insülinin biyolojik etkisine karşı gelişen insülin direncine dayanmaktadır. Bu metabolik dengesizlik, zaman içerisinde kardiyovasküler, renal, nörolojik ve oküler sistemler başta olmak üzere çok sayıda organ ve doku üzerinde hasara neden olarak multisistemik tutuluma yol açar. Gerek akut metabolik komplikasyonlar gerekse uzun dönemde ortaya çıkan mikrovasküler ve makrovasküler hasar nedeniyle diyabetes mellitus önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle hastalığın erken tanısı, patofizyolojik mekanizmalarının iyi anlaşılması ve etkili yönetimi halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. (2)

Epidemiyoloji

Diyabetes mellitus tanılı hasta sayısı yıldan yıla dünya genelinde artmaktadır. Tip 2 diyabetes mellitus prevalansı özellikle dünyadaki obezite hastalarıyla karşılaştırıldığında anlamlı bir korelasyonla hızla yükselmektedir. 1985 yılından 2013 yılına kadar dünya çapında diyabetes mellituslu hastaların sayısı 30 milyondan 392 milyona çıkarak 12 kattan fazla artmıştır (7). Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabetes mellitus prevalansı %8'in üzerindedir

ve yaşla birlikte prevalans artmaktadır. Diyabetli hastaların Amerikan ekonomisine maliyeti 130 milyar doları bulduğu tahmin edilmektedir. Bu maliyetin 90 milyar dolarını direk sağlık harcamaları, 40 milyar dolarını ise iş gücü kaybı ve bakım hizmetleri gibi dolaylı sağlık harcamaları oluşturmaktadır. Diyabetes mellitus tanısı olmayan kişilerde kişi başı yıllık 2505 dolar sağlık harcaması olurken diyabetes mellituslu kişilerde bu maliyet 13263 dolara ulaşmaktadır.(6)

Sınıflandırma

Diyabetes mellitus 4 tip olarak sınıflandırılmaktadır.

Tip 1 diyabetes mellitus: Tip 1 diyabetes mellitus genellikle pankreas beta hücrelerinin immün aracılı yıkımı ile insülin sekresyonunun bozulması ve buna bağlı gelişen mutlak insülin eksikliği ile karakterize bir hastalıktır.

Hastaların yaklaşık %90'ında hastalık patogenezi otoimmün (immün aracılı) β-hücre destrüksiyonuna dayanırken, geri kalan %10'luk bölümde etiyoloji non-otoimmün (idiyopatik) mekanizmalarla ilişkilidir. Genetik yatkınlığı bulunan bireylerde viral enfeksiyonlar, toksik ajanlar veya emosyonel stres gibi çeşitli çevresel tetikleyiciler aracılığıyla otoimmün süreç aktive olur ve ilerleyici β-hücre kaybı gelişir. Pankreatik β-hücre rezervinin yaklaşık %80–90 oranında azalmasıyla birlikte hiperglisemi ortaya çıkar ve klinik diyabet belirtileri gözlemlenir. Otoimmün sürecin erken dönemi olan evre 1 ve evre 2 genellikle asemptomatik seyrederken, evre 3'te hiperglisemi ve klinik semptomatoloji belirginleşmektedir. Evre 3 başlangıcında dolaşımda adacık otoantikorlarının pozitifliği saptanır; ancak bu otoantikorlar genellikle kısa süreli olarak tespit edilebilir ve çoğunlukla ilk yılın ardından kaybolmaya başlar (2).

Tablo 1. Tip 1 diyabet mellitus evreleri

	Evre 1	**Evre 2**	**Evre 3**
Fenotipik özellikler	Otoimmünite Normoglisemi Presemptomatik	Otoimmünite Disglisemi Presemptomatik	Otoimmünite Aşikar hiperglisemi Semptomatik
Tanı kriterleri	≥2 otoantikor pozitifliği Normal glukoz toleransı	≥2 otoantikor pozitifliği Disglisemi: bag/ bgt/ yrg ya da hba1c 'de bazal değere göre %10 ya da daha fazla artış	Otoantikorlar negatifleşmiş olabilir Diyabetin standart tanı kriterleri(+)

Tip 2 diyabetes mellitus: İnsüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus veya yetişkin başlangıçlı diyabet olarak da adlandırılan tip 2 diyabetes mellitus, tüm diyabet vakalarının %90'ını oluşturur. Tip 2 diyabetes mellitus hastalarda insülin direnci, pankreas beta hücre fonksiyonunun progresif kaybı ve pankreastan insülin sekresyonunun azalması ile karakterize bir hastalıktır.(7)

Gestasyonel diyabetes mellitus: Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), pregestasyonel dönemde diyabet tanısı olmayan, ilk kez gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde ortaya çıkan özellikle glukoz başta olmak üzere metabolik tolerans bozukluğu olarak tanımlanır. (11)

Spesifik Diyabet Türleri

Diyabetes mellitusun tüm alt tipleri içerisinde en düşük görülme sıklığına sahip olan grup olup olguların yaklaşık %1–2'sini oluşturur. Bu tip diyabet; ekzokrin pankreas dokusunun yapısal veya fonksiyonel hasarı ile seyreden pankreatit, hemokromatozis, kistik fibrozis, travma veya cerrahi girişimler, pankreatik tümörler ve metastatik tutulum gibi klinik durumların yanı sıra; endokrin sistem bozuklukları (örneğin akromegali, Cushing sendromu), çeşitli ilaç ve kimyasal ajanlara maruziyet [α-interferon, glukokortikoidler, nikotinik asit, organ transplantasyonu sonrası gelişen diyabet, HIV enfeksiyonu] sonucunda da ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca insülin sekresyonuna ilişkin monogenik defektler [örneğin MODY (Gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti)], bazı genetik sendromlar (Klinefelter, Down, Turner sendromları), enfeksiyöz ajanlar (rubella, rubeola) ile insülin reseptör yapısı veya post-reseptör sinyal iletim mekanizmalarındaki bozukluklar (leprechaunism, Rabson–Mendenhall sendromu, lipoatrofik diyabet) da patogenezde rol oynayabilir. Bu gruba dahil edilebilecek hastalıkların spektrumu oldukça geniştir ve daha fazla örnekle genişletilebilmektedir.

Tablo 2. Diyabetes mellitus etyolojisi (2)

Tip 1 diyabet(Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β hücre yıkımı vardır.
Tip 2 diyabet(İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti
Gestasyonel diyabet(Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelir.)
Diğer spesifik diyabet türleri: A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF4A-MODY (MODY1) • 7. Kromozom, GCK-MODY (MODY2) • 12. Kromozom, HNF1A -MODY (MODY3) • 13. Kromozom, PDX1/IPF1-MODY (MODY4) • 17. Kromozom, HNF1B-MODY (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1-MODY (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11-MODY (MODY7) • 9. Kromozom, CEL-MODY (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4-MODY (MODY9) • 11. Kromozom, INS-MODY (MODY10) • 8. Kromozom, BLK-MODY (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonları) • 11. Kromozom, KCNJ11-MODY (MODY13) • 3. Kromozom, APLL1-MODY (MODY14) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkulöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • a -İnterferon • Nikotinik asit • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler

Tablo 2. (devamı) Diyabetse mellitus etyolojisi (2)

- Tiroid hormonu
- Statinler

F. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram (DIDMOAD) sendromu

H. Enfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus
- Koksaki B
- SARS-CoV- 2
- Adenovirus,
- Kabakulak

Tanı Kriterleri

1997 yılında geliştirilen ve halen geçerli olan Uluslararası Diyabet Uzmanları Komitesi (International Diyabetes Experts Committee: IDEC)'nin aldığı ortak kararla diyabet tanı kriterleri belirlenmiş olup hala günümüzde kabul edilmektedir. Buna göre açlık plazma glukozu (APG), 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile 2. saat plazma glukozu (PG) ve glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) tanı kriterlerini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tanı kriterleri üzerinde durulacak ayrıca Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından şu kriterler de oluşturulmuştur.

Tablo 3. Diyabetin Tanı kriterleri

	DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	YRG	ARA HİPERGLİSEMİ
APG(≥8 açlıkta)	≥126mg/dl	100-125 mg/dl	<100mg/dl	100-125 mg/dl		
OGTT 2. saat PG (75G glukoz)	≥200mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl		
OGTT 1.saat PG (75g glukoz)	≥209mg/dl					≥155 mg/dl
Rastgele PG	≥200mg/dl	-	-			
HbA1C	≥%6.5 (≥48mmol/mol)	-	-		%5.7-6.4 (39-47mmol/mol)	

TARAMA:

35 yaşından sonra vücut kitle indeksine bakılmaksızın tüm bireyler üç yıllık periyotlarla açlık plazma glukozu (APG) ile taranmalıdır. Taramada aşağıdaki risk faktörleri göz önüne alınmalıdır.

- BMI ≥25 kg/m² (Asya kökenli 23 kg/m²)
- Birinci ya da ikinci derece akrabalarda pozitif aile öyküsü
- Vasküler hastalığı mevcut olanlar
- Arteriyel tansiyon ≥140/90 mm hg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak
- Hdl kolesterol 250 mg/dl
- Polikistik over sendromu (PCOS) Hipogonadizm
- Sedanter yaşam
- Akantozis nigrikans
- Gestasyonel diyabeti mevcut olan veya makrozomik bebek doğuran kadınlar
- Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)
- Uzun süreli kortikosteroid tedavisi alan hastalar (2)

Diyabetin Akut Komplikasyonları

Diyabetik ketoasidoz: Diyabetik ketoasidoz (DKA), insülinin uzamış mutlak yokluğu veya mutlak eksikliğinden ve kontregülatör hormonların (katekolaminler, glukagon, kortizol ve büyüme hormonu) artan seviyelerinin etkileriyle gelişen hayatı tehdit eden acil bir durumdur. Bu metabolik bozulmanın sonucunda hiperosmolarite, ketonemi, ketonüri ve metabolik asidoz bulgularıyla karakterize diyabetik ketoasidoz tablosu meydana gelir. (8,9)

Hipoglisemi: Non-diyabetik bireylerde hipoglisemi tanısının konulabilmesi için Whipple triadının varlığı temel kabul edilmektedir. Buna göre; plazma glukoz düzeyinin 50 mg/dL'nin altında olması, bu düzeyle uyumlu nöroglikopenik veya otonomik semptomların eşlik etmesi ve gliseminin düzeltilmesini takiben semptomların gerilemesi tanısal açıdan yeterlidir. Buna karşın, Amerikan Endokrin Cemiyeti (The Endocrine Society) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) gibi uluslararası otoriteler, diyabetli hastalarda hipoglisemi eşik değerini <70 mg/dL olarak kabul etmektedir.

Adrenerjik belirtiler olarak titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma uyuşma gibi semptomlar meydana gelebilir. Nöroglikopenik belirtiler olarak baş dönmesi, baş ağrısı, konsantre olamama, konuşmada güçlük , halsizlik , konfüzyon meydana gelebilir.(9)

Hiperosmolar nonketotik koma: Hiperosmolar nonketotik durum veya hiperglisemik hiperosmolar durum, diyabetik ketoasidoz ile benzerlik gösteren akut bir komplikasyondur. DKA tip 1 diabetes mellitusta daha sık görülmekte iken HHD, tip 2 diabetes mellitusta daha sık görülmekte ve mortalitesi daha yüksek seyretmektedir. Çok yüksek kan şekeri (genellikle >600 mg/dl) seviyelerine bağlı ozmotik diürez oluşur.(10)

Plazmada glukoz düzeyi >600 mg/dL ve ozmolarite ≥320 mOsm/kg olması tanı için yeterlidir.

Laktik asidoz: Altta yatan ciddi bir hastalığa bağlı görülen, dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz türüdür. Kan laktat düzeyinin >5 mmol/L olması laktik asidoz olarak ifade edilir.

Diyabetli hastalarda, metformin kullanımına bağlı, diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar nonketotik durum gibi akut hadiselerde görülebilir. Kussmaul tipi solunum, bilinç bozukluğu ve koma görülebilir.

Doku hipoksisini artıran durumlar; kontrolsüz veya tedaviye dirençli konjestif kalp yetersizliği ya da iskemik kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, ciddi enfeksiyonlar, ciddi karaciğer yetersizliği , renal fonksiyonların azaldığı durumlar; kronik böbrek hastalığı, ileri yaş (özellikle >80), şok, ciddi dehidratasyon gibi durumlarda laktik asidoz görülebilir.(10)

Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Diyabetik retinopati: Diyabetin vasküler komplikasyonlarından olan diyabetik retinopatinin prevalansı diyabetin süresi ile körele olarak bulunmuş olup en erken bulgu artmış retinal kan akımıdır.

Erken klinik belirtileri olmamakla birlikte sonrasında görmede bulanıklık, vitreus ve retina dekolmanına bağlı kısmi veya tam görme kaybı gelişebilir. Kötü glisemik kontrol, disregüle tansiyon, dislipidemi, diyabetik nefropati, erkek cinsiyet, gebelik ve obezite diyabetik retinopatide risk faktörleri arasındadır.(11)

Tip 1 diyabette tanı anından beş yıl sonra, tip 2 diyabette ise tanı anında tarama yapılmalıdır. Sonrasında yıllık tarama yapılması önerilir. Tedavide sıkı glisemik ve kan basıncı

kontrolüdür. Retinal lazer fotokoagülasyon, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri, aflibercept, bevacizumab, ve ranibizumab tedavide kullanılır. (12)

Diyabetik nefropati: Diyabetik nefropati kronik böbrek hastalığının en sık nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Glomerüler bazal membranının kalınlaşması, mezengial genişleme ve glomerüloskleroz ile karakterize bir tablodur.

Nefropatideki patofizyoloji; glomerul ve tübüllerin çeşitli hücre tiplerinin hiperplazisi veya hipertrofisi, glomerüler ve tübüler bazal membranların kalınlaşması ve tübülointerstisyel ve mezangiyal bölmelerin genişlemesi olarak karşımıza çıkar. Nefropati 4 aşamadan meydana gelir:

1) Hiper filtrasyon evresi: Başlangıç aşamasıdır. Glomerüler filtrasyon hızında bir artış ve artan glomerüler basınç ile karakterizedir.

2) Sessiz evre

3) Mikroalbuminüri evresi: İdrarla albümin atılımı 24 saatlik idrarda 30 ila 300 mg arasındadır. Kalıcı mikroalbuminüri, mikroalbuminürinin 3 ila 6 ay arayla en az iki kez doğrulanması durumunda tanımlanır. Mikroalbuminüri, nefropati gelişiminin en erken belirteci olarak kabul edilir.

4) Makroalbuminüri evresi: 24 saatlik idrarda 300 mg'dan daha yüksek idrar albümin atılımı olarak karşımıza gelir.

5) Böbrek yetmezliği evresi: Üremi ve son dönem böbrek hastalığı ile karakterizedir. Diyaliz veya böbrek transplantasyonu gerektirebilir.(12)

Tedavide kan basıncı kontrolü ve glisemik regülasyonun sağlanmasının dışında mikroalbuminüri mevcutsa ACEİ ve ARB kullanılabilir. SGLT-2 inhibitörleri GFR ≥20 ml/dakika ve idrar albümin/kreatinin oranı ≥200 mg/gün üzerinde ise böbrek hastalığının ilerlemesini geciktirdiği için tercih edilebilir. (13)

Diyabetik nöropati: Mikrovasküler hastalığa bağlı nöronlarda iskemi ve kronik hiperglisemiye bağlı olarak gelişir. Simetrik polinöropati, otonom nöropati, radikülopati, kraniyal nöropati ve mononöropati gibi çeşitli türleri vardır. (14)

En sık olarak simetrik polinöropati görülür. Alt ekstremitelerin distalinden başlar. El ve ayak distalinde eldiven çorap tarzı parestezi, disestezi, hiperestezi his ve duyu kaybı meydana gelir. Otonom nöropatiye bağlı ortostatik hipotansiyon, anhidrozis, egzersiz intoleransı; radikülopatiye bağlı karın ağrısı kraniyal radikülopatiye bağlı pitozis, diplopi, 3,4 ve 6'ıncı kraniyal sinir hasarı; mononöropatiye bağlı karpal tünel sendromu, mononöritis multipleks ek olarak görülen klinik tablolardır.

Kötü glisemik kontrol, obezite, hipertrigliseredemi, hipertansiyon, sigara ve metabolik sendrom diyabetik nöropatinin risk faktörlerindendir.

Tedavide glisemik kontrol, tansiyon regülasyonu, trisiklik antidepresanlar, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri kullanılabilir.(15)

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları: Diyabetin makrovasküler komplikasyonları; kronik hiperglisemiye eşlik eden hiperinsülinemi, insülin direnci ve diyabete bağlı dislipidemik durumların tetiklediği aterosklerotik süreçlerin bir sonucudur. Bu patofizyolojik mekanizmalar zaman içerisinde büyük damar yapılarında yapısal ve fonksiyonel bozulmalara yol açarak koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler olaylar gibi klinik tablolara zemin hazırlar. Ayrıca diyabete eşlik eden aterosklerotik yük ve endotelyal disfonksiyon, hipertansiyon gelişimini kolaylaştırmakta; alt ekstremite dolaşım bozukluklarına bağlı olarak diyabetik ayak lezyonlarının ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle diyabetes mellitusta makrovasküler komplikasyonlar, hem morbidite hem de mortalite açısından hastalığın en kritik sonuçları arasında yer almaktadır.

Tedavide kan şekeri regülasyonunun sağlanması, antihiperlipidemik tedavi ve kan basıncının kontrolü gerekmektedir. Sigaranın bırakılması, statinle birlikte aspirin tedavisi, tedavide verilebilir. Metformin, SGLT-2 inhibitörleri, DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı için tedavide öncelikli olarak tercih edilebilir.(16)

Tedavi

Fiziksel aktivite: Düzenli fiziksel aktivite tip 2 diyabetin önlenmesi için önerilmektedir. Fiziksel aktivite insülin duyarlılığını arttırır ve yağlanmayı azaltır.(17)

Beslenme: Diyabetli hastalarda diyet: lifli gıdalardan zengin ve rafine karbonhidrattan fakir olmalıdır. Düzenli olarak kilo vermek için mevcut kilosuna göre enerji ihtiyacı hesaplanmalı ve bu ihtiyacın 500-1000 kalori aşağısı hedeflenmelidir. (18)

Farmakolojik tedavi: Tedavi basamaklarının ilkini, yaşam biçiminde yapılan düzenlemeler ve fiziksel aktivitenin artırılması oluşturur. Bu önlemlerin glisemik dengeyi sağlamada yetersiz kalması halinde farmakolojik tedavi seçenekleri gündeme gelir. Farmakolojik yaklaşım temelde iki ana grupta incelenir: oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin tedavisi.

Oral antidiyabetik ajanlar, etki mekanizmalarına göre biguanidler, sülfonilüreler, meglitinidler, alfa-glukozidaz inhibitörleri, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, amilin analogları, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri, sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri ve tiazolidindionlar olarak sınıflandırılmaktadır. İnsülin tedavisi ise, endojen insülin yetersizliğinin belirgin olduğu veya oral ajanlarla glisemik kontrolün sağlanamadığı durumlarda ve oral antidiyabetiklerin kullanamadığı durumlarda tercih edilir.

Bu ilaç gruplarından biguanidler ve tiazolidindionlar, periferik insülin duyarlılığını artırarak insülin direncini azaltan ajanlardır. Buna karşılık sülfonilüreler ve meglitinidler, pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımını uyararak kan glukoz düzeyinin düşürülmesini sağlar. (18)

KALLİSTATİN PROTEİNİ

SERPIN A4 olarak da bilinen Kallistatin (KST), dolaşımda bulunan, geniş etkili ve pleyotropik özelliklere sahip bir insan plazma proteinidir. Kallistatin, aktif bölge ve Heparin bağlama bölgesi diye iki bölümden oluşur. Bu iki bölge ile birlikte anjiyogenez, apoptoz ve oksidatif stres çift yönlü bir işlev gösterir.

İlk olarak, kallistatin hem anti-anjiyojenik hem de pro-anjiyojenik etkilere sahiptir. Kallistatin tedavisi, tümör hücrelerinde anjiyogenezi ve büyümeyi azaltır. Kallistatin, heparin bağlama bölgesi aracılığıyla, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) kaynaklı endotel hücrelerinin büyümesini, göçünü ve adezyonunu bloke ederek anjiyogenezi engeller. Tersine, kallistatin aktif bölge aracılığıyla endotelyal progenitör hücrelerde VEGF seviyelerini uyararak neovaskülarizasyonu destekler. İkinci olarak, kallistatin hücre tiplerine bağlı olarak apoptozu inhibe eder veya indükler. Üçüncüsü, kallistatin bir antioksidan veya pro-oksidan olarak etki edebilir. Kallistatin tedavisi, heparin bağlanma bölgesi aracılığıyla TNF-α kaynaklı oksidatif stresi antagonize ederken, aktif bölgesi antioksidan enzim ekspresyonunu uyarmak için çok önemlidir.

Özetle Kallistatin, vazodilatasyon ve anjiyogenez, inflamasyon, oksidatif stres, apoptoz, fibrozis ve tümör ilerlemesinin inhibisyonu dahil olmak üzere pleyotropik etkiler gösteren endojen bir proteindir.(19)

Kallistatin gen veya protein iletimi, hipertansiyon, kalp ve böbrek hasarı, artrit, sepsis, influenza virüsü enfeksiyonu, tümör büyümesi ve metastaz patogenezine karşı koruma sağlar. Kallistatin seviyeleri, hipertansiyon, sepsis, streptozotosin kaynaklı diyabet ve kalp ve böbrek

hasarı olan kemirgenlerde belirgin şekilde azalır. Kallistatin seviyeleri ayrıca karaciğer hastalığı, septik sendrom, diyabetik retinopati, şiddetli pnömoni, inflamatuar bağırsak hastalığı ve obezite, prostat ve kolon kanseri olan hastalarda da azalır. Bu nedenle, dolaşımdaki kallistatin düzeyleri insan hastalıkları için yeni bir biyobelirteç görevi görebilir. (18)

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 tip2 diyabetes mellitus hastalarında yapılmış bir çalışmadır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Tip 2 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 2 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'nin Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem 2024 Kılavuzunda belirtilen diyabet tanı kriterleri göz önünde bulundurularak açlık plazma glukozu ≥126 mg/dl, 75 gram oral glukoz tolerans testinde 2.saat plazma glukozu ≥200 mg/dl, herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozu ≥200 mg/dl olup diyabet semptomlarına sahip hastalar ve HbA1c düzeyi ≥ %6,5 olan hastalar diyabetik 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 METODOLOJİSİ

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 veya Mann–Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyonuyla incelendi. Kallistatin parametresinin pozitif ve sağa çarpk dağılım göstermesinden dolayı, kovaryant etkilerin birlikte değerlendirilebilmesi amaçlı kalistatin düzeyi için genelleştirilmiş doğrusal modeller (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. GLM'de değişkenler arasındaki olası çoklu doğrusallık Spearman korelasyonu ve VIF (Variance Inflation Factor) ile değerlendirildi. VIF>5 kolinearite göstergesi kabul edildi. Duyarlılık amacıyla alternatif GLM'ler (yaş hariç, süre hariç) kuruldu. 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.

Çalışma popülasyonunda antropometrik ölçüm sonuçları, diyabetes mellitus tanısından sonra geçen süre ve mikrovasküler komplikasyon varlığına dair değişkenlerin dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışma populasyonunun bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

		n(%)
Boy (/cm)		168,25±7,37*
Kilo (/kg)		78,00 (67,00-86,00)**
VKİ (kg/m^2)		26,85 (24,05-29,25)**
Diyabet süresi (/yıl)		9,00 (4,00-14,50)**
Mikrovasküler komplikasyonlar		
Retinopati varlığı	**Yok**	123 (%71,5)
	Var	49 (%28,5)
Nefropati varlığı	**Yok**	109 (%63,4)
	Var	63 (%36,6)
Nöropati varlığı	**Yok**	136 (%79,1)
	Var	36 (%20,9)

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

Çalışma popülasyonunda kallistatin düzeyinin medyan değeri 11,77 (10,01-17,52) olarak hesaplanmış olup antropometrik ölçümler ve diyabet tanı süresi ile kallistatin düzeyleri arası ilişki Tablo 2'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 2. Çalışma popülasyonunda kallistatin düzeyleri ile antropometrik ölçümler ve diyabet süresi arasındaki ilişki

		Kallistatin düzeyi
Boy (/cm)	**r**	-0,010
	p	0,897
Kilo (/kg)	**r**	0,086
	p	0,264
VKİ (kg/m^2)	**r**	0,083
	p	0,277
Diyabet süresi (/yıl)	**r**	0,023
	p	0,764

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

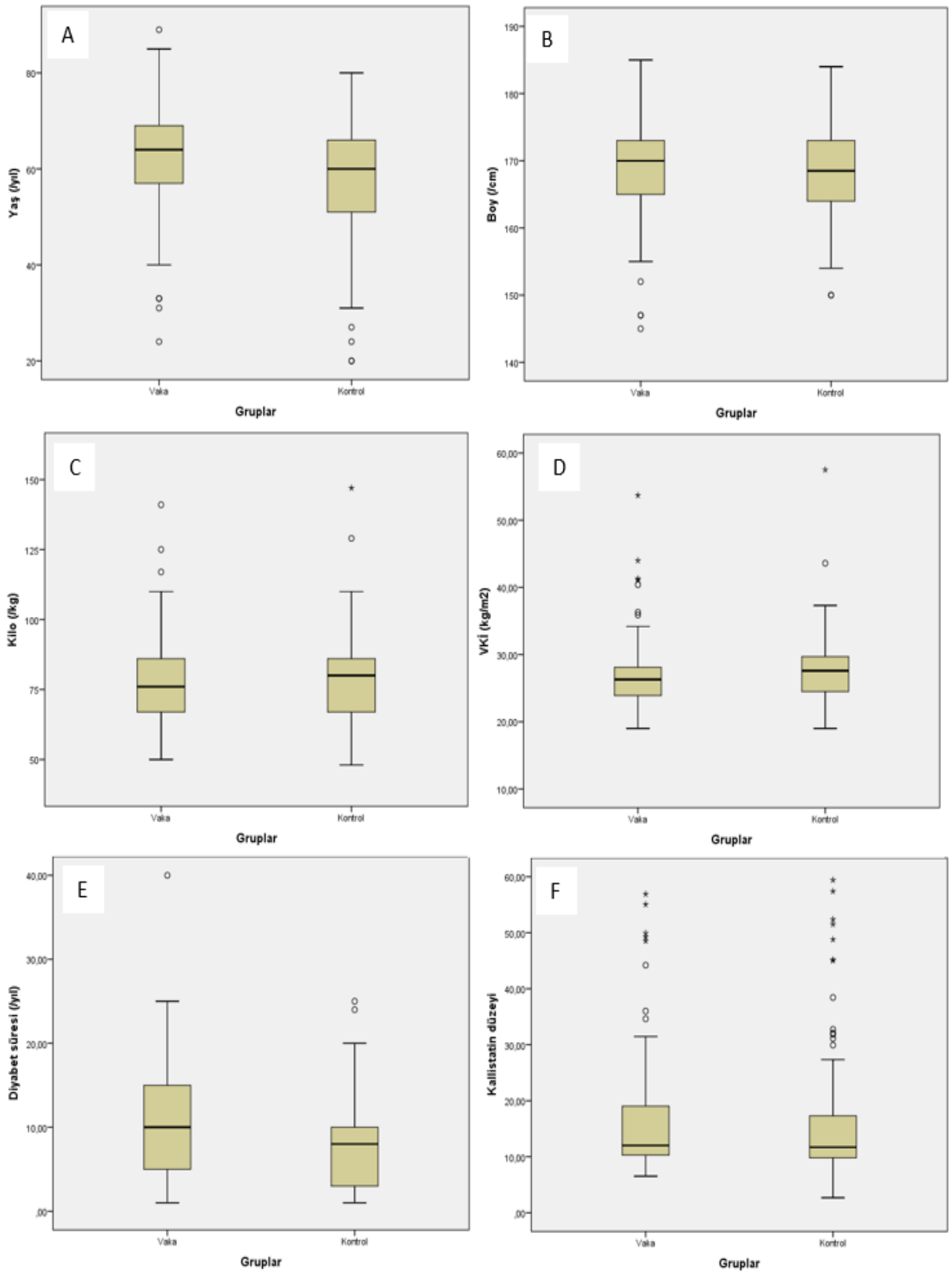
Çalışma popülasyonu herhangi bir mikrovasküler komplikasyon izlenmeyen (kontrol grubu) ve en az bir adet mikrovasküler komplikasyon izlenen (vaka grubu) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu (n=86) ve vaka grubu (n=86) arasında çalışmaya dahil edilmiş olan tüm değişkenlerin dağılımı ve fark analizleri Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Vaka ve kontrol gruplarında değişkenlerin dağılımı ve fark analizi

		Kontrol grubu n=86	**Vaka grubu n=86**	**p**
Cinsiyet	**Kadın**	36 (%41,9)	35 (%40,7)	0,877*
	Erkek	50 (%58,1)	51 (%59,3)	
Yaş (/yıl)		57,43±12,89[a]	62,45±11,96[a]	**0,009****
Boy (/cm)		167,94±6,78 [a]	168,56±7,94 [a]	0,585**
Kilo (/kg)		80,00 (67,00-86,00) [b]	76,00 (67,00-86,00) [b]	0,556***
VKİ (kg/m^2)		27,60 (24,50-29,70)[b]	26,30 (23,90-28,10) [b]	0,150***
Diyabet süresi (/yıl)		8,00 (3,00-10,00) [b]	10,00 (5,00-15,00) [b]	0,067***
Kallistatin düzeyi		11,70 (9,81-17,30) [b]	12,02 (10,29-19,05) [b]	0,438***

***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. Ancak her iki grup arasında cinsiyet, boy, kilo, VKİ, diyabet süresi ve kallistatin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Gruplar arasında çeşitli değişkenlerin dağılım grafikleri Şekil 2' de özetlenmiştir.



Şekil 2. Gruplar arasında çeşitli değişkenlerin dağılımı

Kallistatin düzeyleri üzerindeki olası kovaryant etkilerini birlikte incelemek amacıyla gamma dağılımı ve log bağlantılı genelleştirilmiş doğrusal model (Gamma- log GLM) uygulandı. Analiz sonuçları Tablo 4'te sunulmuştur. Çoklu doğrusallığı engellemek için boy ve kilo değişkenleri yerine yalnızca VKİ değişkeni analize dahil edilmiştir.

Buna göre komplikasyon varlığı, yaş, cinsiyet ve VKİ'ye göre ayarlanan genelleştirilmiş doğrusal modelde (Gamma–log), diyabet süresi ile kalistatin düzeyi arasında küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif ilişki saptandı (MR=1,016; %95 GA 1,002–1,030; p=0,027).

Tablo 4. Kallistatin düzeyine etki edebilecek olası faktörlerin birlikte incelenmesi

Değişkenler	**β**	**SH**	**p**	**MR [exp(β)]**	**%95 GA [exp(β)]**
Intercept	2,766	0,368	<0,001	15,89	7,730–32,69
Grup (vaka/ kontrol)	0,065	0,090	0,471	1,066	0,895–1,273
Cinsiyet (kadın/erkek)	0,079	0,091	0,385	1,082	0,906–1,291
Yaş (yıl)	-0,007	0,004	0,066	0,993	0,985–1,000
VKİ (kg/m²)	0,010	0,009	0,265	1,010	0,992–1,028
Diyabet süresi (yıl)	0,016	0,007	0,027	1,016	1,002–1,030

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=erkek; **Intercept:** Model sabiti; exp(β_0): referans kategoriler ve kovaryantlar 0 iken beklenen ortalama; **Model uyum ölçütleri:** deviance/df=0,357; Pearson χ^2/df=0,506; AIC=1236,788; N=172.

Yaş–süre kolinearitesi (Spearman ρ=0,510; p=0,001; VIF=1,35) nedeniyle bastırıcı etki olasılığına karşı iki ayrı alternatif bir model, duyarlılık analizi olarak kuruldu. Alternatif modeller için analiz sonuçları Tablo 5 ve 6'da sunuldu. Yaş değişkeni çıkarılarak kurulan birinci alternatif modelde diyabet süresi ile ilişki anlamsızdı (MR=1,008; %95 GA 0,997–1,020; p=0,169). Diyabet süresi değişkeni çıkarılarak kurulan ikinci alternatif modelde analize dahil edilen parametreler ile kallistatin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi. Her iki alternatif model analizine dayanarak ilk modeldeki diyabet süresi ve kallistatin düzeyi arasındaki istatistiksel anlamlılığın yaş–süre birlikteliğine duyarlı olduğu değerlendirildi.

Tablo 5. Kallistatin düzeyine etki edebilecek olası faktörlerin birlikte incelenmesi (alternatif model I)

Değişkenler	β	SH	p	MR [exp(β)]	%95 GA [exp(β)]
Intercept	2,291	0,259	<0,001	9,883	5,938–16,450
Grup (vaka/ kontrol)	0,043	0,089	0,632	1,044	0,875–1,245
Cinsiyet (kadın/erkek)	0,072	0,091	0,428	1,075	0,898–1,285
VKİ (kg/m²)	0,014	0,008	0,098	1,014	0,997–1,031
Diyabet süresi (yıl)	0,008	0,006	0,169	1,008	0,997–1,020

VKİ: Vücut Kitle İndeksi; **GLM**: Genelleştirilmiş doğrusal model; Gamma dağılımı + log bağlantı. **B:** 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=erkek; **Intercept:** Model sabiti; exp(β₀): referans kategoriler ve kovaryantlar 0 iken beklenen ortalama; **Model uyum ölçütleri:** deviance/df=0,362; Pearson χ^2/df=0,495; AIC=1238,194; N=172.

Tablo 6. Kallistatin düzeyine etki edebilecek olası faktörlerin birlikte incelenmesi (alternatif model II)

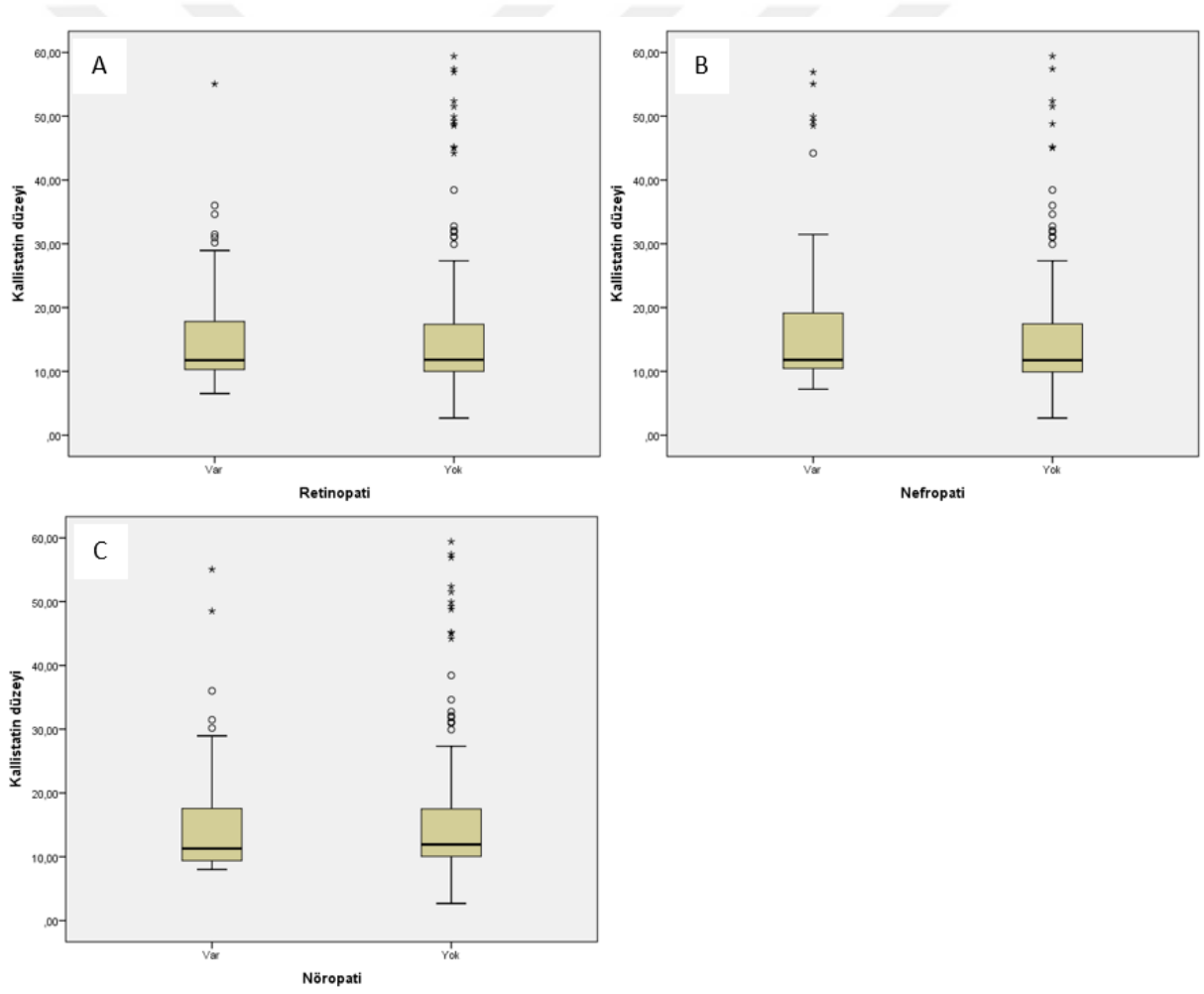
Değişkenler	β	SH	p	MR [exp(β)]	%95 GA [exp(β)]
Intercept	2,471	0,346	0,001	11,828	5,995-23,335
Grup (vaka/ kontrol)	0,069	0,091	0,449	1,071	0,896-1,280
Cinsiyet (kadın/erkek)	0,089	0,091	0,329	1,093	0,913-1,308
VKİ (kg/m²)	0,015	0,008	0,100	1,014	0,997-1,032
Yaş (/yıl)	-0,002	0,003	0,521	0,997	0,991-1,004

VKİ: Vücut Kitle İndeksi; **GLM**: Genelleştirilmiş doğrusal model; Gamma dağılımı + log bağlantı. **B:** 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=erkek; **Intercept:** Model sabiti; exp(β₀): referans kategoriler ve kovaryantlar 0 iken beklenen ortalama; **Model uyum ölçütleri:** deviance/df=0,365; Pearson χ^2/df=0,501; AIC=1239,708; N=172.

Çalışma popülasyonunda (n=172) mikrovasküler komplikasyonların varlığı durumlarına göre kallistatin düzeylerinin dağılımı Tablo 6 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 6. Mikrovasküler komplikasyon varlığına göre kallistatin düzeylerinin dağılımı

		Kallistatin düzeyi	p
		Medyan(25.-75. Persantil)	
Retinopati	Yok	11,82 (10,01-17,37)	0,835
	Var	11,74 (10,29-17,82)	
Nefropati	Yok	11,74 (9,91-17,45)	0,666
	Var	11,80 (10,46-19,14)	
Nöropati	Yok	11,91 (10,05-17,52)	0,548
	Var	11,28 (9,39-17,55)	



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

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 ®= 0,022; p= 0,777]. Duyarlılık analizinde sonuç değişmediği izlenmiştir (Kendall's tau-b korelasyon katsayısı= 0,015; p= 0,795).

TARTIŞMA

Diyabet, pankreas beta hücrelerinin işlev bozukluğu, insülin salınması, insülin aktivitesindeki veya etkisindeki herhangi bir bozukluk sonucu olarak ortaya çıkan kronik hiperglisemi ile seyreden lipid, karbonhidrat ve protein metabolizmasında bozulma ile karakterize heterojen bir grup metabolik hastalıktır.

Diyabet; kardiyak, vasküler, serebrovasküler, diyabetik ayak gibi makrovasküler komplikasyonlara yol açabileceği gibi retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara da neden olmaktadır.

Çalışmamızın amacı; tip 2 diyabetik hastalarda kallistatin proteinin mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkisini araştırmaktır. Geçmişte yapılan bu proteinle ilgili çalışmalar mevcut olup sonuçlara göre tedavilerde ileriye yönelik bir görüş bildirmektir.

Yanhui Yang ve arkadaşları Haziran 2020 de yapmış oldukları çalışmada Tip 2 diyabetli ve diyabetik nefropatili(DN) hastalarla tip 2 diyabetli ve DN'siz hastalar arasındaki (UACR <30 ve sağlıklı kontrollerde serum kallistatin düzeylerini karşılaştırmışlar. Tip 2 DM ve DN'li 36 hasta, DN'siz diyabetli 32 hasta ile sağlıklı kontrol grubu 30 hastaya bakılmış. Diyabetsiz ve kontrol grubu hastalar arasında serum kallistatin düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmamış. Ancak DN'li diyabetik hastalarla, DN'si olmayan hastalar ve sağlıklı kontrollere kıyasla kallistatin serum düzeylerinde anlamlı bir artış görülmüş. DN'li ve DN'siz diyabetik hastalar tek grup olarak ele alındığında, diyabetik hastalarda serum kallistatin düzeyi ile albümin/kreatinin oranı (ACR) arasında pozitif bir korelasyon görülmüş. Bizim çalışmamızda sadece diyabetik nefropati ele alınarak nefropatisi olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. (20)

Mohamed A El- Asrar ve arkadaşları Haziran 2019'da kallistatin proteinin tip 1 diyabetli çocuk ve ergende mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkisini ve karotis intima media kalınlığı karşılaştırılmış. Çalışmada tip 1 diyabetli 60 hasta alınmış ve mikrovasküler komplikasyonlara göre iki gruba ayrılmış, ayrıca 30 sağlıklı kontrol grup karşılaştırılmış. Kallistatin düzeyleri mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda ve komplikasyonları olmayan hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüş. Bizim çalışmamızda kallistatin düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi. (23)

Julie Chao ve arkadaşları Eylül 2016 da kallistatin proteinin vasküler ve organ yaralanmalarında koruyucu rolü araştırılmış. Kallistatin, kan basıncını düşürme, anjiyogenez, inflamasyon, apoptoz, oksidatif stres, fibrozis ve kanser büyümesi ve invazyonunun inhibisyonu gibi aktiviteleri düzenlediği ayrıca kallistatin, anjiyogenez, apoptoz ve oksidatif stres üzerindeki çift yönlü etkileriyle vasküler ve organ hasarının patogenezine ve tümör ilerlemesine karşı koruma sağladığı görülmüş. Kallistatin tedavisi ile çok sayıda hayvan modelinde hipertansiyon, kardiyovasküler, böbrek ve akciğer disfonksiyonu, inflamatuar artrit, sepsis ve kanser ilerlemesinin patogenezini azalttığı ayrıca, plazma, vücut sıvısı veya dokulardaki kallistatin seviyeleri, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve organ hasarı olan hayvan modellerinde belirgin şekilde azaldığı görülmüş. Karaciğer hastalığı, septik sendrom, şiddetli pnömoni, diyabetik retinopati, inflamatuar bağırsak hastalığı, kolon ve prostat kanseri olan hastalarda ve ayrıca obeziteye sahip, görünüşte sağlıklı siyahi ergenlerde kallistatin düzeyleri önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüş. Bu nedenle, kallistatin hasta sonuçlarının tahmini için yeni bir biyobelirteç görevi görebileceği öne sürülmüş. (21)

Jerkins AJ ve arkadaşları Eylül 2010 yılında tip 1 diyabetesli hastalarda kallistatin proteinin vasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkisi araştırılmış. Sağlıklı kontrol grubu 29 kişi ve mikrovasküler komplikasyonları olan (DMCx) 50 kişi ve olmayan (DMNoCx)66 kişi araştırılmış. Kallistatin düzeyleri diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüş. DMCx ve kontrol grubu kıyaslanmış, kontrol grubunda kallistatin düzeyleri daha az olarak görülmüş; ancak DMNoCx grubu ile kontrol grubu karşılaştırılmış, kallistatin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiş. Kallistatin düzeyleri yapılan çalışmada tek değişkenlikli analizlerde nefropati ile klinik olarak korelasyon gösterdiği belirtilmiş. Ancak bizim çalışmamızda kontrol grubu olsun mikrovasküler komplikasyonlar olsun düzeylerde anlamlı bir farklılık gözlenmedi. (22)

Aslıhan Yurtkal ve Müjde Canday Temmuz 2024'te birlikte yapmış olduğu çalışmada Polikistik Over Sendromunda (PCOS) biyobelirteç olarak kallistatinin prospektif kohort

çalışmasını araştırmışlar. Bu çalışmada vücut kitle indeksine göre sınflama yapılmış. 220 PCOS tanılı hasta ve 220 kontrol grubu belirlenmiş. Kallistatin proteini düzeyleri PCOSlu hastalarda kontrol grubuna göre daha az olarak bulunmuş olup vücut kitle indeksine göre hesaplandığında anlamlı bir farklılık bulunmamış. Bizim çalışmamızda da vücut kitle indeksine göre anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. (24)

Hajnalka Lörincz ve arkadaşları Haziran 2024'te tip 2 diyabet ve diyabetik olmayan obezite hastalarında serum kallistatin düzeyleri ile glikoz homeostazı inflamasyon ve lipoprotein metabolizması belirteçleri arasındaki ilişkiler araştırılmış. Tip 2 diyabetli 62 hasta ,106 diyabetsiz obez birey ve 49 sağlıklı, normal kilolu kontrol grubu belirlenmiş. Kallistatin düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçülmüş. Kallistatin düzeyleri kontrol grubunda ve diyabetsiz obezlerde, tip 2 diyabet grubu hastalarına kıyasla daha az olarak ölçülmüş.(25)

Wai Han Yiu ve arkadaşları Şubat 2016 da farelerde kallistatin proteinin AGE-RAGE (ileri glikasyon son ürünü-AGE reseptörü) kaybaklı oksidatif stresi baskılayarak diyabetik nefropatiyi önlemeye yönelik çalışma yapmışlar. Kallistatin, antiinflamatuar, anti anjiyojenik ve antioksidatif özelliklere sahip bir serin proteaz inhibitörü olup oksidatif stres diyabetik nefropatinin patogenezinde rol oynaması üzerine etkisini ve etki mekanizmalarını incelemişler. Böbrek tübüllerine gen transferi kullanılarak Kallistatin aşırı ekspresyonu indüklenmiş ve sonucunda Kallistatin aşırı ekspresyonu sonucu serum kreatinin ve BUN düzeylerinde düşüş gözlenmiş olup glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel hasarı iyileştirdiği görülmüş. Aynı zamanda TGF beta yolağını inhibe ederek fibrozisi azalttığı gösterilmiş. Kallistatin, anti-inflamatuar, anti-anjiyojenik ve anti-oksidatif özelliklere sahip bir serin proteaz inhibitörüdür. Oksidatif stres diyabetik nefropatinin patogenezinde kritik bir rol oynadığından, kallistatin süperindüksiyonunun etkisini ve etki mekanizmalarını inceledik. Ultrason-mikro kabarcık aracılı gen transferi kullanılarak böbrek tübüllerinde kallistatin aşırı ekspresyonu indüklendi. *Db/db* farelerinde kallistatin aşırı ekspresyonu serum kreatinin ve BUN düzeylerini düşürdü, glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel hasarı iyileştirdi ve TGF-β sinyallemesini inhibe ederek böbrek fibrozunu hafifletti. Kallistatin, farelerde diyabetik nefropatide NADPH oksidaz 4 ve oksidatif stresi baskıladığı kanıtlanmış olduğu gibi kan basıncını düşürdüğü de görülmüş. Bizim çalışmamızda Kallistatin düzeyleri ölçülmüş olup diyabetik nefropati gelişimiyle alakalı bir bulgu saptanmadığı görüldü. (5)

Qian Xing ve arkadaşları Ağustos 2016 da diyabetik retinopatide Kallistatinin yüksek glikoz kaynaklı retinal endotel hücre proliferasyonunun baskılanması ile ilgili çalışma yapmışlar. Çalışmada 7 diyabetsiz hasta ve 10 proliferatif diyabetik retinopatili(PDR) hasta denek olarak kullanılmış. Kallistatin düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçülmüş. PDR hastalarında Kallistatin vitreus seviyeleri diyabetesiz hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olduğu görülmüş. Aynı zamanda Kallistatin vasküler endotel büyüme faktörünün ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiş. Bizim çalışmamızda serumdan Kallistatin düzeyleri bakılmış olup sonuçlar ve retinopati açısından anlamlı bir korelasyon görülmemiştir. (26)

Jia-Xing Ma ve arkadaşları Temmuz 1996 da insan göz dokularında Kallistatin ve diyabetik retinopati üzerine etkisini incelemişler. İlk başta oküler dokuda kallikrein -kallistatin kompleksi oluşumu için immünoreaktif Kallistatin, insan kallistatine özgü poliklona antikor kullanılarak immünosorbent testi ile tespit edilmiş ve miktar tayini yapılmış ve kallistanin mRNA'sını insan gözlerinde lokalize etmek için in-situ hibridizasyon işlemi kullanılmış. Çalışmada 18 diyabetik retinopatili hasta ve 17 diyabetsiz hasta denek olarak kullanılmış. Sonuçlarda Kallistatin düzeylerinin diyabetli hastalarda diyabetsiz hastalara göre daha düşük olduğu görülmüş. Bizim çalışmamızda Kallistatin düzeyleri retinopatis olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. (27)

SONUÇLAR

Çalışmamız tip 2 diyabet hastalarında kallistatin proteininin mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkisi amaçladık. Bu amaç doğrultusunda çalışmamıza 172 hasta dahil ettik. Bu hastaları iki gruba ayırdık. 86 kişi tip 2 diyabetes mellitus tanılı ve mikrovasküler komplikasyonlardan bir veya daha fazlasına sahip olanlar yani hasta grubumuz ile kontrol grubumuz yani tip 2 diyabetes mellitus tanısına sahip olup herhangi bir mikrovasküler komplikasyona sahip olmayanlar olarak ayırdık.

1. Çalışmaya dahil edilen 172 hastanın 71'i kadın ,101'i erkekti. Hastaların ortalama yaşı 59,94±12,65 olup; ortalama yaş kadınlarda 60,37±11,65 erkeklerde ise 59,64±13,36 olarak hesaplanmıştır.

2. Çalışmaya dahil edilen 172 hastanın sırasıyla; retinopatisi olan 49 hasta, retinopatisi olmayan 123 hasta; nefropatisi olan 63 hasta, nefropatisi olmayan 109 hasta; nöropatisi olan 36 hasta, nöropatisi olmayan 136 hasta olarak hesaplanmıştır. Retinopatisi olanlarda çalışılan kallistatin ortalama değeri 11.74 ng/ml; retinopatisi olmayanda çalışılan kallistatin ortalama değeri 11,82 ng/ml olarak ölçüldü. Nefropatisi olanlarda çalışılan kallistatin ortalama değeri 11,80 ng/ml; nefropatisi olmayanlarda çalışılan kallistatin ortalama değeri 11,74ng/ml olarak ölçüldü. Nöropatisi olanlarda çalışılan kallistatin ortalama değeri 11,28ng/ml; nöropatisi olmayanlarda çalışılan kallistatin değeri 11,91ng/ml olarak ölçüldü. Buradan anlaşılacağı üzere mikrovasküler komplikasyonların varlığı ve yokluğu ile kallistatin düzeyi arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

3. Çalışma popülasyonu herhangi bir mikrovasküler komplikasyon izlenmeyen (kontrol grubu) ve en az bir adet mikrovasküler komplikasyon izlenen (vaka grubu) olmak üzere iki gruba ayrılmış olup bu iki grup ile kallistatin düzeylerini inceledik. Vaka grubunda 12,02ng/ml olarak ölçüldü. Kontrol grubunda ise 11,70 ng/ml olarak ölçülmüş olup bu iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü.

4. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, boy, kilo ve VKİ, diyabet süresi ve kallistatin düzeyleri açısından istatiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi.

5. Kallistatin düzeyleri üzerindeki olası kovaryant etkilerini birlikte incelemek amacıyla gamma dağılımı ve log bağlantılı genelleştirilmiş doğrusal model (Gamma- log GLM) uygulandı. Buna göre komplikasyon varlığı, yaş, cinsiyet ve VKİ'ye göre ayarlanan genelleştirilmiş doğrusal modelde (Gamma–log), diyabet süresi ile kalistatin düzeyi arasında küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif ilişki saptandı.

6. Yaş ve süreye bağlı değişkenlikleri tek başına alınarak kallistatin düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. İki araştırmada da sonuçlar anlamsız olarak sonuçlandı.

ÖZET

Diyabet, pankreas beta hücrelerinin işlev bozukluğu, insülin salınması, insülin aktivitesindeki veya etkisindeki herhangi bir bozukluk sonucu olarak ortaya çıkan kronik hiperglisemi ile seyreden lipid karbonhidrat ve protein metabolizmasında bozulma ile karakterize heterojen bir grup metabolik hastalıktır.(1)

Çalışmanın amacı; tip 2 diyabetes mellitus hastalarındaki mikrovasküler komplikasyonları olan ve olmayan kontrol grubu arasında kallistatin proteinin mikrovasküler komplikasyonlarla olan ilişkisini aydınlatmaktır.

Bu çalışma 01/08/2024- 31/06/2025 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Endokrinoloji ve İç hastalıkları kliniklerinde takip edilen; 86'sı hasta grubunda, 86'sı kontrol grubunda yer alan toplam 172 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 2 diyabetes mellitus hastalarındaki mikrovasküler komplikasyonları olan hasta grubu ve mikrovasküler komplikasyonları olmayan kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldı. Veri değerlendirmeleri Statistical Pachage fort he Social Science(SPSS) kullanılarak yapılmıştır. $P<0.05$ istatiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, mikrovasküler komplikasyon ile kallistatin düzeyleri ile ilgili anlamlı bir korelasyon var mı diye araştırdık. Bulgularımızda mikrovasküler komplikasyonların varlığına göre ister tek başına ister birden fazla olsun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir korelasyon görülmediği görüldü.

Gruplar arasında cinsiyet, boy, kilo, yaş, vücut kitle indeksi ve kallistatin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi.

Tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar ile kallistatin düzeyleri arasından anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Kallistatin, Diyabetes Mellitus, Retinopati, Nöropati, Nefropati

RELATIONSHIP BETWEEN CALLISTATIN PROTEIN AND MICROVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

SUMMARY

Diabetes is a heterogeneous group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia resulting from dysfunction of pancreatic beta cells, insulin secretion, or any disorder in insulin activity or effect, and is characterized by impaired lipid, carbohydrate and protein metabolism.

The aim of the study was to elucidate the relationship between kallistatin protein and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus patients with and without microvascular complications in the control group.

This study was conducted between August 1, 2024, and June 31, 2025, with 172 patients (86 in the patient group and 86 in the control group) followed at the Endocrinology and Internal Medicine Clinics of Trakya University. These patients were prospectively compared in terms of routine 24-hour urine proteinuria, 24-hour microalbuminuria, fundus examination, clinical neuropathy, biochemical kallistatin protein levels, age, gender, height, weight, body mass index, and diabetes duration. Data were analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). $P<0.05$ was considered statistically significant.

The potential relationships between age, gender, body mass index, microvascular complications, and kallistatin levels were investigated in patient and control groups. According to our findings, there was no significant correlation between kallistatin levels and the presence

of microvascular complications, whether single or multiple, when compared to the control group. Furthermore, no statistically significant association was observed between kallistatin levels and gender, height, weight, age, or body mass index among the groups.
No significant correlation was observed between microvascular complications and kallistatin levels in patients with type 2 diabetes mellitus.

.**Key words:** Kallistatin, Diabetes Mellitus, Neuropathy, Retinopathy, Nephropathy

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. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Ekhlaspour L, et al. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes—2024. Diabetes Care 2024;47.

3. Unger RH, Orci L. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes. Proceed Nat Acad Sci 2010;107(37):16009-12.

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

5. 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.

6. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27(5):1047-53.

7. 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.

8. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, et al. Diabetic ketoacidosis. Pediatric Diabetes 2007;8(1).

9. Zhou B, Rayner AW, Gregg EW, Sheffer KE, Carrillo-Larco RM, Bennett JE, et al. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. Lancet 2024;404(10467):2077-93.

10. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. Diabetes Care 2014;37(11):3124-31.

11. Manrique M, Cervera-Paz F, Huarte A, Martínez I, Gomez A, Vázquez de la Iglesia F, editors. Hearing and speech in children under 2 years of age with a cochlear implant. Anales del Sistema Sanitario de Navarra; 2004.

12. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Eng J Med 1994;331(22):1480-7.

13. Hedrington MS, Davis SN. Considerations when using alpha-glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Expert opinion on pharmacotherapy. 2019;20(18):2229-35.

14. Vinik A, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. Med Clin 2004;88(4):947-99.

15. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. N Eng J Med 1992;326(19):1250-6.

16. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. N Eng J Med 2014;371(15):1392-406.

17. Committee ADAPP, Committee: ADAPP. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities: standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45(1):39-45.

18. Uusitupa M, Khan TA, Viguiliouk E, Kahleova H, Rivellese AA, Hermansen K, et al. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: a systematic review and meta-analysis. Nutrients 2019;11(11):2611.

19. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens 2016;34(10):1887-920.

20. 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.

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

22. 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.

23. 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.

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

25. 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.

26. 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.

27. 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 Res 1996;15(11):1117-23.

EKLER

Ek 1

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

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2024/125	
	PROTOKOL ADI	Kallistatin Proteinin Tip 2 Diyabet Hastalarındaki Mikrovasküler Komplikasyonlar Üzerine 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:10/07**		**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. Oguzhan ÇALIŞKAN'ın 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