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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİNDE TAKİP EDİLEN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA İNTERLÖKİN-8 -251A/T POLİMORFİZMİNİN NEFROPATİ GELİŞİMİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. İdris KURT

EDİRNE – 2017

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecinde her zaman yanımda olan, varlığını anlayışı ve desteğiyle hissettiren değerli hocam Prof. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ'a, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, yetişmemde büyük özveri sahibi olan aileme, her koşulda yanımda olan eşim Selma KURT'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **DİABETES MELLİTUS** 3
- **TİP 2 DİYABET** 7
- **DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI** 8
- **DİYABETİK NEFROPATİ** 11
- **GEN POLİMORFİZMİ** 22
- **IL-8 VE DİYABETİK NEFROPATİ** 23

GEREÇ VE YÖNTEMLER 24

BULGULAR 33

TARTIŞMA 52

SONUÇLAR 62

ÖZET 64

SUMMARY 66

KAYNAKLAR 68

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ADA : American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)

AGE : Advanced glycation end products (İleri glikasyon ürünleri)

ACEi : Angiotensin converting enzyme ihibitor (Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü)

AKŞ : Açlık kan şekeri

AT2 : Anjiotensin 2

ARB : Anjiotensin reseptör blokeri

DKA : Diyabetik ketoasidoz

DKB : Diyastolik kan basıncı

DM : Diabetes Mellitus

DNP : Diyabetik Nefropati

GFR : Glomerüler filtrasyon hızı

HbA1c : Hemoglobin A1c

HDL : High density lipoprotein (yüksek yoğunluklu lipoprotein)

HHD : Hiperosmolar hiperglisemik durum

IDF : International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)

IFG : Impared fasting glucose (Bozulmuş açlık glukozu)

IGT : Impared glucose tolerance (Bozulmuş glukoz toleransı

IL :Interleukin (İnterlökin)

KBH : Kronik böbrek hastalığı

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes (Böbrek Hastalığı Küresel Çıktıların iyileştirilmesi)

KKB : Kalsiyum kanal blokeri

LDL : Low density lipoprotein (Düşül yoğunluklu lipoprotein)

OAD : Oral antidiyabetik

PKC : Protein Kinaz C

RAAS : Renin Anjiotensin Aldosteron sistemi

ROS : Reactyve oxigen species (Reaktif oksijen türleri)

SDBH : Son dönem böbrek hastalığı

SKB : Sistolik kan basıncı

TEMD : Türkiye Metabolizma ve Endokrin Derneği

TGF-b : Transforming growth factor-β (Dönüştürücü büyüme faktörü beta)

TK : Total kolesterol

TURDEP : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik hastalıklar Prevalansı

UAE : Üriner albümin ekskresyonu

UNAE : Üriner sodyum ekskresyonu

VEGF : Vascular endothelial growth factor (Vasküler endotelyal kaynaklı büyüme faktörü)

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde ve ülkemizde Tip 2 Diyabetes Mellitus oldukça yaygındır ve ne yazık ki yaygınlığı giderek daha da artmaktadır (1). King ve ark. (2) 1995 yılında dünya genelinde 135 milyon kişi diyabetli iken, 2025 yılında bu sayının 300 milyona ulaşacağını öngörmüşlerdir. Ancak Uluslarası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) verilerine göre, Dünya genelinde diyabetik hasta sayısının henüz 2015 yılında 415 milyona ulaştığı, 2040 yılı diyabetik hasta beklentisinin ise 642 milyona yükseldiği anlaşılmaktadır (3). Güncel veriler, dünya genelinde 11 kişiden birinin diyabet olduğunu ortaya koymaktadır. Yine IDF tarafından 2015 yılında dünya genelinde diyabete bağlı ölümün yaklaşık 5 milyon civarında olduğu ve diyabetin yaygın görülen infeksiyonlardan çok daha ölümcül olduğu saptanmıştır (3). Ülkemizde de durum farklı değildir. 2002 yılında gerçekleştirilen Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması -1 çalışmasında ülkemizde DM yaygınlığı %7.2 iken, 2010 yılında gerçekleştirilen TURDEP-2 çalışma sonuçlarına göre bu oran %13.7 ye yükselmiştir. Bu %90'lık bir artışı ifade etmektedir ve diyabet sıklığı arttıkça ilişkili komplikasyonların da artacağını göstermektedir (4,5). Diyabete bağlı komplikasyonlar nonvasküler (metabolik) ve vasküler (makrovasküler ve mikrovasküler) olarak sınıflanmaktadır (6). Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlardan olan diyabetik nefropati (DNP), dünya genelinde ve ülkemizde son dönem böbrek hastalığının (SDBH) nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (7,8). 2009 yılında ülkemizde gerçekleştirilen CREDIT (Chronic renal disease in Turkey) çalışmasında kronik böbrek hastalığı prevalansı %15.7 olarak saptanmış olup diyabeti olmayan bireylerin %12.9'unda KBH saptanmış olmasına karşın diyabetik bireylerdeki KBH yaygınlığı % 32.4 olarak ($p<0.001$) belirlenmiştir (9). Türk Nefroloji Derneği 2015 Yıllık Değerlendirme Raporu sonuçlarına göre 2015 yılında SDBH saptanarak hemodiyaliz tedavisi başlanan hastalar

arasında %41.1'lik oranla DNP ilk sırada yer alan etiyolojik nedendir (7). Bu nedenle diyabet gelişiminin önlenmesi kadar, diyabetik nefropati oluşumunun engellenmesi ve yavaşlatılmasının sağlanması da halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

Tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık %10-20'sinde DNP gelişmekte olup, DNP gelişiminde glukoz ve metabolitlerinin toksitesi, hemodinamik kolaylaştırıcı faktörlerin yanı sıra genetik faktörlerin de (gen polimorfizmleri) DNP gelişiminde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (10-14). Bu bağlamda, çalışmalarla DNP gelişimini kolaylaştıran bir takım gen polimorfizmleri saptanabilirse; bu polimorfizmlere sahip hastalarda diyabet tanısı aldığı andan itibaren nefron koruyucu tedavi yöntemleri uygulanarak nefropati gelişiminin yavaşlatılması veya azaltılması mümkün olabilir. Yine belli genetik polimorfizmlerin DNP veya DNP gelişimini kolaylaştırdığı ortaya konabilirse mevcut ya da yeni geliştirilecek tedavi ajanların belli genetik polimorfizme sahip bireylerde etki farklılıkları olup/olmadığı araştırılarak tedavi başarısının artırılmasına yönelik stratejiler geliştirilebilir.

Diyabetik nefropati gelişiminde inflamatuar süreçlerin aktivasyonunun da önemli rolü olabileceğini gösteren veriler saptanmıştır (15-18). Ayrıca, İnterlökin 8 (IL-8)' in diyabet ve diyabetik bireylerde DNP gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündüren bulgular vardır. Bu nedenle çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye, Nefroloji ve Endokrinoloji Polikliniklerinde Diyabetes Mellitus Tip 2 tanısı ile takip edilen hastalar ile aynı yaş ve cins özellikleri gösteren sağlıklı bireylerde pro-inflamatuvar sitokin olan IL-8 - rs4073-251T>A gen polimorfizm oranlarını araştırmayı böylece ilgili polimorfizmin tip 2 diyabet gelişimi üzerine etkisi olup olmadığını ayrıca tip 2 diyabetik hastalarda adı geçen polimorfizm ile DNP gelişimi arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

DİYABETES MELLİTUS

Tanım

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik metabolizma hastalığıdır (19).

Epidemiyolojik özellikler

Tüm dünyada son 20 yılda diyabet prevalansı dramatik bir şekilde artmıştır olup en sık görülen tip 2 diyabettir. Uluslararası Diyabet Federasyonunun yayınladığı bilgilere göre 2015 yılı Dünya genelinde 415 milyon kişi diyabetiktir. Bu da Dünya genelinde 11 kişiden birinin diyabetik olduğu anlamına gelmektedir. 2040 yılında da bu sayının 640 milyona ulaşacağı varsayılmıştır. Açık diyabetik gelişmiş hastaların dışında yaklaşık 320 milyon yetişkinde diyabete eğilim oluşturan bozulmuş glukoz toleransı olduğu yaklaşık 193 milyon diyabetiğin ise henüz tanı konulmamış durumda bulunduğu varsayılmaktadır (3). Erişkin diyabetli sayısı açısından Dünya genelinde ilk sıraları alan ülkeler Çin, Hindistan, Amerika Birleşik Devletleridir. Diyabet ve komplikasyonları için ayrılan bütçe payı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte tüm sağlık harcamalarının %5 ila %20 arasında değişmektedir. Diyabet ve komlikasyonlarına yönelik harcamalar açısından yıllık 320 milyar dolar ile Amerika Birleşik Devletleri başı çekmektedir (3). Ülkemizde de TURDEP- 2 çalışma verilerine göre diyabet prevalansı %13.7'ye ulaştığı ve son 12 yılda diyabet yaygınlığının %90 olarak arttığı

izlenmiştir (5). Diyabetiklerin sayısı artıkça, DNP başta olmak üzere komplikasyonları, morbi-mortalitesi artmakta ve dünya genelinde morbi-mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olarak diyabet ortaya çıkmaktadır (3). Dünya genelinde ölüm nedenlerine göre sıralama Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. **Dünya genelinde ölüm nedeni sıralaması (3)**

Diyabet	5 milyon	IDF
HİV/AİDS	1.5milyon	WHO Global Health Observatory Data Repository 2013
Tüberküloz	1.5 milyon	
Sıtma	0.6 milyon	

IDF: İnternational Diabetes Federation; **WHO**: World Health Organization

Sınıflandırma

Amerikan Diyabet Derneği' nin ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin DM ile ilgili sınıflandırması Tablo 2'de gösterilmiştir (19,20).

Diyabet klinik olarak 4 alt gruba ayrılır: tip 1, tip 2, spesifik tipler ve gestasyonel diyabet. Tip 1 primer olarak beta hücre destrüksiyonu ve mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir. Tip 2 insulin direnci ve rölatif insülin yetersizliği mevcuttur. Gestasyonel diyabet gebeliğe bağlı bir durum olmakla birlikte spesifik tipler ise sekonder nedene (genetik, altta yatan hastalıklara bağlı, kullanılan ilaçlara bağlı…) bağlı olarak gelişir (19,20).

Tablo 2. Diyabet sınıflaması (19,20)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β-hücre yıkımı vardır)

A. İmmun aracılıklı
B. İdiyopatik

II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)

III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)
Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
- 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5)
- 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
- 9. Kromozom, CEL (MODY8)
- 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
- 11. Kromozom, INS (MODY10)
- 8. Kromozom, BLK (MODY11)
- Mitokondriyal DNA
- 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
- 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
- α -İnterferon
- Nikotinik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Statinler
- Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
- Anti insülin-reseptör antikorları
- "Stiff-man" sendromu
- Diğerleri

G. 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
- Diğerleri

H. İnfeksiyonlar
- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus
- Koksaki B
- Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF-1α: Hepatosit nükleer faktör-1α; **MODY1-11**: Gençlerde görünen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of young**); HNF-4α:** Hepatosit nükleer faktör-4α; **IPF 1**: İnsulin promoter faktör 1; **HNF-1β:** Hepatosit nükleer faktör-1β; **Neuro D1**: Nörojenik diferansiyasyon 1; **BLK**: B lenfosit spesifik kinaz; **DNA**: Deoksiribonükleik asit; **HİV**: İnsan immünyetmezlik virüsü; **DIDMOAD** sendromu: Diabetes insipidus, diabtes mellitus, optik atrofi ,sağırlık (deafness**)**; **KLF11**: Kruppel like factor11; **CELL**: Carboxyl ester lipase; **PAX4**: Paired box4; **ABBC8**: ATP binding cassette8; **KCNJ11**: Potassium inwardly-rectifying channel J11; **İns**: insulin

Diyabet Tanı Kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3. Diyabet tanı kriterleri (19)

	Aşikar DM	**İzole IFG**	**İzole İGT**	**IFG+IGT**	**Yüksek DM Riski**
APG (≥8 st açlıkla)	≥126 mg/dl	100 – 125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75gr glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140 – 199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1C	≥%6.5	-	-	-	%5.7 – 6.4

IFG: impared fasting glucose (bozulmuş açlık glukozu)**; IGT**: impared glucose tolerance (bozulmuş glukoz toleransı); **APG**: açlık plazma glukozu**; PG**: plazma glukozu

Bu verilere göre diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konabilir.

1.Poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik semptomların varlığında rastgele plazmadan alınmış glukoz değerinin 200 mg/dl veya üzerinde olması,

2. Sekiz saat açlık sonrası plazma glukoz düzeyinin iki ayrı ölçümde 126 mg/dl ve üzerindeki açlık plazma glukoz değerleri saptanması,

3. Usülüne uygun yapılan oral glukoz tolerans testinde 2. saatte ölçülen plazma gukozunun 200 mg/dl ve üzerinde gelmesi,

4. Ortalama son üç ayın glisemik değerlerini yasıtan hemoglobin A1c nin %6.5 ve üzerinde olması (19).

Bu klinik kategorilere ek olarak, normal glukoz homeostazisi ile kesin diyabet arasındaki metabolik durumları tanımlamak için prediyabetin iki formu (bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu) tanımlanmıştır. Hem bozulmuş açlık glukozu (IFG) hem de bozulmuş glukoz toleransı (IGT) hallerinde ileride DM gelişme ihtimali önemli ölçüde artmıştır ve bu iki durum hastalığın doğal seyrinin bir parçasıdırlar (19).

Tedavi

Tedavide eğitim, yaşam tarzı değişikliği (fiziksel aktivite), tıbbi beslenme tedavisi (TBT) nin yanısıra oral ve parenteral antidiyabetik ilaçlar ve insülin'den yararlanılmaktadır. Tedavide kısa dönemdeki amaç optimal metabolik kontrol ve hastanın kendini iyi hissetmesinin sağlanması olup uzun dönemde ise diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesi amaçlanır. Tedavide kullanılan yöntem ve ajanlar aşağıda sıralanmıştır (21).

1. Eğitim
2. Tıbbi beslenme tedavisi (TBT)
3. Yaşam tarzı değişikliği
4. Medikal tedavi
    - Oral antidiyabetikler
        - İnsülin sekretagoglar: sülfonilüre ve sülfonilüre olmayan
        - İnsülin duyarlaştırıcılar (sensitizer): biguanidler ve tiazolidindionlar
        - Alfa glikozidaz inhibitörleri
    - İnsulinomimetikler
        - Amilin analogları
        - İnkretin bazlı ilaçlar: inkretinomimetikler (glukagon like peptide 1 ve glukoz bağımlı inhibitör peptid analogları), inkretin arttırıcılar (dipeptidil peptidaz inhibitörleri)
    - Sodyum glukoz kotranspoter 2 (SGLT2) inhibitörleri
    - İnsülin

TİP 2 DİYABET

Dünya genelinde Diyabetiklerin %91'ini Tip 2 diyabetik hastalar oluşturmaktadır (3). Tip 2 diyabetin etiyolojisinde insülin direnci ve insülin sekresyonunda anormallik en önemli hazırlayıcı faktörlerdir. Bu bağlamda, insülin sekresyonunda bozulma, periferik insülin direnci ve aşırı hepatik glukoz üretimi Tip 2 DM gelişiminde önemli rol alırlar. Tip 2 diyabetiklerde obezite, özellikle viseral veya santral (bel-kalça oranı ile gösterilen) oldukça yaygındır. Hastalığın erken dönemlerinde, insülin direncine rağmen glukoz toleransı normal kalabilir, çünkü pankreatik beta hücreleri insülin çıkışını arttırarak kan glukozunu kompanse eder. Ancak ilerleyen süreçte bazı bireyler pankreatik hiperinsulinemik durumu sürdüremezler. Sonrasında postprandiyal glukoz düzeyinde yükselme ile karakterize bozulmuş glukoz toleransı gelişir.

İnsülin sekresyonunda daha da azalma ve hepatik glukoz üretiminde artış açlık hiperglisemisi ile birlikte aşikar diyabete yol açar. En sonunda beta hücre yetersizliği ortaya çıkar (22).

DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI

Akut Komplikasyonlar :

1. Diyabetik ketoasidoz (DKA),
2. Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD),
3. Hipoglisemi,
4. Laktik asidoz,

Kronik Komplikasyonlar:

1. Vasküler komplikasyonlar**:**
    - **a.** Makroanjiopatik
        - ✓ serebrovasküler olay,
        - ✓ koroner kalp hastalığı,
        - ✓ diyabetik ayak.
    - **b.** Mikroanjiopatik
        - ✓ diyabetik nöropati,
        - ✓ diyabetik retinopati,
        - ✓ diyabetik nefropati;
2. Non-vasküler komplikasyonlar**:**
    - **a.** Gastroparezis,
    - **b.** seksüel disfonksiyon,
    - **c.** cilt bulguları.

Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

Diyabetik ketoasidoz ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği iken HHD'da ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenez olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Halbuki, HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeteri olduğundan, keton cisimleri oluşumu gerçekleşemez. Tablo 4'te DKA ve HHD'de tanı kriterleri ve sıvı-elektrolit değişiklikleri kıyaslamalı olarak verilmiştir (23).

Tablo 4. Diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemik durumun özellikleri (23)

Parametre	DKA			HHD
	Hafif	Orta	Ciddi	
Plazma glukoz (mg/dl)	>250	>250	>250	>600
Arteriyel pH	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00	>7.30
Serum bikarbonat (mEq/l)	15-18	10-15	<10	>15
İdrar ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum osmolalitesi (mOsm/kg)	Değişken	Değişken	Değişken	>320
Anyon açığı (mmol/l)	>10	>12	>12	<12
Mental durum	Uyanık	Uyanık/uykulu	Stupor / koma	Stupor / koma
Defisit değerleri				
Toplam su (L)	6			9
Su (ml/kg)	100			100-200
Na^+ (mEq/kg)	7-10			5-13
Cl^- (mEq/kg)	3-5			5-15
K^+ (mEq/kg)	3-5			4-6
PO4 (mmol/kg)	5-7			3-7
Mg^{++} (mEq/kg)	1-2			1-2
Ca^{++} (mEq/kg)	1-2			1-2

DKA: Diyabetik ketoasidoz; **HHD**: Hiperosmolar hiperglisemik durum

Hipoglisemi

Diyabette en sık görülen komplikasyondur. Özellikle insülinle tedavi edilen diyabetik hastalarda görülür. Genel olarak hipoglisemi tanısı için " Whipple triadı" (glisemi <50 mg/dl bulunması, düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi) bulunması yeterlidir. Ancak pek çok diyabetli 50 mg/dl altına inmeyen PG düzeyinde de semptom hissetmekte ve tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Bu durum özellikle glisemi kontrolü iyi olmayan, uzun süre hiperglisemik kalmış bireylerde görülür. Amerikan Endokrin Cemiyeti'nin 2009 yılı rehberinde diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırı PG <70 mg/dl olarak kabul edilmiştir (23).

Laktik Asidoz

Laktik asidoz kanda laktat konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı bir asidoz durumudur. Genellikle altta ciddi hastalığı bulunanlarda görülen ve dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Laktik asit birikimi laktat yapımı ile kullanımı arasındaki dengenin bozulduğuna işaret eder. Laboratuar olarak tanısı kanda laktat düzeyinin >5 mmoL/l ve pH değerinin < 7.30 olarak

bulunması ile konulur. Biguanid kullanan diyabetiklerde laktik asidoz nadir görülen bir komplikasyondur (<0.003/1000 hasta yılı). Genelde metforminin (biguanid) kontraendike olduğu durumların kullanılmış olması durumunda görülür (23).

Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, retinal mikrovasküler sistemdeki; retinal non-perfüzyon alanları, artmış vasküler permeabilite ve retinal damarların patolojik proliferasyonuna neden olan progresif patolojik değişikliklerdir. Klinik olarak non-proliferatif (hafif, orta, ciddi) ve proliferatif retinnopati olarak ayrılır. Ayrıca evrelerin herhangi birisinde olabilen makulaya vasküler sızıntıdan kaynaklanan tip 2 diyabetiklerde daha sıklıkla izlenen maküler ödem tablosu da mevcuttur. Retinopati ile ilişkili en erken patolojik değişiklikler, hafif non-proliferatif diyabetik retinopati olarak adlandırılır. Tip 1 diyabette, bu değişikliklerin çıkması genelde tanıdan sonra 5 yıldan daha fazla süre almaz. İlk bulguları, sıklıkla kapiller okluzyon alanların olduğu bölgelerde olan mikroanevrizmalardır. Takibinde artmış vasküler permeabilite nedeniyle retinal nokta hemorajileri "sert" eksudalar oluşur. Yumuşak eksuda veya pamuk ipliği noktaları olarak bilinen sinirtabakası enfarktları beyaz veya gri, yuvarlak şekiller olarak görülür. Orta ciddi retinopatide venöz kalibrasyonda değişiklikler, boncuklaşma, artmış kapiller dilatasyon ve permeabilite, ciddi retinopatide ise progresif kapiller kaybı ve iskemi ile birlikte geniş hemoraji, eksudaların ve mikroanevrizmaların bulunmasıdır. Beş yılda orta %30 ciddi %60 proliferatif retinopatiye ilerler. Proliferatif diyabetik retinopati retinal iç yüz tabakasında veya optik noktada yeni kan damarları ve fibroz doku oluşumundan vitroz cisimciğin invazyonuna retinal yırtılmalara veya kanamaya kadar olan spektrumu içerir (24).

Diyabetik Nöropati

Uzun süreli hastalığı olan tip 1 ve tip 2 diyabetiklerin yaklaşık olarak %50'sinde gelişir. Polinöropati, mononöropati ve/veya otonom nöropati olarak ortaya çıkabilir. DM'un diğer komplikasyonları gibi nöropati gelişmesi de diyabet süresi ve glisemik kontrol ile ilişkilidir. İlave risk faktörleri vücut kitle indeksi artışı ve sigara kullanımıdır. Kardiyovasküler hastalık varlığı, yüksek trigliserid düzeylerinin varlığı ve hipertansiyon da diyabetik periferik nöropati gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Möropati gelişim sürecinde hem miyelinli hemde miyelinli olmayan sinir lifleri kaybolur. Tanı konmadan diğer muhtemel etyolojiler dışlanmalıdır (22). Tip 1 diyabetiklerde tanıdan yaklaşık beş yıl sonra, tip 2 diyabetiklerde isetanıdan itibaren başlamak süretiyle hastaların her yıl diyabetik nöropati varlığının araştırılması önerilmektedir.

Nöropati taraması fizik muayene yanında 10-g bası yapan monofilament ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır (25).

DİYABETİK NEFROPATİ

Genel Bilgiler

Diyabetik Nefropati diyabetin vasküler, mikroanjiopatik komplikasyonudur. İlk kez 1936 da Kimmelsteil ve Wilson tarafından tanımlanmıştır (26). Bu klinik sendrom persistan albuminüri, hipertansiyon, renal yetmezliğe ilerleyen progresif glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalması, kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış ile karakterizedir (27). Genel olarak 10 yıllık diyabet süresi sonunda gelişirse de, tip 1 diyabetiklerde hastalığın başlangıcından en az 5 yıl sonra gelişir, tip 2 diyabetiklerde ise diyabet tanısının konulduğu anda DNP varlığıda saptanabilir (10).

Epidemiyolojik Özellikler

Diyabetin yaygınlığı arttıkça, ne yazık ki DNP'nin yaygınlığı da giderek artmaktadır. Bölgeden bölgeye değişmekle birlikte 2006 yılında Parving ve ark. (28) gerçekleştirdiği kohort araştırmasında (33 ülke verileri ile) 32208 tip 2 diyabetik hastadaki mikroalbuminüri oranı %39, makroalbuminüri oranı %10 ve eGFR<60ml/dk olanların oranı %22 olarak saptanmıştır. Albuminüri Asyalı ve Latin Amerikalılarda en yüksek saptanırken, Kafkaslarda en düşük saptanmış (28). Hindistan popülasyonunda yapılan CURES (The Chennai Urban Rural Epidemiology study) çalışmasında tip 2 diyabetlilerde mikroalbuminürik DNP %26.9, makroalbuminürik DNP %2.2 saptanmıştır (29). 2009 yılında ülkemizde gerçekleştirilen CREDIT (Chronic renal disease in Turkey) çalışmasında kronik böbrek hastalığı prevalansı %15.7 olarak saptanmış olup Diyabeti olmayan bireylerin %12.9'unda KBH saptanmış olmasına karşın diyabetik bireylerdeki KBH yaygınlığı % 32.4 olarak ($p<0.001$) belirlenmiştir (9). DNP, Dünyada ve ülkemizde SDBH'nın başta gelen nedenidir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu 2015 verilerine göre SDBH nedeni ile hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda birinici sıradaki etyolojik faktör %41.1 ile yine DM (7). Diyabet ile ilişkili mortalite ve morbiditenin de önemli nedenidir (7,8).

Tanı

Diyabetik bir bireyde diyabet dışı bir nedene bağlanmayan kalıcı albuminüri varlığı ile DNP gelişmiş olduğu düşünülebilir. Süreç içinde mikroalbuminüri (gizli DNP evresi) düzeyindeki atılım makroalbuminüriye (Açık DNP evresi) ilerler ve GFR hızı giderek azalır, GFR < 15 ml/dk 1.73 m^2 olan bireylerde evre V kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişir ve renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı ortaya çıkar. Bir diğer mikrovasküler komplikasyon olan diyabetik retinopatinin bulunması albuminürisi gelişmiş diyabetiklerde DNP tanısını destekler. Göz dibi bulgusu olmayan hastalarda kesin tanı böbrek biyopsi preparatlarında diyabetik lezyonların gösterilmesi ile konulabilir. Albuminüri dereceleri Tablo 5'te, KBH evreleri Tablo 6'da gösterilmiştir (10,30).

Tablo 5. Albuminüri düzeyine göre tanımlama (30)

Kategori	Anlık idrar albümin/kreatinin oranı (mg/gr)	24 saatlik idrar albümini (mg/gün)	Süreli idrar albümini (µg/dk)
Normoalbuminüri	<30	<30	<20
Mikroalbuminuri	30-300	30-300	20-200
Makroalbuminüri	>300	>300	>200

Tablo 6. Glomerüler Filtrasyon Hızı değerlerine göre kronik böbrek hastalığı evreleri (30)

Evre	Tanım	GFR (ml/min/1.73m^2)
1	Normal veya artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede azalmış GFR	30-59
4	Ağır derecede azalmış GFR	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Risk Faktörleri

Diyabetik nefropati gelişiminde birden fazla faktörün etkisi olduğu gösterilmiştir. Glukoz ve metaboltlerinin toksik etkisi, hemodinamik faktörler ve genetik faktörler DNP gelişiminde etkiye sahip üç ana faktördür. Bu kapsamda uzun diyabet süresi, kötü glisemik

kontrol, ileri hasta yaşı, kötü kan basıncı kontrolü, dislipidemi varlığı, sigara kullanım alışkanlığının varlığı, artmış vücut kitle indeksi, ve erkek cinsiyet ile genetik açıdan yatkın (etnik köken, aile öyküsü, saptanabilmiş genetik değişiklikler) olma durumunun DNP gelişimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (31-36). Diyabetik nefropati açısından risk faktörleri Tablo 7'de kısaca özetlenmiştir (kaynak 37'den değiştirilerek alınmıştır).

Tablo 7. Diyabetik nefropati risk faktörleri (37)

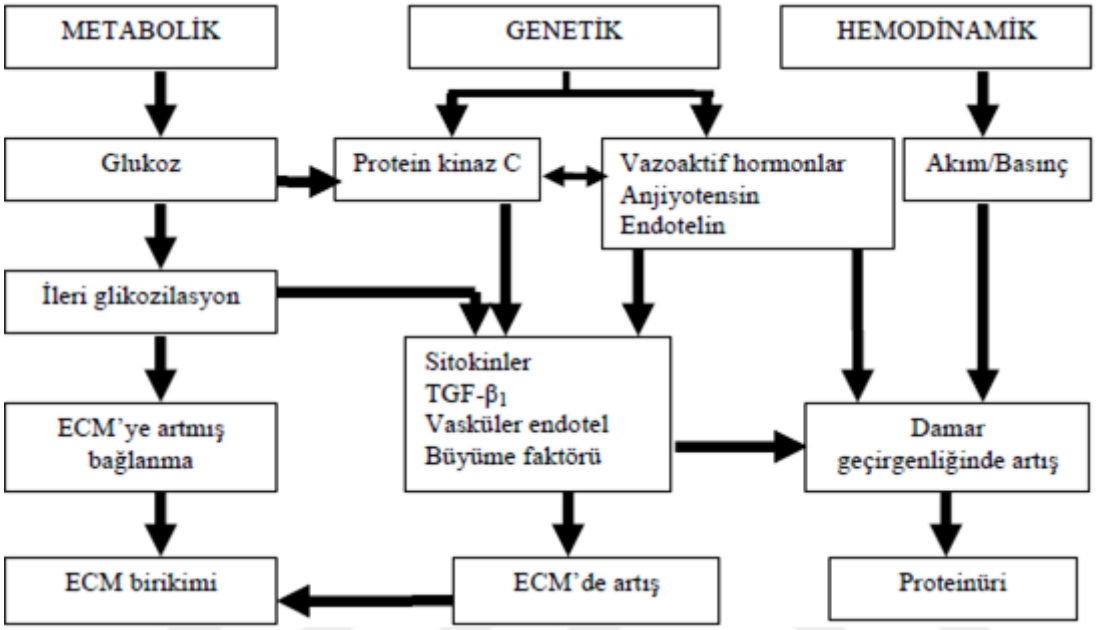
• Albuminüri derecesi
• Genetik Elverişlik ▪ Etnik köken ▪ ACE geni (D alleli (38, 39)) ▪ Aile öyküsü
• Uzun diyabet süresi
• Kötü Glisemik kontrol
• Kötü Kan basıncı kontrolü
• Dislipidemi varlığı
• Sigara Kullanımı varlığı
• Diyetteki protein miktarının artışı

ACE: Angiotensin converting enzyme (Anjiotensin dönüştürücü enzim)

Patogenez

Diyabetik nefropati patogenezinde multiple faktör rol oynar: glukozun direk toksik etkileri, polyol yolu aktivasyonu, protein, lipid, lipoprotein, aminoasitlerin glikasyonu ve ileri glikasyon ürünlerinin oluşumu, oksidatif stres, çeşitli büyüme faktörlerinin artmış aktivitesi ve renin- anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS). DNP gelişimi için hiperglisemi gerekli olsa da yeterli değildir; bazı hastalarda kötü glisemik kontrol olmasına rağmen nefropati gelişmez. Bu anlamda proteinüri varlığıda DNP gelişimini kolaylaştıran önemli bir faktörsür. Proteinüri – tübüler yoğun proteine maruziyet, vazoaktif ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını indükler, mononükleer hücre infiltrasyonu ve renal hasara neden olabilir. Diyabetik Nefropati gelişiminde hipertansiyon da kritik öneme sahiptir. Glomerüler kapillerlere geçen basınç, destek hücrelerine mekanik stres yapar ve kollajen gibi matriks üretimini stimüle eder. Hem hiperglisemi hem de mekanik stres önemli bir intrasellüler medyatör olan protein kinaz C

(PKC) aracılığıyla sitokinler ve büyüme faktörlerini (örneğin transforming growth factor-β - TGF-β) ve vascular endothelial growth factor (VEGF)] stimule ederek hücre içi sinyal yollarını aktive ederler (40). Metabolik, hemodinamik ve genetik faktörlerin bibirleriyle etkileşimi Şekil 1'de gösterilmiştir (kaynak 41'den değiştirilerek alınmıştır).



ECM: extra cellular matrix; **TGF-β1**: Transforming Growth Factor β1

Şekil 1. Diyabetik nefropati patogenez (41)

Hiperglisemi

Sıkı kan şekeri kontrolünün diyabetin kronik komplikasyonları üzerine etkisi ile ilgili iki büyük çok merkezli çalışmada The Diabetes Control and Complications Trial and Follow up Study (DCCT) ve United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), iyi kan şekeri kontrolünün böbrek hastalığının ilerlemesini ve yavaşlattığı gösterilmiştir (31,42). İyi glisemik kontroliün DNP gelişimine etkisi ile ilgili önemli bir gözlemde diyabetik lezyonları olan böbreğin diyabeti olmayan alıcıya transplantasyonu sonrası diyabetik lezyonların gerilediğinin gösterilmiş olmasıdır (43).

Hipergliseminin Direkt Etkisi

Hiperglisemi gerek endotel gerekse epitel hücrelerinde (podositler) fibrotik bir sitokin olan TGF-β yapımını uyarır. DNP gelişiminin ilk bulgularından olan ekstraselüler matriks artışı ve bazal membran kalınlaşmasına katkıda bulunur. Hipergliseminin yan etkilerinin bir çoğu da vasküler fonksiyonlar ve damar geçirgenliği üzerine etkilere sahip olan, serin-treonin kinaz

ailesinin bir üyesi olan PKC aktivasyonuna bağlanmaktadır. Özellikle membrana bağlı PKC'nin II izoformunun aktif formu patogenezde önemlidir. Deneysel modellerde PKC'nin bu izoformunun antagonistleri ile glomerüler hipertrofi, proteinüri ve TGF-β aşırı ekspresyonu geriletilmiştir (44). Ayrıca hiperglisemi ile yapımı artan serbest oksijen radikallerinin bu metabolik yolların aktivasyonu ve karşılıklı etkileşiminde rolü olduğu gösterilmiştir (45).

Polyol Yolu Aktivasyonu

Hiperglisemide glukoz intraselüler alanda aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile sorbitole dönüşmektedir. Aşırı sorbitol glomerül ve tübül hücrelerinde miyoinositolü ve Na-K ATPaz aktivitesini azaltarak osmotik regülasyonu bozar ve hücre ödemine neden olur. Artmış sorbitol früktoz oluşumu da arttırır. Fruktoz da doku hasarının artmasına neden olur. Fruktoz artışının yanısıra Sorbitol NADPH'ın tüketimini de arttırır, böylece glutatyon azalmasına bağlı antioksidan etkisi zayıflar, Reaktif Oksijen Ürünleri (ROS) artışı ile doku hipoksisi ve vasküler hasar belirginleşir (46).

Nonenzimatik Glikozillenme ve İleri Glikasyon Ürünleri (AGE)

Enzim aracılığı olmayan glikozillenme ve ileri glikozilasyon ürünleri, aminoasit, lipid ve lipoproteinlerin kendiliğinden indirgenmesiyle oluşur. Maillard reaksiyonu olarak bilinen bu tepkimenin ilk basamağında oluşan Schiff bazlar, moleküler yeniden düzenlenme sonucu Amadori cisimlerine dönüşür. HbA1c bunun bir örneğidir (47). Sonraki aşama, geri dönüşümsüz AGE'lerin oluşmasıdır (48). AGE nin oluşumu, diyabetiklerde, nomal populasyona göre en az iki kat artmıştır (49). Yapılan çalışmalarda artmış AGE düzeyinin (serum ve skleroze glomerullerde) diyabetik nefropatinin gelişmesi ve klinik seyri le bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda da glikozile albuminin diyabetik olmayan hayvanlara uzun süre uygulanması durumunda, diyabetik nefropatidekine benzer şekilde, kollajen, laminin ve TGF-β1 gen aktivasyonuyla ilişkili glomeruler değişikliklere ve idrarda protein atılımına yol açtığı gösterilmiştir (50). AGE'lerin DNP'deki moleküler mekanizmaları tam aydınlatılmamış olmakla birlikte, yapılan çalışmalarla edinilen bilgilere göre:

- AGE'ler kollajen ve diğer matriks proteinlerine etkileşerek, damar geçirgenliğini arttırır ve bölgeye mononükleer hücre migrasyonuna neden olurlar (51,52)
- Ekstraselüler matriks proteinlerinin yapımını, büyüme faktörleri ve inflamatuar sitokinlerin genetik transkripsiyon indüksiyonu ile hücre proliferasyonunu arttırırlar (51,52)

- Nitrik Oksit (NO) yapımını azaltırlar böylece endotel disfonksiyonuna neden olup ateroskleroz sürecinde rol alır (53,54)
- AGE 'ler endotel, mezangial, damar düz kas hücreleri ve makrofajlar üzerinde bulunan özel reseptörlerine bağlanarak lipid peroksidasyona yol açarlar. Lipid peroksidasyon artışı, vasküler permeabilite artışına, bölgeye inflamatuvar hücre göçüne (55,56), oksidatif strese duyarlı NF-kB, TGF-β1 gen aktivasyonuna neden olurlar (57,58).

Deneysel çalışmalarda, AGE üretiminin inhibe edildiği (aminoguanidin ile) veya proteinlere bağlanmasının engellendiği (phenacylthiazolium ile) durumlarda, diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonların ve renal hasarın önemli ölçüde azaldığı izlenmiştir (59, 60).

Protein Kinaz C Aktivasyonu

Protein kinaz C, sitokinler ve hormonların uyarımında rol alan intrasellüler sinyal iletim sisteminde görevli kinaz ailesine ait bir enzimdir. Hiperglisemi varlığında PKC aktive olarak glomerülde fibronektin, tip IV kollajen, TGF β1 sentezini arttırır (61). TGF β1 sentezinin artması mezangial hücrelerde ekstrasellüler matriks üretimini arttırır ve bu da glomerüloskleroz oluşumuna neden olur (62,63). Ayrıca, PKC aktivasyonu ile podositlerde permeabilite artırıcı faktör olan VEGF sentezi de artarak glomerüler vasküler permeabilite artar (64).

Hemodinamik Faktörler

Diyabetik nefropati sıklıkla glomerül içi basınca da yansıyan sistemik hipertansiyon ile birliktedir. Deneysel çalışmalarda diyabette sistemik hipertansiyon olmaksızın glomerül içi basıncın artabildiği gösterilmiştir. Bu durum, diyabetiklerde afferent (getirici) arteriyolün, efferen (götürücü) arteriyole kıyasla göreceli dilatasyon artışının varlığı ile ilişkili gelişir. Çeşitli vazoaktif ajanın bu renal hemodinamik anormalliklerin gelişiminde rol aldıkları kabul edilmektedir. Anjiotensin 2 (AT2) 'nin görevleri arasında afferent ve efferent arteriyoler tonüsün sağlanması, mezengial kontraksiyon, proksimal tübülüste solüt transportu yer almaktadır. Diyabetik böbrekte renin anjiotensin sisteminin çeşitli öğelerinin aktivasyonunun arttığı bilinmektedir. Ayrıca, diyabetik böbrek AT2'ye karşı artmış duyarlılığa sahiptir. Diyabeti olan hipertansiflerin ve DNP'si olan olguların tedavisinde RAAS blokerlerinin tercih edilmesinin bu bulguya dayanmaktadır. AT2'nin, renal sitokin üretimini, makrofajlar gibi enflamatuvar hücreler üzerine kemotaktik etkileri gibi hemodinamik olmayan etkilerinin de böbrek hastalığı gelişiminde etkili olduğu saptanmıştır. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEi) Anjiotensin inhibitörleri ve AT2 T1 reseptör blokerleri sistemik kan

basıncını düşürücü etkilerinin yanısıra, glomerül basıncı düşürücü hemodinamik etkileri ve AT2'nin peliotrofik etkilerini de bloke etmeleri nedeniyle diyabetik hipertansif ve DNP'si olan bireylerde tercih edilirler (65,66).

Oksidatif Stress

Reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu hücre hasarı ile antioksidan savunma sisteminin arasındaki dengenin bozulmasının, diyabet ve komplikasyonlarının oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (67). Hiperglisemi ile artan ROS hücre zarı lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı meydana getirirler (68). Glukoza benzer şekilde artmış yağ asitleri de, mezangial ve endotelyal hücrelerde NADPH oksidazı aktive ederek oksijen radikallerinin üretimini artırmaktadır. Hiperlipidemi ile okside LDL'nin artışı da ROS yapımını uyararak ateroskleroz oluşumunu hızlandırmaktadır (69). Lipid peroksidasyonu ile oluşan prostaglandinler, renal vazokonstriksiyon ve nefronda olumsuz hemodinamik değişikliklere yol açmaktadır (70).

Genetik Yatkınlık

Diyabetik hastaların ne kadar kötü tedavi edilirse edilsinler, bir kısmında diyabetik nefropati görülmemesi genetik faktörlerin katkısı olabileceğini düşündürmektedir. Diyabetik nefropatide genetiğin rolü olduğu bilinmekle birlikte hangi genler ile ilişkili olduğu net olarak bilinmemektedir. Tip 2 diyabet tanılı Pima yerlilerinde yapılan bir çalışmada proteinürisi olmayan ebeveynlerin diyabetli çocuklarında %14.3 nefropati saptanırken, bir ebeveyni albüminürik olan çocukların %22.9'unda, iki ebeveyn albüminürik ise %45.9 unda DNP geliştiği görülmüştür. Yine bu çalışmada, normal kreatinin değerlerine sahip ebeveynlerin çocuklarında kreatinin artışı gelişen birey oranı %1.5 iken ebeveynlerden birinde yüksek kreatinin değeri olan ailenin çocuklarında yüksek kreatinin görülme oranı %11.7 olarak saptanmıştır (32). Her iki diyabet tipinde de DNP'nin ailesel kümelenme gösterdiği ortaya konmuştur. Tip 1 diyabetik olan kardeşlerden birinde proteinüri varsa diğer kardeşte proteinüri gelişme riski yüksek bulunmuştur(27,71). Patogeneze yönelik daha çok çalışılan ancak çelişkili sonuçlar bulunan anjiotensin dönüştürücü enzim ve AT2 gen bölgelerinin polimorfizmleridir (72-75). Onların dışında enflamatuvar sitokinlerin (interlökinler, TNF); ekstraselüler matrix komponentlerinin (kollajen tip4 alfa 1, lamininler, matrix metalloproteinaz 9); endotel fonksiyonu ve oksidatif stersi etkileyen faktörlerin (nitrik oksit sentaz 3, katalaz, superoksit dismutaz 2); glukoz ve lipid metabolizmasında etkili (adiponektin, apolipoprotein E, Aldoz

Reduktaz, glukoz transporter 1, peroksizom proliferatör akt,ve reseptör gama 2) ve diğer faktörlerin (büyüme faktörleri, matriks mettaloproteinaz ve dipeptidazlar, transkripsiyon faktörleri…) belirli genetik varyantları diyabetik nefropati ile ilişkilendirilmiştir (12).

Sitokinler ve Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörlerinin diyabetik nefropati gelişiminde merkezi rol oynadıkları öne sürülmektedir (76). TGF-β1 direkt ve indirekt etkileri ile birçok fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Erken evrelerde glomerüler hipertrofiye, geç evrede ise mezengiyal matriks birikimine neden olur (77). VEGF, anjiogenezi uyaran ve vasküler permeabiliteyi arttıran güçlü bir sitokindir. VEGF artışı ile hiperfiltrasyon, proteinüri ve glomerüler hipertrofi ilişkili bulunmuştur (78). İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-18 (IL-18), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin serum ve üriner düzeylerinin artmasının DNP gelişiminde rolü olabiliceği dolayısı ile bu molekülleri kodlayan genlerin polimorfizmlerinin DNP gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündüren bulgular vardır (13-16,18,79-81)

Diyabetik Nefropati'nin Klinik Evreleri

Evre 1 (hiperfiltrasyon evresi): Genelde iki yıl süren bu evrede, kan şekeri yükseldiği andan itibaren hemodinamik etkilenme ile glomerüle gelen kan artmış ve intrarenal RAAS aktivasyonu etkisi ile effernt arterioler vazokonstriksiyon gelişmiştir. Sonuçta, glomerül içi basıncı artmış, hiperfiltrasyon gelişmiş, buna bağlı olarak GFR normal değerinin %30-40'ı oranında artmıştır. Bu evrede glomerülde hiçbir yapısal bozukluk gözlenmez (41,82-85)

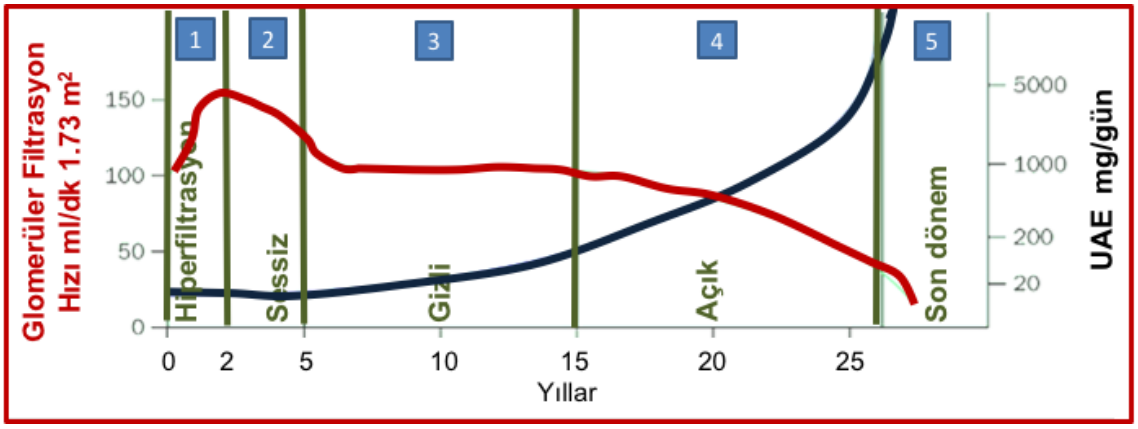
Evre 2 (sessiz evre): Genellikle ilk beş yılda gelişir. Glomerül içi basınç artışına yol açan hemodinamik değişiklikler sürmekle birlikte glomerüler bazal membran (GBM)'da kalınlaşma ile mezangial hücreler ve matrikste artış başlamıştır. Bu nedenle, GFR ilk evreye göre azalmakla beraber normalin üzerinde veya normal değerlerdedir. Kalıcı bir albümin atılım artışı yoktur (41,82-85).

Evre 3 (gizli diyabetik nefropati evresi): Çoğunlukla DM başladıktan 5-15 yıl sonra gelişir. Hiperfiltrasyona yol açan hemodinamik faktörlerin varlığına rağmen bazal membran ve mezanjial alanda filtrasyona engel olan yapısal bozukluklar nedeni ile GFR normal değere veya normalin alt sınırına gerilemiştir. Yapısal bozukluklar nedeni ile albümin kaybı başlamıştır. Bu

evredeki kalıcı ve hafif albümin artışı mikroalbuminüri olarak adlandırılır. Mikroalbuminüri durumu günlük idrarla albümin atılımının (UAE) 30-300 mg/gün seviyesinde olması veya süreli toplanan idrarda albümin atılımının 20-200 µg/dk mikroalbüminüri olarak tanımlanır. Kalıcı mikroalbuminüri varlığı nedeni ile gizli diyabetik nefropati evresi mikroalbuminüri evresi olarakta isimlendirilebilir. Bu evrede, GFR yılda yaklaşık 1.1 ml/dk azalır. Düzenli tedavi uygulanmayan sürekli mikroalbüminürisi olan tip 1 DM'li hastaların %80'i 10-15 yıl içerisinde klinik veya açık albüminüri olarak adlandırılan aşamaya ilerler. Tip 1 DM'li hastalarda farklı olarak Tip 2 DM'li hastalarının çoğu tanı konduğunda gizli DNP evresine ulaşmış durumdadır (41,82-85).

Evre 4 (açık diyabetik nefropati evresi): Genellikle 15-25 yılda gelişir. Glomerüldeki yapısal hasar oldukça ileri düzeye erişmiştir. Artık makroalbuminüri-proteinüri varlığı söz konusudur. Günlük UAE ≥300 mg/gün veya süreli albümin atılımı ≥200 µg/dk düzeyindedir. Bu nedenle, açık DNP evresi makroalbuminüri evresi olarakta isimlendirilebilir. İdrardaki albümin atılımı yılda %10- 20 oranında artış gösterir. GFR, normal değerin altındadır ve yıllar içerisinde kişiden kişiye değişmekle birlikte 2-20 ml/dk/yıl hızıyla azalır. Hastaların hemen tümü bu evrede hipertansiftir (sekonder hipertansiyon) ve hipertansiyon varlığı prognozu kötüleştirir. Tip 2 DNP'li bireylerde ise çoğu kez DM gelişiminden de önce hipertansiyon mevcuttur (primer hipertansiyon). Nefron fonksiyonunun bozulması ile sekonder hipertansiyon kompanentide eklenir ve SDBH'na gidiş hızlanır (41,82-85).

Evre 5 (son dönem böbrek hastalığı evresi): Genellikle 25-30 yılda gelişir. Bu evrede klinik ve laboratuvar bulgular herhangi bir nedenle oluşan diğer SDBH ile benzerdir. GFR ileri derecede azalmış ve< 15 ml/dk 1.73m^2 seviyesine gerilemiştir. Bu evrede böbrek yetmezliğine ait semptomlar belirgin hale gelmiştir. Bu evredeki hastalar yaşamlarını sürdürebilmek için RRT'ne (diyaliz veya transplantasyon) ihtiyaç duyarlar (41,82-85). Şekil 2'de Diyabetik Nefropatinin seyri gösterilmiştir. Kaynak 83'ten değiştirilerek alınmıştır.



Şekil 2. Diyabetik Nefropatinin doğal seyri, UAE: Üriner albümin ekskresyonu (83)

Diyabetik Nefropati Taraması

a. Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez yapılmalıdır,
b. Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez eGFR ve idrar albumin/kreatinin oranı belirlenerek DNP varlığı araştırılmalıdır.
c. Mikroalbuminüri gelişen hastalarda diyabetik nefropatinin progresyonunu izlemek için idrar albumin/kreatinin oranı daha sık ölçülmelidir.

Mikroalbuminüriye veya GFR düşüklüğüne sebep olabilecek geçici sorunlar (kontrolsüz HT, üriner infeksiyon, hipovolemi vb.) varsa, bu sorunlar düzeltilene kadar nefropati tarama testleri yapılmamalıdır (25).

Diyabetik Nefropati Tedavi

Erken dönem tedavisi:

Glisemik kontrol: Diyabetin erken dönemlerinde mikroalbüminüri gelişmeden önce iyi glisemik kontrol çok önemlidir. The Diabetes Control and Complications Trial and Follow up Study (DCCT) çalışma sonuçları tip 1 diyabetlilerde ortalama 6,5 yıl takipte, sıkı kontrolün tedavinin mikroalbüminüriyi %39, makroalbüminüriyi %54 azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde tip 2 diyabetlilerde yapılan ve 9 yıllık takibi olan United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında, sıkı glisemik kontrolün mikroalbüminüriyi %24, makroalbüminüriyi %33 azalttığı belirlenmiştir (24,31,42).

Hipertansiyon tedavisi: Diyabet tedavisinde ideal bir antihipertansif ilacın metabolik açıdan karbonhidrat metabolizmasına zarar vermemesi (insülin sekresyonu, etkisini, karaciğer

glikoz üretimini değiştirmemesi ve kontr-regüler hormon davranışlarını değiştirmemesi), hipoglisemiye neden olmayıp, hipoglisemi semptomlarını maskelememesi, dislipidemiyi arttırmaması, ortostatik hipotansiyona neden olmaması, koroner veya periferik vasküler hastalığı alevlendirmemesi gerekmektedir (63). Normoalbuminürik, normotansif, normal eGFR'li hastalarda DNP'nin primer korumasında antihipertansif ajan olarak RAAS blokerleri (ACEi veya ARB) önerilmemektedir (10). Normoalbuminürik veya albuminürisi gelişmiş olan hastalarda kan basıncı sürekli >140/90 mmHg ise ilaç tedavisine başlanmalı ve tedavi hedefi sistolik KB 130–139 mmHg ve diyastolik KB 80-89 mmHg olmalıdır. Ancak hastanın yaşı, eşlik eden diyabetik komplikasyonlar, kardiyovasküler hastalık, diyaliz durumu göz önünde bulundurularak tedavinin bireyselleştirilmesi gerektiği unutulmamalıdır (10, 86, 87). ACE inhibitörleri sistemik kan basıncı regülasyonu yanı sıra glomerül içi basıncı azaltıcı etkisi nedeniyle de diyabetik nefropati üzerinde olumlu etkileri bildirilmiştir. HOPE çalışmasında (Heart Outcome Evaluation) bir ACE inhibitörü preparatı olan ramiprilin verildiği 55 yaş ve üstündeki hastalar 4.5 yıl izlenmiş ve çalışma plasebo sonuçlarına belirgin üstünlüğü nedeniyle planlanandan altı ay önce sonlandırılmıştır. Bu çalışmada belirgin nefropati gelişmesinin %24 oranında azaltabileceği gösterilmiş ve ramipril'in diyabetiklerde hem vasküler korumada hem de açık nefropati gelişimini önleme açısından koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır (88). RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus with Angiotensin II Antagonist Losartan) ve IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) çalışmalarının sonuçları ARB grubu ileçlerında hem nefropatinin progresyonunu azalttıkları, hem de kardiyovasküler mortalite hızlarını da azaltabileceklerini ortaya koymuştur (89,90). RAAS blokerleri ile kan basıncıkontrol altına alınamayn hastalarda başta nondihidropridin grubu olanlar olmak üzere KKB ve diğer antihipertansifler de tedaviye eklenmelidirler (91).

Dislipidemi tedavisi: Nefropatisi olan diyabetik hastaların aterosklerotik komplikasyonlara eğilimli ve sıklıkla yüksek düzeyde aterojenik plazma lipid profiline sahip oldukları iyi bilinmektedir. Bu nedenle böbrek hastalığının ilerlemesine ilişkin öne sürülen etkiden bağımsız olarak, lipid düzeyleri izlenmeli ve hedef düzeylerde tutulmalıdır. Bu amaçla sıkı diyet uygulamaları dışında, statinlerin ve fibratların kullanılması önerilmektedir (37). Diyabette renal fonksiyolar bozulmaya başladığında LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliseridler artarken, HDL-kolesterol azalmaya başlar. Dislipideminin olduğu diyabetik nefropatili vakalarda hedef değerler LDL kolesterol için 100 mg/dl'nin ve trigliserid için 150 mg/dl'nin altı, HDL-kolesterol için ise 45 mg/dl'nin üzeridir (92). Statinlerin diyabetik

nefropati üzerindeki olumlu etkilerinin LDL-kolesterolün oksidasyonunu azaltıcı seviyesinin düşürücü ve endotel disfonksiyonunu iyileştirici mekanizmalar üzerinden olduğu gözlenmiştir (93). Simvastatinin diyabetik hipertansif olmayan hastalara verilmesini takiben 1 yıl sonunda albümin atılımının %25 azalttığının gösterilmesi, nefropati tedavisinin her aşamasında bu ajanların kullanımının önerilmesine yol açmıştır (94).

Geç dönem tedavisi: Klinik nefropati geliştiğinde sıkı glisemik kontrolün nefropati progresyonunun yavaşlatılmasındaki rolü azalır. Bu dönemde de kan basıncının ve glomerüler basıncın azaltılması tedavinin hedefidir. (24). Kidney Disease İmproving Global Outcomes (KDIGO) ve Amerikan Diyabet Derneğinin önerileri 0,8gr/kg protein kısıtlaması şeklindedir ancak hastalar çoğu kez böyle bir diyete uymakta zorlanırlar (10,86). Agresif lipid kontrolü hem renal hem de ekstrarenal komplikasyonların önlenmesi için yararlıdır. SDBH yaklaştıkça tedavi ve takip ilkeleri nondiyabetik üremik hastalardaki gibidir. Diyabetik hastaların diyabetik olmayanlara göre üremiye toleranslarının daha az olduğu bilinmektedir. SDBH geliştiğinde hastanın yaşamda kalması için RRT başlanmalıdır bu kapsamda tedavi alternatifleri hemodiyaliz, periton diyalizi, böbrek ve pankreas ile böbrek eş zamanlı transplantasyonudur (24).

GEN POLİMORFİZMİ

Bir genin toplumda %1 veya daha fazla sıklıkla rastlanan varyasyonlarını tanımlamak için kullanılır. Bu orandan daha az sıklıkla rastlandığında mutasyon olarak adlandırılır. Oluşum mekanizmalarında bir veya daha fazla bazın diziye katılması (insersiyon), diziden eksilmesi (delesyon) veya bir diğeri ile yer değiştirmesi (substitüsyon) rol oynamaktadır. Farklı habitatlarda adaptasyon avantajı sağlayan alellere yönelik baskıdan kaynaklandığı düşünülmektedir. Polimorfizmler farklı düzeylerde izlenebilir. DNA polimorfizmi (nükleotid farklılıkları), kromozom polimorfizmi (kromozom morfolojik değişimler), biyokimyasal polimorfizm (kan grubu değişik formları), fenotipik polimorfizm (birey düzeyinde). Genetik polimorfizmler Mendel kurallarına uygun kalıtılırlar. İnsan genomunda en çok saptanan polimorfizmler tek nükleotidin değişmesi ile meydana gelen tek nükleotid polimorfizmleridir-SNP (single nucleotide polymorphism). SNP'ler genomda yaklaşık her 1000 bazda bir tane olacak sıklıkla bulunur. Genetik polimorfizm, kodlayan veya kodlamayan DNA dizilerinde meydana gelebilir. İntronlarda ve genler arasındaki DNA dizilerinde meydana gelen degisikliklerin genellikle etkisi yoktur, ancak genlerin kodlayan bölgelerindeki (ekzon)

polimorfizmler, protein fonksiyonuna etki edebilir. Promotor bölgede meydana gelen polimorfizmler ise transkripsiyon düzeyinde değişikliğe neden olabilirler (95,96).

İNTERLÖKİN 8 VE DİYABETİK NEFROPATİ

IL-8 bir kemokin yani kemoatraktan proinflamatuar sitokindir. İlk kez 1987'de LPS (lipopolisakarid) ile uyarılmış insan monosit kültüründe farklı bir nötrofil aktive edici sitokin olarak belirlenmiştir (97). İlk başlarda monocyte-derived neutrophil chemotactic factor ve neutrophil-activating peptide-1 diye isimlendirilmiştir. Günümüzde CXCL8 kemokin olarak adlandırılmaktadır. CXC (cysteine x cysteine) kemokin ailesinin bir üyesidir, nötrofillere ve lenfositler karşı kemoatraktandır. Başlıca monosit, makrofaj, fibroblast, keratinosit ve endotel hücrelerinden salgılanır. IL-8 nötrofillerin aktivasyonu, degranülasyonu sağlar ve anjiyogenezde rolü vardır. IL-8'in endotel hücrelerinin proliferasyonunu arttırarak yeni kan damarlarının (angjiogenez) oluşumunu uyardığı bilinmektedir (98-101).

IL-8 geni 4q13-q21 kromozomunda lokalizedir ve dört exon, 3 intron ve proksimal promoter bölgeden oluşmaktadır (102). Bu sitokinin transkripsiyon regulasyonu farklı hücre tiplerinde çalışılmıştır. Nuklear faktor-κB (NF–κB) ve aktive protein–1 (AP–1) gibi birçok transkripsiyon faktörünün, sitokinlerin, bakteriyel ve viral ürünlerin IL–8 geninde ekspresyona neden olduğu gösterilmiştir (103-105). 2000'lerde bulunan IL-8 in -251 promoter gen bölgesindeki tek nükleotid polimorfizminin, bu kemokinin üretiminin veya protein ekspresyonunun arttırdığını in-vivo ve in-vitro ortaya koymuştur (106,107).

İnterlökin 8'in DNP gelişimindeki olası rolünü düşündüren bulgular saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada hipergliseminin direkt etkisi ile üriner IL-8 düzeyinin daha nefropatinin erken evrelerinde yüksek saptandığı izlenmiştir (108). Öte yandan, artmış albüminürinin proksimal tübül hücrelerinde IL-8 ekspersyonunu in-vitro ve in-vivo olarak arttırdığı gösterilmiştir (109). IL-8 serum ve idrar düzeyinin GFR ile negatif doğrusal ilişkili, vücut kitle indeksi ile ise pozitif doğrusal ilişkili olduğu gösterilmiştir (110). Tip 1 DM olgularında IL-8 düzeylerinin HbA1C artışı ile doğru orantılı olarak yükseldiği ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 düzeylerinin azalması ile doğrusal ilişki gösterdiği saptanmıştır (111). Ahluvalia ve ark. (112), IL-8 -rs4073-251T<A AA polimorfizminin Kuzey Hindistan'da yaşayan tip 2 DM olgularında DNP gelişimini kolaylaştırdığını ancak Güney Hindistan'da yaşan bireylerde ise IL-8 rs4073-251T>A polimorfizmi DNP gelişim riski arasında bir ilişki olmadığını saptamışlardır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

"Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde Takip Edilen tip 2 Diyabetli Hastalarda İnterlökin 8 -251A/T Polimorfizminin Nefropati Gelişimine Etkisinin Araştırılması" başlıklı çalışmamız Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 13.01.2016 tarihinde 01/08 alınmış karar ile tez çalışmamız onaylandı (Ek1).

Gözlemsel, kesitsel ve vaka-kontrol çalışmamızda Ocak 2016 - Ekim 2016 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye, Nefroloji ve Endokrinoloji polikliniklerinde Diyabetes Mellitus tip 2 tanısı ile takip edilen hastalar (n=138) ile aynı yaş ve cins özellikleri gösteren sağlıklı bireylerden (n=138) bilgi toplama ve kan alma işlemi gerçekleştirildi. Hastalara ve sağlıklılara ait verilerin bilimsel amaçlı ve çalışmalarda değerlendirilebilmesi ve kullanılması açısından hastalardan ve kontrollerden bilgilendirilmiş yazılı ve imzalı onamları alındı (Ek 2).

"Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde Takip Edilen Tip 2 Diyabetli Hastalarda İnterlökin-8 -251A/T Polimorfizminin Nefropati Gelişimine Etkisinin Araştırılması" başlıklı tezimiz Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2016/04 sayılı toplantıda 2016-50 nolu proje numarasıyla desteklendi (Ek 3).

ÇALIŞMA GRUPLARI

Kontrol Grubu

Çalışmaya katılmayı kabul etmiş Diyabetes Mellitus tip 2'si olmayan akut hastalığı ve bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan, yaş aralığı 18-83 yıl; SKB değerleri 90-140 mm Hg, DKB değerleri 60-82 mm Hg arasında değişen 64'ü (%47) kadın, 74'ü (%54) erkek toplam 138 bireyden oluşturuldu. Bu gruptaki olguların 49'u (%35.5) aktif sigara içicisiydi.

Diyabetes Mellitus Tip 2 Grubu

Çalışmaya katılmayı kabul etmiş, en az bir yıldan bu yana merkezimizde izlenen, Diyabetes Mellitus tip 2'si olan akut hastalığı ve DM tip 2 ve primer hipertansiyon dışında bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan, yaş aralığı 31-83 yıl; SKB değerleri 90-170 mm Hg, DKB değerleri 50-90 mm Hg, bilinen DM tip 2 süreleri 12-480 ay arasında değişen; 80'i (% 58) kadın, 58'i (%42) erkek toplam 138 bireyden oluşturuldu. Bu gruptaki olguların 97'si (%70.3) primer hipertansiyon hastasıydı ve 25'i (%18.1) aktif sigara içicisiydi. Olguların 64'ünde (%46.4) diyabetik retinopati, 61'inde (%44.2) hipertansif retinopati saptandı. Diyabetik hastalardan oluşan bu gruptaki olguların 73'ü (%52.9) insülin, 96'sı (%69.6) metformin, 60'ı (%43.5) oral anti-diyabetik ajan kullanıyordu. Olguların 45'i (%32.6) anjiotensin tip 1 reseptör blokeri, 39'u (%28.3) anjiotensin II dönüştürücü enzim inhibitörü, biri (%0.1) aldakton olmak üzere toplam 84'ü (%60.9) renin anjiotensin aldosteron sistem (RAAS) blokeri; 29'u (%21) dihidropridin, 3'ü (%2.2) nondihidropridin olmak üzere toplam 32'si (%23.2) kalsiyum kanal blokeri (KKB); 15'i (%10.9) nitrik oksit (NO) arttıran, 28'i (%20.3) NO azaltan olmak üzere toplam 43'ü (%31.1) beta bloker (BB); 43'ü (%31.2) diüretik; yedisi (%5.1) alfa 1 reseptör blokeri; 49'u (%35.5) asetil salisilik asit; 37'si (%26.8) statin; üçü (%2.2) anti-trigliserid ajan kullanıyordu.

Diyabetik hastalar günlük idrarla albümin atılımları (UAE) ve göz dibi bulguları dikkate alınarak DNP gelişmemiş ve gelişmiş olanlar şeklinde iki grubta değerlendirildiler (30,82-85).

Diyabetik Nefropati Gelişmemiş Olan Hastalar (UAE< 30 mg/gün)

Çalışmaya katılmayı kabul etmiş, en az bir yıldan bu yana merkezimizde izlenen, DM tip 2'si olan akut hastalığı ve primer hipertansiyon dışında bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan, yaş aralığı 31-83 yıl; bilinen DM tip 2 süreleri 12-456 ay arasında değişen; % 61.1'i

kadın olan toplam 108 bireyden oluştu. Bu gruptaki hastaların % 31.5'inde diyabetik retinopati saptandı, hastaların %16.7'ü aktif sigara içicisiydi.

Diyabetik Nefropati Gelişmiş Olan Hastalar (UAE ≥ 30 mg/gün)

Çalışmaya katılmayı kabul etmiş, en az bir yıldan bu yana merkezimizde izlenen, DM tip 2'si, diyabetik retinopatisi ve UAE ≥ 30 mg/gün olan, akut hastalığı ve primer hipertansiyon dışında bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan, yaş aralığı 39-81 yıl; bilinen DM tip 2 süreleri 36-480 ay arasında değişen; % 53'ü kadın olan toplam 30 bireyden oluştu. Bu hastaların %23.3'ü aktif sigara içicisiydi.

Diyabetik nefropati gelişmiş olan hastalar günlük idrarla albümin atılımları (UAE) dikkate alınarak gizli ve açık DNP evresindeki hastalar olarak iki grubta değerlendirildiler.

1. Gizli diyabetik nefropati grubu (UAE ≥30 - < 300 mg/gün):

Çalışmaya katılmayı kabul etmiş, en az bir yıldan bu yana merkezimizde izlenen, Diyabetes Mellitus tip 2'si olan akut hastalığı ve primer hipertansiyon dışında bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan, yaş aralığı 39-81 yıl; bilinen DM tip 2 süreleri 36-420 ay arasında değişen; % 60 kadın olan toplam 15 bireyden oluştu. Bu gruptaki olguların %33.3'ü aktif sigara içicisiydi.

2. Açık diyabetik nefropati grubu (UAE ≥ 300 mg/gün):

Çalışmaya katılmayı kabul etmiş, en az bir yıldan bu yana merkezimizde izlenen, Diyabetes Mellitus tip 2'si olan akut hastalığı ve primer hipertansiyon dışında bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan, yaş aralığı 46-76 yıl; bilinen DM tip 2 süreleri 36-480 ay arasında değişen; % 33.3'ü kadın olan toplam 15 bireyden oluştu. Bu gruptaki olguların %33.3'ü aktif sigara içicisiydi.

Tüm bu gruplamaların dışında diyabet olan tüm hastalar DNP gelişmiş olup/olmamasına bakılmaksızın IL-8 rs4073-251T>A loküsünde A aleli taşıyan ve taşımayanlar olarak iki gruba ayrılarak da değerlendirildiler:

1. IL-8 rs4073-251T>A loküsünde A Aleli taşımayanlar:

Çalışmaya katılmayı kabul etmiş, en az bir yıldan bu yana merkezimizde izlenen, Diyabetes Mellitus tip 2'si olan akut hastalığı ve primer hipertansiyon dışında bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan, yaş aralığı 31-83 yıl; bilinen DM tip 2 süreleri 12-480 ay arasında değişen; % 57.7'si kadın olan toplam 130 bireyden oluştu. Bu gruptaki olguların %45.4'üde diyabetik retinopati saptandı, %18.5'i aktif sigara içicisiydi.

2. IL-8 rs4073-251T>A loküsünde A Aleli taşıyanlar:

Çalışmaya katılmayı kabul etmiş, en az bir yıldan bu yana merkezimizde izlenen, Diyabetes Mellitus tip 2'si olan akut hastalığı ve primer hipertansiyon dışında bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan, yaş aralığı 41-78 yıl; bilinen DM tip 2 süreleri 72-456 ay arasında değişen; % 62.5'u kadın olan toplam sekiz bireyden oluştu. Bu gruptaki olguların %62.5'inde diyabetik retinopati saptandı, %12.5'i aktif sigara içicisiydi.

ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmanın yapılacağı gün, 12 saatlik açlığı takip eden sabah çağrılan hastaların ayakkabısız olarak boy ve ağırlıkları ölçülerek kaydedildi. Kilogram olarak ağırlık, metre cinsinden boy ölçümünün karesine bölünerek VKİ hesaplandı. Kan basıncı ölçümü, Dünya Sağlık Örgütü ölçüm verilerine uygun olarak, kalibrasyonu yapılmış, manşon genişliği ve balon çapı hasta için uygun aneroid sfingomanometre ile yapıldı (113). En az yarım saatten buyana sigara, çay, kahve tüketimi olmayan hastaya kan basıncı ölçümü hakkında bilgi verildikten ve beş dakikalık istirahat süresi geçtikten sonra, oturur pozisyonda, ön kol kalp hizasında, kol hafif fleksiyonda ve destekli olarak ölçüm yapıldı. Manşon radial nabzın kaybolmasından sonra 30 mmHg daha şişirilerek, her saniye 2 mmHg olacak şekilde manşon basıncı azaltıldı. Steteskopla ilk duyulan ses (birinci Korotkof sesi) sistolik kan basıncı (SKB), seslerin kaybolduğu an (beşinci Korotkof sesi) diyastolik kan basıncı (DKB) olarak alındı. Her iki koldan, beşer dakika arayla son iki ölçüm farkı 5 mmHg altına inene kadar kan basıncı ölçümleri yapıldı. Daha yüksek kan basıncı olan kolun son iki ölçümünün aritmetik ortalamaları kaydedildi.

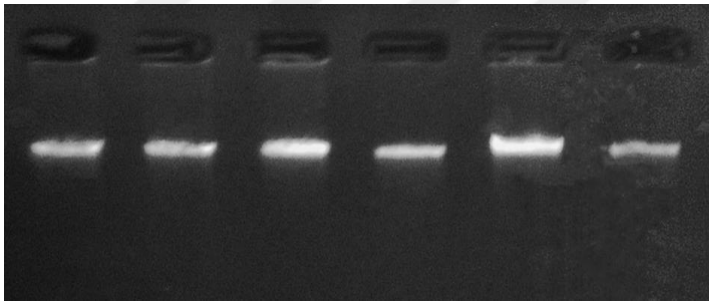
Ayrıntılı anamnez incelemesi ile tüm olguların sigara kullanımı ve süreleri, diyabetik olguların bilinen DM tip 2 ve hipertansiyon süreleri kaydedildi. Hasta grubunda olguların insülin, metformin, oral anti-diyabetik, ARB, ACEi, aldosteron antagonisti (sprinolakton), dihidropridin ve nondihidropridin gurubu KKB; nitrik oksit (NO) artıran/azaltan BB; diüretik; alfa 1 reseptör blokeri, asetil salisilik asit, statin, anti-trigliserid ajan kullanıp kullanmadıkları sorgulanarak kaydedildi. Biyokimyasal tetkiklerinin değerlendirilmesinde hastaların, dosyalarından/poliklinik kartlarından/bilgisayar kayıtlarından son bir ay içinde bakılan değerlerinden yararlanıldı. Açlık kan şekeri, üre, kreatinin (sKr), ürik asit (UA), trigliserit (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-K), düşük dansiteli lipoprotein (LDL-K), total kolesterol (TK), total protein (Prot), albümin , sodyum (Na^+), potasyum (K^+), hemoglobin değerleri; trombosit, lökosit, lenfosit, nötrofil sayıları; 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi (KrKL) , 24 saatlik idrarda UAE (üriner albumin ekskresyonu) ve sodyum (UNaE) atılımları kaydedildi.

Hastaların vücut yüzey alanları hesaplanarak endojenik KrKL değerleri 1.73 m2 ye çevrildi. Ayrıca TK/HDL (aterojenisite göstergesi) ve nötrofil/lenfosit oranı hesaplandı.

IL-8 rs4073-251T>A GENETİK POLİMORFİZMİNİN BELİRLENME YÖNTEMİ

Çalışmaya katılmaya gönüllü olan sağlıklı ve diyabetik bireylerden etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA'lı) vakumlu tüplere alınmış kan örnekleri toplandı. Bu örneklerden Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda Invitrogen DNA izolasyon kiti kullanılarak DNA izolasyonları yapılarak IL-8 rs4073-251T>A gen polimorfizmi araştırıldı.

İşlemin yapılış şekli: İnterlökin-8 rs4073-251T>A gen polimorfizmi için EDTA'lı tüplere alınmış rutin kan örneklerinden Invitrogen DNA saflaştırma kiti kullanılarak DNA'lar izole edildi. İzole edilen DNA'ların saflığı ve kalitesine bakıldı. DNA'nın saflığı 260 nm ile 280 nm dalga boylarındaki optik yoğunluk değerleri Nanodrop cihazıyla ölçülerek nanogram/mikrolitre (ng/µl) olarak belirlendi. Daha sonra % 0,8'lik agaroz jel elektroforezinde 110 voltta yürütülerek UV ışık altında gözlendi, Şekil 3 (114).



Şekil 3. Hasta ve kontrol DNA örneklerinin % 0.8 lik agaroz jelde yürütülmesi ve UV. Işık altında görüntülenmesi.

İzole edilen DNA'larla, IL8-251T>A (rs 4073) gen polimorfizmini incelemek üzere polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) uygulandı.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu Koşulu (Toplam hacim 25 µl)

1x PZR Tamponu (Buffer)

1,5 mM $MgCl_2$

1 nmol primer F

1 nmol primer R

0,2 mM dNTP

1,25 ünite Taq DNA polimeraz

……dH_2O

50 nanogram izole edilmiş DNA

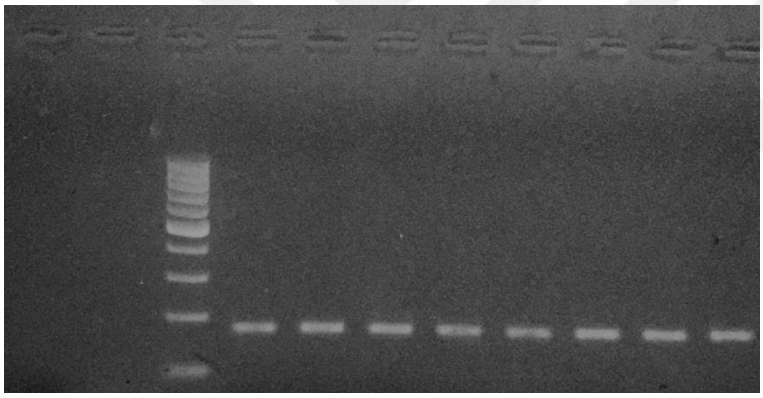
IL-8 -251 A/T (rs 4073) gen polimorfizmi :

F: 5'- CCATCATGATAGCATCTGT-3' ve

R: 5'- CCACAATTTGGTGAATT-3'primerleri kullanılarak çoğaltıldı.

PZR koşulları: Başlangıç için 94°C'de 5 dakika denatürasyondan sonra 35 devir için 94°C'de 30 saniye, 56°C'de 30 saniye, 72°C'de 1 dakika ve sonlanma için 72°C'de 8 dakika olarak belirlendi.

PZR'da çoğaltılan ürünler %2'lik agaroz jellere yüklenip etidyum bromür (EtBr) ile boyanarak elektroforezde 110 voltta yürütülerek UV ışık altında incelendi (Şekil 4).



Şekil 4. IL-8 rs4073-251T>A gen polimorfizmi için hasta ve kontrol PZR ürünlerinin % 2 lik agaroz jelde yürütülmesi ve UV. ışık altında görüntülenmesi

Daha sonra PZR ürünleri IL-8 rs4073-251T>A geninin polimorfizm bölgesine özgü VspI (AseI) restriksiyon enzimi kullanılarak restriksiyon fragment uzunluk polimorfizimi (RFUP) yöntemi ile 37 ºC'de 3 saat inkübasyon yapılarak kesime bırakıldı.

IL 8 -251 A/T Gen Polimorfizmi İçin Restriksiyon Enzim Kesimi Yöntemi:

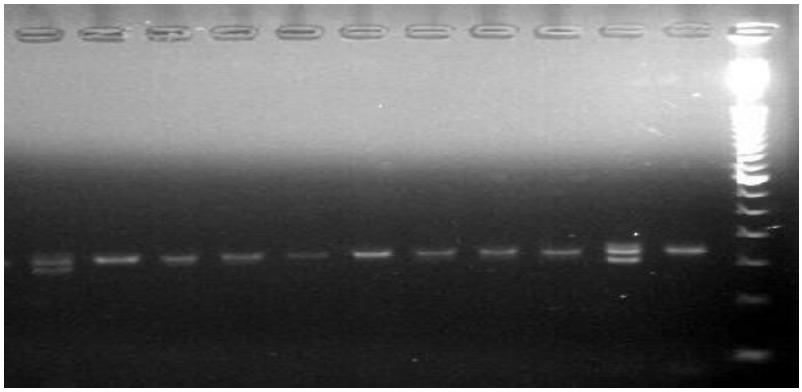
PZR reaksiyon ürünü

dH_2O

10xRed Buffer

5 ünite VspI (AseI) restriksiyon enzimi ile karışım birkaç saniye yavaşça karıştırıldı. 37ºC'de 2 saat bekletildi. %3'lük agaroz jelde 110 voltta yürütüldükten sonra UV ışık altında polimorfizmler saptandı. Kesim sonuçlarına bağlı olarak genotipler tayin edildi. Genotipler A

ve T alellerinin varlığına bağlı olarak AA (153 bç ve 21 bç), AT (174 bç, 153 bç ve 21 bç) ve TT (174 bç) olarak sınıflandırıldı (Şekil 5).



Şekil 5. IL-8 rs4073-251T>A gen polimorfizmi için hasta ve kontrol kesim ürünlerinin % 3'lük agaroz jelde yürütülmesi ve UV. ışık altında görüntülenmesi

BİYOFİZİK AD. LABARATUVARINDA KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER

Agaroz (İnvitrogen)

Borik Asit (Sigma)

DNA Marker seti, 50 bç-100 bç (İnvitrogen)

dNTP (deoksi Nükleotit Tri Fosfat; dATP, dCTP, dGTP, dTTP) (İnvitrogen)

Etanol %100 (Riedel)

EtBr (İnvitrogen)

EDTA (İnvitrogen)

$MgCl_2$ (İnvitrogen)

VspI (AseI) restriksiyon enzimi (İnvitrogen)

Primerler (İnvitrogen)

Proteinaz K (Bio Basic)

Taq DNA polimeraz seti (İnvitrogen)

Trisma (Bio Basic)

BİYOFİZİK AD. LABARATUVARINDA KULLANILAN CİHAZLAR

Agaroz elektroforez tankı (MINICELL PRIMO EC 320, Cleaver Scientific)

Derin dondurucu (BEKO)

Forma-86CULT Freezer (THERMO)

Buzdolabı No-Frost (BEKO)

Güç kaynağı (EC-105, Cleaver Scientific MP-300V)

Manyetik karıştırıcı (Nüve)

Otoklav (Nüve)

Etüv (Haraeus)

Otomatik mikro pipetler (ISOLAB- Thermo Scientific)

pH metre (Hanna)

Terazi (Sartorius)

Thermal Cycler (Boeco TS-100)

Vorteks (VELP Scientifica)

Nanodrop (Allsheng Nano-200)

Santrifüj cihazı (Hettich EBA 21)

Mikrodalga fırın (VESTEL)

PZR cihazları (Techne, Techne TC-3000)

BİYOFİZİK AD. LABARATUVARINDA KULLANILAN ÇÖZELTİLER

10xTris Borik Asit ETDA (TBE) Çözeltisi (1 litre) pH: 7.4

60.5 gr Tris

3.72 gr $Na_2EDTA.2H_2O$

30.85 gr borik asit

Deoksiribonükleik Asit İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler

Proteinaz K: 20 mg/ml

RNAse A

PureLink Genomic Lysis/Binding Buffer

Etanol

Wash Buffer 1

Wash Buffer 2

Elution Buffer

Invitrogen DNA İzolasyon Protokolü

1) 200µl kana 20µl proteinaz K eklendi.

2) Örneğe 20µl RNAse A eklenip vortekslendi, 2 dakika bekletildi.

3) 200µl PureLink Genomic Lysis/Binding Buffer eklendi ve homojen oluncaya kadar vortekslendi.

4) 55^0C'de 10 dakika bekletildi.

5) 200µl etonol eklendi, 5 saniye vortekslendi.

6) Örneği kolona konuldu.

7) 10000 g'de 1 dakika santrifüj edildi.

8) 500µl Wash Buffer 1 eklendi, 10000 g'de 1 dakika santrifüj edildi.

9) 500µl Wash Buffer 2 eklendi, 10000 g'de 3 dakika santrifüj edildi.

10) Kolon steril ependorfa alındı.

11) 200µl Elution Buffer eklendi, 1 dakika oda sıcaklığında bekletildi.

12) 10000 g'de 1 dakika maksimum hızda santrifüj edildikten sonra saf DNA elde edildi

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Sağlıklı kontrol ve hasta grubunun verileri bilgisayar ortamına kaydedildi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nda bulunan SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) adlı program kullanılarak istatiksel değerlendirme yapıldı. Öncelikle, karşılaştırma yapılacak tüm gruplarda ve tüm veriler için Kolmogrov-Smirnov Testi uygulanarak verilerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Sağlıklı kontrol ve diyabetik hasta grubunun IL-8 rs4073-251T>A gen polimorfizmlerinin normal dağılıma uygunluğu Hardy_weinberg testi kullanılarak değerlendirildi. İki ayrı grubun parametrik verileri arasındaki farklılığın araştırılmasında, veriler normal dağılıma uygunsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki ayrı grubun kategorik verileri arasındaki farklılığın ve ailede diyabet veya hipertansiyon öyküsünün diyabetik hastalarda DNP gelişimini belirlemedeki etkisi Ki-kare Testi ile araştırıldı. IL-8 polimorfizmi ile diğer parametrik veriler arasındaki çoklu ilişkilerin incelenmesinde Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. $p<0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İLE DİYABETİK HASTA GRUBUNUN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

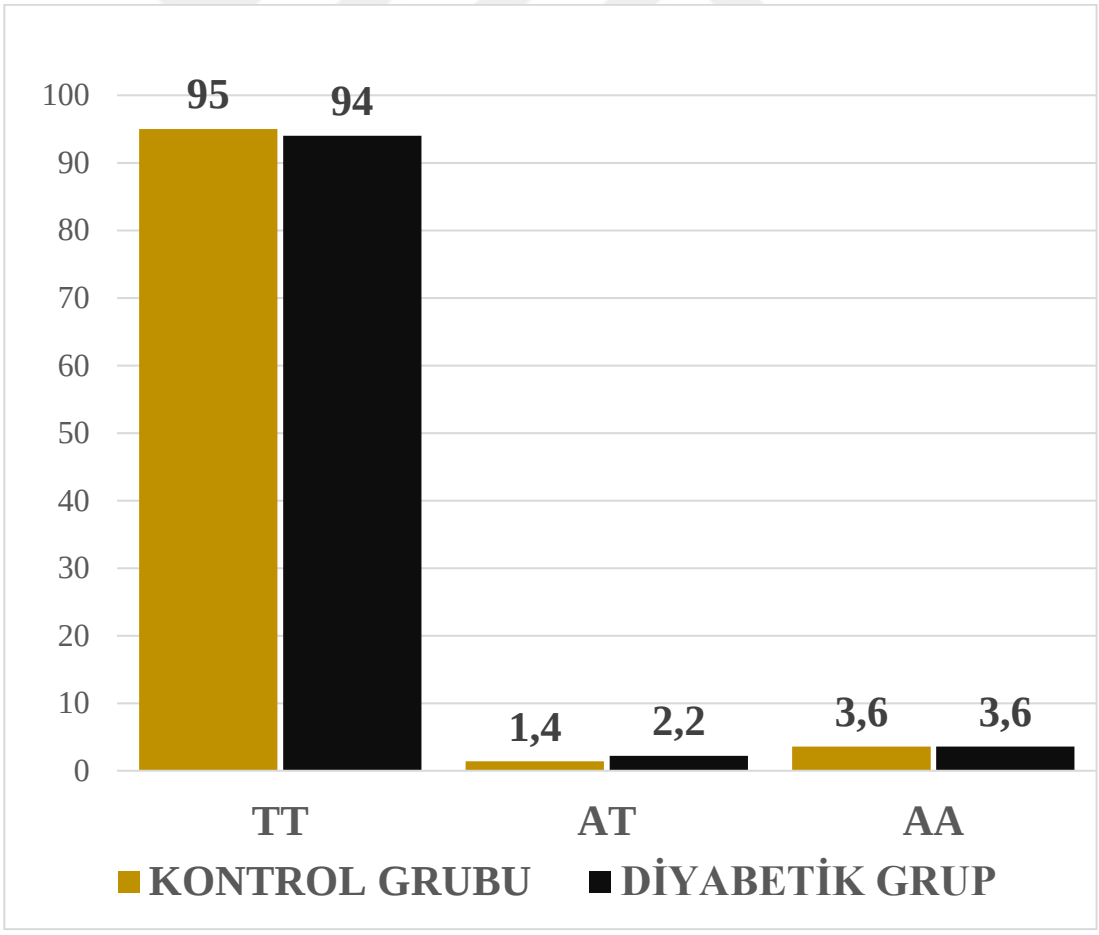
Sağlıklı kontrol grubu ile diyabetik hasta grubunun IL-8 rs4073-251T>A gen polimorfizm sonuçlarının normal dağılıma uygunluğu Hardy-Weinberg testi ile araştırıldı. Sağlıklı kontrol (X^2=32.5, p<0.001) ve diyabetik hasta grubunun (X^2=79.3, p<0.001) alel dağılımı normal dağılımdan farklı bulundu. Demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 8'de verilmiş olup iki grup yaş, cinsiyet ve IL-8 rs4073-251T>A polimorfizm ve alel dağılımları açısından benzer bulundu.

Tablo 8. Kontrol grubu ile Diyabetik Hasta Grubunun Demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=138)	**Diyabetik Hasta Grubu (n=138)**	**p=**
Yaş (yıl)	57±15	59±9	0.087(AD)
Cinsiyet (Kadın, %)	46.4	58	0.054(AD)
IL-8 rs4073-251T>A polimorfizm			
TT (%)	95.0	94.2	0.902(AD)
AT (%)	1.4	2.2	
AA (%)	3.6	3.6	
IL-8 A Aleli varlığı			
A Aleli olmayanlar (%)	94.9	94.2	0.791(AD)
A Aleli olanlar (%)	5.1	5.8	
Ailede diyabet öyküsü (%)	17.4	55.1	<0.001
Ailede hipertansiyon öyküsü (%)	19.6	68.1	<0.001
Sigara kullanımı varlığı (%)	35.5	18.1	0.001

Diyabetik hasta grubundaki olgularda ailede diyabet öyküsü bulunma oranı %55.1, sağlıklı bireylerin ailede diyabet öyküsü bulunma oranı %17.4 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Diyabetik hasta grubundaki olgularda ailede hipertansiyon öyküsü bulunma oranı %68.1, sağlıklı bireylerin ailede hipertansiyon öyküsü bulunma oranı %19.6 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Diyabetik hasta grubundaki olgularda sigara kulanım oranı %18.1, sağlıklı bireylerin sigara kulanım oranı %35.5 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). Sağlıklı kontrol grubu ile Diyabetik hastaların IL-8 rs4073-251T>A polimorfizm dağılımları Şekil 6'da gösterilmiştir.

Sağlıklı ve diyabetik tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde; ailede diyabet öyküsü var olan bireylerde diyabet gelişme riski 5.7 (%95CI 3.3-9.8) kat , ailede hipertansiyon öyküsü bulunan bireylerde diyabet gelişme riski 8.8 (%95CI 5.1-15.3) kat artmış bulundu.

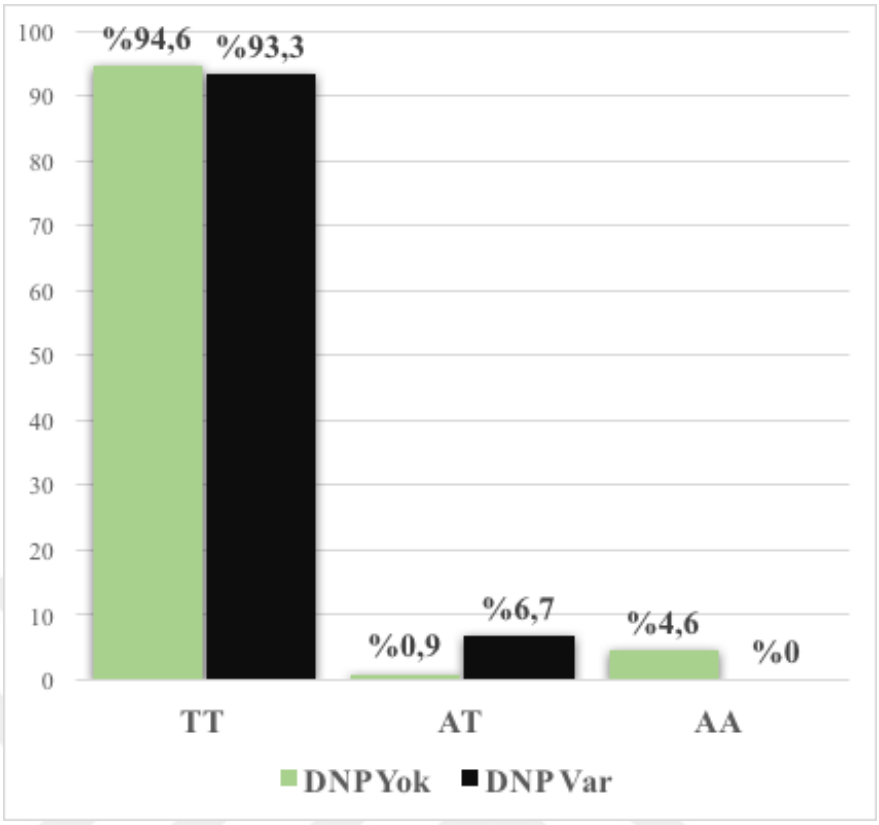


Şekil 6. Sağlıklı Kontrol grubu ve Diyabetik Olan hastaların IL-8 rs4073-251T>A gen polimorfizm dağılım oranları (p=0.902)

DİYABETİK HASTA GRUBUNDA DİYABETİK NEFROPATİSİ OLMAYAN VE OLAN OLGULARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Diyabetik nefropatisi olmayan (DM tip 2 olup UAE <30 mg/gün olanlar) ile olan hasta grubunun (DM tip 2 olup UAE ≥30 mg/gün olanlar) demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 9, 10, 11'de verilmiş olup iki grup yaş, cinsiyet, IL-8 rs4073-251T>A A aleli varlığı oranları, DKB, hipertansiyon varlığı ve süresi, ailede diyabet ve hipertansiyon öyküsü varlığı, hipertansif ve aterosklerotik retinopati varlığı, sigara kullanımı ve sigara kullanım süresi (Tablo 9); RAAS blokeri, ARB, ACEi, Spironolakton, KKB, Dihidropiridin grubu KKB, Nondihidropiridin gurubu KKB, beta bloker, NO azaltan beta bloker, NO arttıran beta bloker, alfa 1 bloker, diüretik, OAD, statin ve asetilsalisilik asit kullanımı oranları (tablo 10); serum sodyum, serum TK, serum LDL-K, hemoglobin, lökosit sayısı, günlük UNAE açısından benzer bulundu (Tablo 11). Diyabetik nefropatisi olan ve olmayan hastaların IL-8 rs4073-251T>A alel dağılımları Şekil 7'de gösterilmiştir.

Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların diyabet süresi 119±81 ay, diyabetik nefropatisi olan hastaların diyabet süresi 186±110 ay olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.002). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların diyabetik retinopati bulunma oranı %31.5, diyabetik nefropatisi olan hastaların diyabetik retinopati bulunma oranı %100 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Grupların ilgili verileri Tablo 9'da gösterilmiştir.



Şekil 7. Diyabetik hasta grubunda Diyabetik Nefropatisi (DNP) olmayan ve olan hastaların IL-8 rs4073-251T>A gen polimorfizm dağılım oranları (p=0.084)

Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların metformin kullanım oranı %75.9, diyabetik nefropatisi olan hastaların metformin kullanım oranı %46.7 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.004). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların insulin kullanım oranı %42.6, diyabetik nefropatisi olan hastaların insulin kullanım oranı %90 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların anti-trigliserid ilaç kullanım oranı %1.9, diyabetik nefropatisi olan hastaların anti-trigliserid ilaç kullanım oranı %3.3 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Grupların ilgili verileri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların AKŞ değeri 145±54 mg/dl, diyabetik nefropatisi olan hastaların AKŞ değeri 165±42 mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.003). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların HbA1c değeri % 7.2±1.6, diyabetik nefropatisi olan hastaların HbA1c değeri % 8.2±2.0 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.005). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum kreatinin değeri 0,86±0,23 mg/dl, diyabetik nefropatisi olan hastaların serum kreatinin değeri 1,5±1,2 mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum üre değeri 34±11 mg/dl, diyabetik

nefropatisi olan hastaların serum üre değeri 53±27 mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum protein değeri 7.1±0.4 gr/dl, diyabetik nefropatisi olan hastaların serum protein değeri 6.7±0.7 gr/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.009). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum albumin değeri 4.4±0.3 gr/dl, diyabetik nefropatisi olan hastaların serum albumin değeri 3.9±0.6 gr/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum kalsiyım değeri 9.4±0.5 mg/dl, diyabetik nefropatisi olan hastaların serum kalsiyum değeri 9.1±0.6 mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.005). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum trigliserid değeri 133±60 mg/dl, diyabetik nefropatisi olan hastaların serum trigliserid değeri 272±408 mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum TK/HDL-K oranı 4.21±0.95, diyabetik nefropatisi olan hastaların TK/HDL-K oranı 5.03±1.47 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum CRP düzeyi 0.52±0.43 mg/dl, diyabetik nefropatisi olan hastaların serum CRP düzeyi 1.0±1.3 mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.024). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum nötrofil sayısı 4.4±1.5 ($x10^3$/uL), diyabetik nefropatisi olan hastaların serum nötrofil sayısı 5.4±1.6 ($x10^3$/uL) olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.002). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum lenfosit sayısı 2.4±0.7 ($x10^3$/uL), diyabetik nefropatisi olan hastaların serum lenfosit sayısı 1.9±0.8 ($x10^3$/uL) olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum nötrofil/lenfosit oranı 1.9±0.9, diyabetik nefropatisi olan hastaların serum nötrofil/lenfosit oranı 3.2±2.1 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.003). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların kreatinin klirensi 82.5±27.7 ml/dk, diyabetik nefropatisi olan hastaların kreatinin klirensi 62.4±38 ml/dk olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.010). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların UAE 12.7±7.7 mg/gün, diyabetik nefropatisi olan hastaların UAE 858±1405 mg/gün olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak alamlı bulundu (p<0.001). Grupların ilgili verileri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tüm bu değerlendirmelerin dışında gruplar arasındaki farklar istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamakla birlikte grupların IL-8 rs4073-251T>A polimorfizm oranları, SKB, serum ürik asit değerleri arasındaki farklar klinik olarak anlamlı bulundu. Bu anlamda Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların IL-8 rs4073-251T>A polimorfizm oranları (TT: %94.4, AT

:%0.9, AA:%4,6) diyabetik nefropatisi olan hastaların IL-8 rs7073-251T>A polimorfizm oranları (TT:%93.3, AT: %6.7, AA:%0) olarak (p=0.084); diyabetik nefropatisi olmayan hastaların SKB değeri ortalaması 125±13 mm Hg, diyabetik nefropatisi olan hastaların SKB değeri ortalaması 130±12 mm Hg olarak (p=0.064); diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum ürik asit değeri 5.3±1.3 mg/dl, diyabetik nefropatisi olan hastaların serum ürik asit değeri 5.9±1.8 mg/dl olarak (p=0.087) bulundu.

DİYABETİK HASTA GRUBUNDA DİYABETİK NEFROPATİSİ OLMAYAN VE GİZLİ DİYABETİK NEFROPATİSİ OLAN OLGULARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Diyabetik nefropatisi olmayan (DM tip 2 olup UAE <30 mg/gün olanlar) ile gizli diyabetik nefropatisi olanların (DM tip 2 olup UAE 30-<300 mg/gün olanlar) demografik, klinik ve laboratuvar verileri tablo 9,10,11'de verilmiş olup iki grup yaş, cinsiyet, IL-8 rs4073-251T>A A aleli varlığı oranları, SKB, DKB, hipertansiyon varlığı ve süresi, ailede diyabet ve hipertansiyon öyküsü varlığı, hipertansif ve aterosklerotik retinopati varlığı, sigara kullanımı ve sigara kullanım süresi (tablo 9); RAAS blokeri, ARB, ACEi, Spironolakton, Nondihidropiridin grubu KKB, beta bloker, NO azaltan beta bloker, NO arttıran beta bloker, alfa 1 bloker, diüretik, metformin, OAD, statin antitrigliserid ilaç kullanımı ve asetilsalisilik asit kullanımı oranları (tablo 10); serum kreatinin, serum protein, serum sodyum, serum ürik asit, serum kalsiyum, serum TK, serum HDL-K, serum LDL-K, hemoglobin, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, kreatinin klirensi, günlük üriner sodyum atılımı (UNAE) açısından benzer bulundu (Tablo 11).

Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların IL-8 rs4073-251T>A gen polimorfizm dağılımları TT:%94.4, AT:%0.9, AA:%4.6, gizli diyabetik nefropatisi olan IL-8rs4073-251A>T gen polimorfizm dağılımları TT:%86.7, AT:%13.3, AA:%0 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.011). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların diyabetik retinopati bulunma oranı %31.5, gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların diyabetik retinopati bulunma oranı %100 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Grupların ilgili verileri Tablo 9' da gösterilmiştir.

Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların KKB kullanım oranı %23.1 iken gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların hiçbiri KKB kullanmıyordu, KKB kullanımı açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların insulin kullanım oranı %42.6, gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların

insulin kullanım oranı %80 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Grupların ilgili verileri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların AKŞ değeri 145±54 mg/dl, gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların AKŞ değeri 167±44 mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.014). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların HbA1c değeri % 7.2±1.6, gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların HbA1c değeri % 9.0±2.4 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.003). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum üre değeri 34±11 mg/dl, gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların serum üre değeri 41±17 mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.035). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum albumin değeri 4.4±0.3 gr/dl, gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların serum albumin değeri 4.1±0.6 gr/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.034). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum TK/HDL oranı 4.21±0.95, gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların TK/HDL oranı 5.15±1.64 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.045). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum CRP düzeyi 0.52±0.43 mg/dl, gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların serum CRP düzeyi 0.98±1.52 mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.040). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların UAE 12.7±7.7 mg/gün, gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların UAE 88±71 mg/gün olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak alamlı bulundu (p<0.001). Grupların ilgili verileri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tüm bu değerlendirmelerin dışında gruplar arasındaki farklar istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamakla birlikte grupların diyabet süresi, ailede diyabet öyküsü, Dihidropiridin KKB kullanımı, serum TG, nötrofil değerleri arasındaki farklar klinik olarak anlamlı bulundu. Bu anlamda Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların diyabet süresi 119±81 ay, gizli diyabetik nefropatisi olan diyabet süresi 160±95 ay olarak (p=0.097); diyabetik nefropatisi olmayan hastaların Dihidropiridin grubu KKB kullanım oranı %21.3, gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların Dihidropiridin grubu KKB kullanım oranı %0 olarak (p=0.071) bulundu; diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum trigliderid değeri 133±60, gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların serum trigliserid değeri 317±572 olarak (p=0.056); diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum nötrofil değeri 4.4±1.5, gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların nötrofil değeri 5.1±1.5 olarak (p=0.093) bulundu;

DİYABETİK HASTA GRUBUNDA DİYABETİK NEFROPATİSİ OLMAYAN VE AÇIK DİYABETİK NEFROPATİSİ OLAN OLGULARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

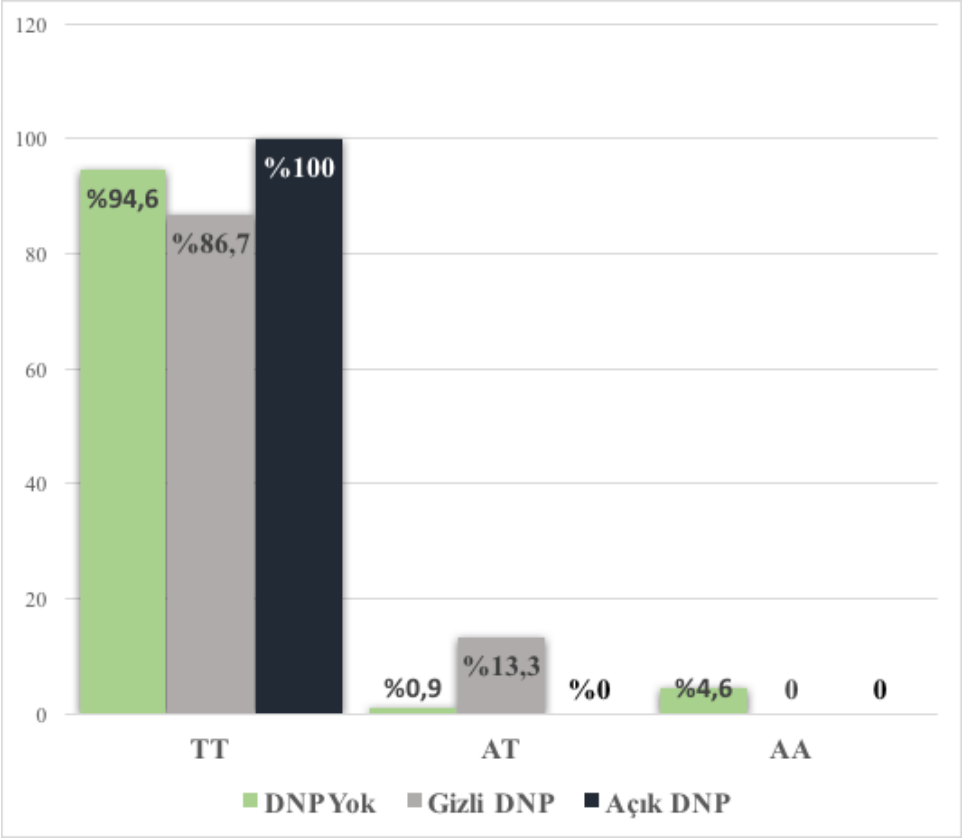
Diyabetik nefropatisi olmayan (DM tip 2 olup UAE <30 mg/gün olanlar) ile açık diyabetik nefropatisi (DM tip 2 olup UAE ≥300 mg/gün olanlar) olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri tablo 9, 10 ve 11' de verilmiş olup iki grup yaş, IL-8 rs4073-251T>A gen polimorfizmi, IL-8 rs4073-251T>A A aleli varlığı oranları, ailede diyabet ve hipertansiyon öyküsü varlığı, hastalarda hipertansiyon süresi, aterosklerotik retinopati varlığı, sigara kullanımı ve kullanım süresi (tablo 9); RAAS blokeri, ARB, ACEi, Spironolakton, Nondihidropiridin grubu KKB, Dihidropiridin grubu KKB, beta bloker, NO azaltan beta bloker, NO arttıran beta bloker, diüretik, statin, antitrigliserid ilaç kullanımı oranları (tablo 10); HbA1c, serum sodyum, serum TK, hemoglobin, serum CRP, lökosit sayısı, üriner sodyum atılımı (UNAE) açısından benzer bulundu (Tablo 11). Diyabetik nefropatisi olmayan, gizli veya açık diyabetik nefropatisi olan olguların IL-8 rs4073-251A>T alel dağılımları Şekil 8'de gösterilmiştir.

Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların diyabet süresi 119±81 ay, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların diyabet süresi 212±120 ay olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.003). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların SKB değeri 125±13 mmHg, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların SKB değeri 133±10 mmHg olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.019). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların DKB değeri 76±7 mmHg, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların DKB değeri 80±4 mmHg olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.036). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların diyabetik retinopati bulunma oranı %31.5, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların diyabetik retinopati bulunma oranı %100 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların hipertansif retinopati bulunma oranı %41.7, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların diyabetik retinopati bulunma oranı %80 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.012). Grupların ilgili verileri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların alfa 1 bloker kullanım oranı %3.7, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların alfa 1 bloker kullanım oranı %20 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.004). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların metformin kullanım oranı %75.9, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların metformin kullanım oranı %26.7 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001).

Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların OAD kullanım oranı %47.2, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların OAD kullanım oranı %13.3 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.027). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların insulin kullanım oranı %42.6, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların insulin kullanım oranı %100 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Grupların ilgili verileri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum kreatinin değeri 0.86±0.23 mg/dl, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların serum kreatinin değeri 2.24±1.45 mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum üre değeri 34±11 mg/dl, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların serum üre değeri 66±30 mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum protein değeri 7.1±0.4 gr/dl, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların serum protein değeri 6.5±0.7 gr/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.013). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum



Şekil 8. Diyabetik Nefropatisi (DNP) olmayan, gizli DNP veya Açık DNP olan diyabetik olguların IL-8 rs4073-251A>T gen polimorfizm dağılım oranları (DNP

olmayanlarla Gizli DNPolanların istatistiksel karşılaştırılmasında p=0.011; DNP olmayan olgularla Gizli DNP olan olguların karşılaştırılmasında p=0.645)

albumin değeri 4.4±0.3 gr/dl, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların serum albumin değeri 3.8±0.6 gr/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.002).diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum ürik asit değeri 5.3±1.3, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların ürik asit değeri 6.2±1.2 olup iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.037). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum kalsiyım değeri 9.4±0.5 mg/dl, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların serum kalsiyum değeri 8.9±0.6 mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum HDL-K değeri 46±11 mg/dl, diyabetik nefropatisi olan hastaların serum HDL-K değeri 38±9 mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.013). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum TG değeri 133±60 mg/dl, diyabetik nefropatisi olan hastaların serum TG değeri 227±117 mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum TK/HDL oranı 4.21±0.95, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların TK/HDL oranı 4.90±1.31 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.013). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum nötrofil sayısı 4.4±1.5 ($x10^3$/uL), açık diyabetik nefropatisi olan hastaların serum nötrofil sayısı 5.7±1.7 ($x10^3$/uL) olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.003). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum lenfosit sayısı 2.4±0.7 ($x10^3$/uL), açık diyabetik nefropatisi olan hastaların serum lenfosit sayısı 1.6±0.4 ($x10^3$/uL) olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların serum nötrofil/lenfosit oranı 1.9±0.9, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların serum nötrofil/lenfosit oranı 3.8±1.9 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.002). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların kreatinin klirensi 82.5±27.7 ml/dk, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların kreatinin klirensi 44.7±29.7 ml/dk olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların UAE 12.7±7.7 mg/gün, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların UAE 1628±1676 mg/gün olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak alamlı bulundu (p<0.001). Grupların ilgili verileri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tüm bu değerlendirmelerin dışında gruplar arasındaki farklar istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamakla birlikte grupların cinsiyet dağılımı, hipertansiyon varlığı, KKB kullanımı,

asetilsalisilik asit kullanımı, AKŞ ve trigliserid değerleri arasındaki farklar klinik olarak anlamlı bulundu. Bu anlamda Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların kadın/erkek oranı %61.1/%38/9, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların kadın erkek oranı %33.3/%66.7 olarak (p=0.053); diyabetik nefropatisi olmayan hastalarda hipertansiyon varlığı %69.4, açık diyabetik nefropatisi olan hastalarda hipertansiyon varlığı %93.3 olarak (p=0.066); diyabetik nefropatisi olmayan hastalarda KKB kullanımı %23.1 olarak, açık diyabetik nefropatisi olan hastalarda KKB kullanımı %46.7 olarak (p=0.064); diyabetik nefropatisi olmayan hastalarda asetilsalisilik asit kullanımı %33.3, açık diyabetik nefropatisi olan hastalarda asetilsalisilik asit kullanımı %60 olarak (p=0.085); diyabetik nefropatisi olmayan hastalarda AKŞ değerleri 145±54 mg/dl, açık diyabetik nefropatisi olan hastalarda 163±41 mg/dl olarak; diyabetik nefropatisi olmayan hastalarda trigliserid değerleri 133±60 mg/dl, açık diyabetik nefropatisi olan hastalarda trigliserid değerleri 227±117 mg/dl olarak (p=0.056) bulundu.

DİYABETİK HASTA GRUBUNDA GİZLİ DİYABETİK NEFROPATİSİ OLAN VE AÇIK DİYABETİK NEFROPATİSİ OLAN OLGULARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Gizli diyabetik nefropatisi (DM tip 2 olup UAE 30-<300 mg/gün olanlar) ile açık diyabetik nefropatisi (DM tip 2 olup UAE ≥300 mg/gün olanlar) olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri tablo 9, 10 ve 11' de verilmiş olup iki grup yaş, cinsiyet, IL8 rs4073-251T>A gen polimorfizmi, IL8 rs4073-251T>A A aleli varlığı oranları, diyabet süresi, diyabetik ve aterosklerotik retinopati varlığı, SKB, DKB, hipertansiyon süresi, ailede hipertansiyon öyküsü varlığı, sigara kullanımı ve kullanım süresi (tablo 9); RAAS blokeri, ARB, ACEi, Spironolakton, Nondihidropiridin grubu KKB, beta bloker, NO azaltan beta bloker, NO arttıran beta bloker, diüretik, OAD, insülin, statin, antitrigliserid ilaç ve asetilsalisilik asit kullanımı oranları (tablo 10); AKŞ, HbA1c, serum albümin, serum sodyum, serum ürik asit, serum kalsiyum, serum TK, serum HDL-K, serum trigliserid, TK/HDl oranı, hemoglobin, CRP, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, UNAE açısından benzer bulundu (Tablo 11).

Gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların hipertansiyon varlığı oranı %53.3, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların hipertansiyon varlığı oranı %93.3 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.035). Gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların hipertansif retinopati varlığı %26.7, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların hipertansif

retinopati varlığı %80 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.010). Grupların ilgili verileri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların KKB kullanım oranı %0, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların KKB kullanım oranı %46.7 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.010). Gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların dihidropiridin grubu KKB kullanım oranı %0, açık diyabetik nefropatisi olan dihidropiridin grubu KKB kullanım oranı %40 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.017). Grupların ilgili verileri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların serum kreatinin değeri 0.93±0.30 mg/dl, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların serum kreatinin değeri 2.24±1.45 mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların serum üre değeri 41±17 mg/dl, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların serum üre değeri 66±30 mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.005). Gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların lenfosit sayısı 2.2±1.0 ($x10^3$/uL), açık diyabetik nefropatisi olan hastaların lenfosit sayısı 1.6±0.4 ($x10^3$/uL)olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.009). Gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların kreatinin klirensi 80.2±37.8 ml/dk, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların kreatinin klirensi 44.7±29.7 ml/dk olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.011). Gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların UAE 88±71 mg/gün, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların UAE 1628±1676 mg/gün olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Grupların ilgili verileri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tüm bu değerlendirmelerin dışında gruplar arasındaki farklar istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamakla birlikte ailede diyabet öyküsü varlığı, metformin, aspirin kullanımı, serum protein, serum ürik asit değerleri arasındaki farklar klinik olarak anlamlı bulundu. Bu anlamda gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların ailede diyabet öyküsü oranı %26.7, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların ailede diyabet öyküsü oranı %66.7 olarak (p=0.067); gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların metformin kullanım oranı %66.7, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların metformin kullanım oranı %26.7 olarak (p=0.067); gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların serum protein değeri 6.9±0.6 gr/dl, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların serum protein değeri 6.5±0.7 gr/dl (p=0.093) olarak;); gizli diyabetik nefropatisi olan hastaların serum LDL-K değeri 119±23 mg/dl, açık diyabetik nefropatisi olan hastaların serum LDL-K değeri 103±50 mg/dl (p=0.081) olarak bulundu.

Tablo 9. Çalışma gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	DNP olmayan hastalar (n=108)	**DNP Grubu (n=30)**	p= (A-B)	**Gizli DNP Grubu (n=15)**	p= (A-C)	**Açık DNP Grubu (n=15)**	p= (A-D)
Çalışma Grubu	**A**	**B**		**C**		**D**	
Yaş (yıl)	60±10	60±9	0.658	58±11	0.571	63±8	0.209
Cinsiyet (Kadın, %)	61.1	46.7	0.227	60.0	1.000	33.3	0.053
IL-8 rs4073-251A>T Polimormizmi							
TT (%)	94.4	93.3	0.084	86.7	**0.011**	100.0	0.645
AT (%)	0.9	6.7		13.3		0.0	
AA (%)	4.6	0.0		0.0		0.0	
IL-8 A Aleli olanlar (%)	5.6	6.7	0.685	13.3	0.252	0.0	1.000
Diyabet süre (ay)	119±81	186±110	**0.002**	160±95	0.097	212±120	**0.003**
Diyabetik retinopati var (%)	31.5	100.0	**<0.001**	100.0	**<0.001**	100.0**	**<0.001**
Ailede diyabet öyküsü olan (%)	53.7	60.0	0.685	46.7	0.814	73.3	0.274
SKB (mmHg)	125±13	130±12	0.064	127±14	0.670	133±10	**0.019**
DKB (mmHg)	76±7	78±7	0.233	75±8	0.749	80±4	**0.036**
Hastada hipertansiyon (%)	69.4	73.3	0.852	53.3	0.245	93.3*	0.066
Hipertansiyon süre (ay)	120±75	144±71	0.126	138±68	0.461	147±75	0.144
Hipertansif retinopati var (%)	41.7	53.3	0.352	26.7	0.406	80.0*	**0.012**
Ailede hipertansiyon öyküsü (%)	64.8	80.0	0.715	73.3	0.237	86.7	0.770
Aterosklerotik retinopati var (%)	6.5	10.0	0.453	13.3	0.302	6.7	1.000
Sigara kullanımı (%)	16.7	23.3	0.568	33.3	0.154	13.3	1.000
Sigara kullanım süresi (ay)	31±19	29±18	0.881	21±16	0.341	43±15	0.316
UAE ≥ 30 mg/g olan (%)	0.0	100.0	**<0.001**	100.0	**<0.001**	100.0	<0.001
UAE 30-<300 mg/gün olan (%)	0.0	50.0	**<0.001**	100.0	**<0.001**	0.0**	<0.001
UAE ≥300 mg/gün olan (%)	0.0	50.0	**<0.001**	0.0	**<0.001**	100.0**	<0.001

DNP: Diyabetik Nefropati; ; **IL8**: İnterlökin 8; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB**: Diyastolik kan basıncı**; UAE**: Üriner albümin ekskresyonu

İstatistiki karşılaştırmalar: Tabloda verilen p değerleri diyabetik nefropatisi olmayan hasta grubuna göre diğer grup verilerinin istatistiki değerlendirmesini tanımlamaktadır. Açık diyabetik nefropatisi olan hastalarla (UAE ≥300 mg/gün) Gizli Diyabetik Nefropati grubu (UAE 30-<300 mg/gün) verilerini karşılaştırmasında *=p<0.05, **=p<0.005.

Tablo 10. Çalışma gruplarının ilaç kullanım oranlarının karşılaştırılması

	DNP olmayan hastalar (n=108)	**DNP Grubu (n=30)**	p= (A-B)	**Gizli DNP Grubu (n=15)**	p= (A-C)	**Açık DNP Grubu (n=15)**	p= (A-D)
Çalışma Grubu	**A**	**B**		**C**		**D**	
RAAS blokeri kullanımı (%)	62.0	56.7	0.748	60.0	0.879	53.3	0.715
ARB kullanımı (%)	34.3	26.7	0.572	20.0	0.381	33.3	1.000
ACEi kullanımı (%)	27.8	30.0	0.992	40.0	0.369	20.0	0.757
Spironolakton kullanımı (%)	0.9	0.0	1.000	0.0	1.000	0.0	1.000
KKB kullanımı (%)	23.1	23.3	0.579	0.0	0.039	46.7*	0.064
Dihidropiridin kullanımı (%)	21.3	20.0	1.000	0.0	0.071	40.0*	0.118
Nondihidropiridin kullanımı (%)	1.9	3.3	0.623	0.0	1.000	6.7	0.325
Beta bloker kullanımı (%)	30.6	33.3	0.771	33.3	0.775	33.3	0.775
NO azaltan Beta bloker kullanımı(%)	20.4	20.0	1.000	20.0	1.000	20.0	1.000
NO artıran Beta bloker kullanımı (%)	10.2	13.3	0.740	13.3	0.659	13.3	0.659
Alfa 1 bloker kullanımı (%)	3.7	10.0	0.174	0.0	1.000	20.0	**0.039**
Diüretik kullanımı (%)	29.6	36.7	0.608	33.3	0.770	40.0	0.551
Metformin kullanımı (%)	75.9	46.7	**0.004**	66.7	0.526	$26.7^{0.067}$	**<0.001**
Oral antidiyabetik kullanımı (%)	47.2	30.0	0.140	46.7	1.000	13.3	**0.027**
İnsülin kullanımı (%)	42.6	90.0	**<0.001**	80.0	**0.015**	100.0	**<0.001**
Statin kullanımı (%)	25.0	33.3	0.497	20.0	1.000	46.7	0.120
Anti-trigliserid kullanımı (%)	1.9	3.3	**<0.001**	0.0	1.000	6.7	0.325
Asetilsalisilik asit kullanımı (%)	33.3	43.3	0.425	26.7	0.772	60.0	0.085

DNP: Diyabetik Nefropati; **RAAS**:Renin Aldosteron Anjiotensin Sistemi; **ARB**: Anjiotensin reseptör blokeri; **ACEi**: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; **KKB**: Kalsiyum kanal blokeri; **NO**: Nitrik oksit**. İstatistiki Karşılaştırmalar:** Tabloda verilen p değerleri diyabetik nefropatisi olmayan hasta grubuna göre diğer grup verilerinin istatistiki değerlendirmesini tanımlamaktadır. Açık diyabetik nefropatisi olan hastalarla (UAE ≥300 mg/gün) Gizli Diyabetik Nefropati grubu (UAE 30-<300 mg/gün) verilerini karşılaştırmasında *=p<0.05, **=p<0.005

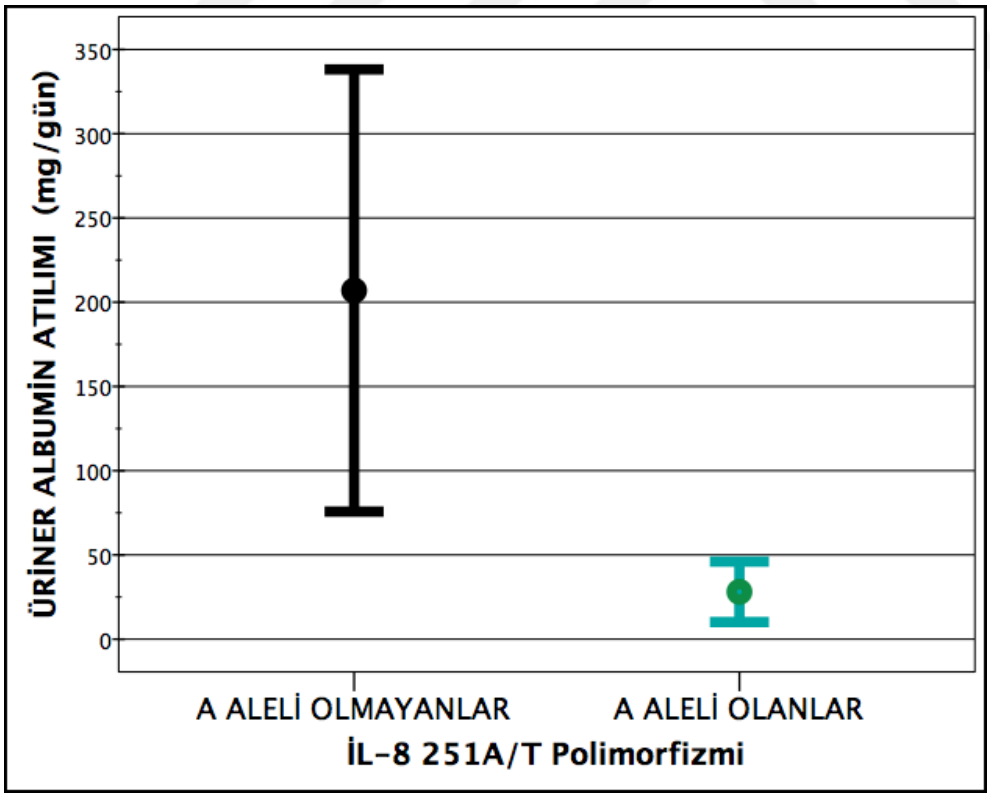
Tablo 11. Çalışma gruplarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	DNP olmayan hastalar (n=108)	**DNP Grubu (n=30)**	p= (A-B)	**Gizli DNP Grubu (n=15)**	p= (A-C)	**Açık DNP Grubu (n=15)**	p= (A-D)
Çalışma Grubu	**A**	**B**		**C**		**D**	
Açlık kan şekeri (mg/dl)	145±54	165±42	**0.003**	167±44	**0.014**	163±41	**0.052**
HbA1c (%)	7.2±1.6	8.2±2.0	**0.005**	9.0±2.4	**0.003**	7.4±1.2	0.247
Serum kreatinin (mg/dl)	0.86±0.23	1.5±1.2	**<0.001**	0.93±0.30	0.531	2.24±1.45**	**<0.001**
Serum üre (mg/dl)	34±11	53±27	**<0.001**	41±17	**0.035**	66±30**	**0.001**
Serum protein (gr/L)	7.1±0.4	6.7±0.7	**0.009**	6.9±0.6	0.137	$6.5\pm0.7^{0.093}$	**0.013**
Serum albümin (gr/L)	4.4±0.3	3.9±0.6	**<0.001**	4.1±0.6	**0.034**	3.8±0.6	**0.002**
Serum sodyum (mEq/L)	139±2	138±3	0.122	138±2	0.319	138±3	0.175
Serum ürik asit (mg/dl)	5.3±1.3	5.9±1.8	0.087	5.6±2.2	0.704	6.2±1.2	**0.037**
Serum kalsiyum (mg/dl)	9.4±0.5	9.1±0.6	**0.005**	9.2±0.5	0.131	8.9±0.6	**<0.001**
Serum TK (mg/dl)	190±43	191±46	0.940	197±46	0.592	185±47	0.673
Serum HDL-K (mg/dl)	46±11	40±13	0.010	41±16	0.140	38±9	**0.013**
Serum LDL-K (mg/dl)	107±27	11±39	0.565	119±23	0.113	$103\pm50^{0.081}$	0.732
Serum Trigliserid (mg/dl)	133±60	272±408	**<0.001**	317±572	0.056	227±117	**<0.001**
TK/HDL-K oranı	4.21±0.95	5.03±1.47	**0.006**	5.15±1.64	**0.045**	4.90±1.31	**0.013**
Hemoglobin (gr/dl)	12.7±1.3	12.2±2.1	0.196	12.4±1.8	0.391	12.1±2.3	0.261
Serum CRP (mg/dl)	0.52±0.43	1.0±1.3	**0.024**	0.98±1.52	**0.040**	1.03±1.26	0.178
Lökosit ($x10^3$/uL)	7.8±1.9	8.3±1.8	0.195	8.3±1.7	0.293	8.3±1.9	0.382
Nötrofil ($x10^3$/uL)	4.4±1.5	5.4±1.6	**0.002**	5.1±1.5	0.093	5.7±1.7	**0.003**
Lenfosit ($x10^3$/uL)	2.4±0.7	1.9±0.8	**0.001**	2.2±1.0	0.296	1.6±0.4*	**<0.001**
Nötrofil/Lenfosit oranı	1.9±0.9	3.2±2.1	**0.003**	2.6±2.2	0.253	3.8±1.9	**0.002**
Kreatinin klirensi (ml/dk)	82.5±27.7	62.4±38.0	**0.010**	80.2±37.8	0.780	44.7±29.7*	**<0.001**
UAE (mg/gün)	12.7±7.7	858±1405	**<0.001**	88±71	**<0.001**	1628±1676**	**<0.001**
UNaE (mEq/gün)	159±72	163±83	0.766	184±99	0.237	144±63	0.453

DNP: Diyabetik Nefropati; **HbA1c**: Hemoglobin A1c; **TK**: Total kolesterol; **HDL-K**:Yüksek yoğunluklu lipoprotein**; ; LDL-K**: düşük yoğunluklu lipoprotein; **CRP**: C Reaktif protein**; UAE**: Üriner albümin atılımı; **UNaE**: Üriner sodyum atılımı. **İstatistiki karşılaştırmalar:** Tabloda verilen p değerleri diyabetik nefropatisi olmayan hasta grubuna göre diğer grup verilerinin istatistiki değerlendirmesini tanımlamaktadır. Açık diyabetik nefropatisi olan hastalarla (UAE ≥300 mg/gün) Gizli Diyabetik Nefropati grubu (UAE 30--<300 mg/gün) verilerinin karşılaştırmasında *=p<0.05, **=p<0.005.

DİYABETİK HASTA GRUBUNDA IL8 rs4073-251T>A A ALELİ TAŞIMAYAN VE TAŞIYAN OLGULARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Diyabetik hasta grubunda IL-8 A Alleli taşımayan (TT olanlar) ve taşıyan (AA ve AT olanlar) hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 12'de verilmiş olup iki grup yaş, cinsiyet, hipertansiyon varlığı ve süresi, hipertansif ve aterosklerotik retinopati varlığı, sigara kullanımı oranı ve kullanım süresi, idrarda mikroalbümin atılım oranları, ailede diyabet ve hipertansiyon öyküsü varlığı, RAAS blokeri, spironolakton, KKB, dihidropiridin ve nondihidropiridin grubu KKB, beta bloker, NO azaltan beta bloker, NO arttıran beta bloker, alfa 1 bloker, diüretik, OAD, insülin, statin, antitrigliserid ajan, asetilsalisilik asit kullanımı, SKB, DKB, AKŞ, HbA1c, serum kreatinin, serum üre, serum protein, serum albümin, serum sodyum, serum potasyum, serum ürik asit, serum kalsiyum, serum magnezyum, serum TK, serum LDL-K, serum HDL-K, serum trigliserid, TK/HDL oranı, hemoglobin, CRP, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, kreatinin klerensi, UAE, UNAE açısından benzer bulundu. IL-8 251 A aleli taşıyan ve taşımayan olguların UAE değerleri Şekil 9'da verilmiştir.



Şekil 9. Diyabetik hasta grubunda IL-8 rs4073-251T>A geni A aleli taşıyan veya taşımayan olguların günlük idrarla albümin atılımları (mg/dl). İki grubun verilerinin istatistiksel karşılaştırmasında p=0.314.

Tablo 12. Diyabetik Hasta Grubunda A aleli taşıyan ve taşımayan olguların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	IL-8 A Aleli olmayan (n=130)	IL-8 A Aleli Olan (n=8)	p=
Yaş (yıl)	60±9	59±12	0.766
Cins (Kadın,%)	57.8	62.5	1.000
Diyabet süre ay	128±85	234±143	**0.025**
IL-8 rs4073-251T>A Polimorfizmi			
TT (%)	100	0	**<0.001**
AT (%)	0	37.5	
AA (%)	0	67.5	
Hastada hipertansiyon (%)	71.5	50.0	0.237
Hipertansiyon süre (ay)	124±74	162±81	0.276
Hipertansif retinopati (%)	44.6	37.5	1.000
Aterosklerotik retinopati (%)	7.7	0.0	1.000
Sigara kullanımı (%)	18.5	12.5	1.000
Sigara kullanım süresi (ay)	30±19	40±	0.462
Mikroalbuminüri olan ≥ 30 mg/g (%)	21.5	25.0	0.685
Mikroalbuminüri olan 30-300 mg/g (%)	10.0	25.0	0.287
Makroalbuminüri olan >300 mg/g (%)	11.5	0.0	0.287
Ailede diyabet öyküsü (%)	53.8	62.5	0.727
Ailede hipertansiyon öyküsü (%)	66.9	87.5	0.436
RAAS Blokeri kullanımı (%)	59.2	87.5	0.149
ARB kullanımı (%)	34.6	0.0	0.053
ACEi kullanımı (%)	24.6	87.5	**0.001**
Spironolakton kullanımı (%)	0.8	0.0	1.000
KKB kullanımı (%)	23.1	25.0	0.901
Dihidropiridin kullanımı (%)	20.8	25.0	0.674
Nondihidropiridin kullanımı (%)	2.3	0.0	1.000
Beta bloker kullanımı (%)	31.5	25.0	0.699
NO azaltan Beta bloker kullanımı (%)	20.0	25.0	0.664
NO artıran Beta bloker kullanımı (%)	11.5	0.0	0.598
Alfa 1 bloker kullanımı (%)	4.6	12.5	0.348
Diüretik kullanımı (%)	31.5	25.0	1.000
Metformin kullanımı (%)	71.5	37.5	0.056
Oral antidiyabetik kullanımı (%)	43.8	37.5	1.000
İnsülin kullanımı (%)	52.3	62.5	0.722
Statin kullanımı (%)	26.9	25.0	1.000
Anti-trigliserid kullanımı (%)	2.3	0.0	1.000
Asetilsalisilik asit kullanımı (%)	36.2	25.0	0.712

IL-8: İnterlökin 8; **RAAS**:Renin Aldosteron Anjiotensin Sistemi; **ARB**: Anjiotensin reseptör blokeri; **ACEi**: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; **KKB**: Kalsiyum kanal blokeri; **NO**: Nitrik oksit;

Tablo 12. (devamı) Diyabetik Hasta Grubunda A aleli taşıyan ve taşımayan olguların Demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	IL-8 A Aleli olmayan (n=130)	IL-8 A Aleli Olan (n=8)	p=
Yaş (yıl)	60±9	59±12	0.766
SKB (mmHg)	126±13	127±14	0.901
DKB (mmHg)	76±7	78±8	0.522
Açlık kan şekeri (mg/dl)	150±53	149±26	0.581
HbA1c (%)	7.4±1.8	6.8±1.2	0.403
Serum kreatinin (mg/dl)	1.03±0.69	0.88±0.24	0.649
Serum üre (mg/dl)	38±18	36±17	0.566
Serum protein (gr/L)	7.1±0.5	6.9±0.2	0.112
Serum albümin (gr/L)	4.3±0.4	4.2±0.4	0.583
Serum sodyum (mmol/L)	138±2	137±2	0.204
Serum potasyum (mmol/L)	4.5±0.4	4.6±0.3	0.656
Serum ürik asit (mg/dl)	5.5±1.4	4.9±1.8	0.252
Serum kalsiyum (mg/dl)	9.4±0.5	9.3±0.4	0.715
Serum magnezyum (mg/dl)	1.8±0.3	1.9±0.2	0.382
Serum TK (mg/dl)	191±44	179±29	0.464
Serum LDL-K (mg/dl)	108±31	107±17	0.935
Serum HDL-K (mg/dl)	45±12	41±8	0.404
Serum Trigliserid (mg/dl)	167±210	116±61	0.152
TK/HDL-K oranı	4.4±1.1	4.4±0.7	0.983
Hemoglobin (gr/dl)	12.6±1.6	12.6±1.1	0.954
Serum CRP (mg/dl)	0.63±0.78	0.49±0.37	0.884
Lökosit sayısı ($x10^3$/uL)	7.9±1.9	6.8±1.8	0.118
Nötrofil sayısı ($x10^3$/uL)	4.6±1.5	4.1±1.8	0.307
Lenfosit sayısı ($x10^3$/uL)	2.4±0.7	1.7±1.0	**0.030**
Nötrofil/Lenfosit oranı	2.1±1.3	2.5±2.2	0.503
Kreatinin klirensi (ml/dk)	77±31	84±31	0.575
UAE (mg/gün)	206±756	28±21	0.314
UNaE (mEq/gün)	159±74	169±77	0.709

IL-8: İnterlökin 8; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB**: Diyastolik kan basıncı**; HbA1c**: Hemoglobin A1c; **TK**: Total kolesterol**; LDL-K**: düşük yoğunluklu lipoprotein; **HDL**: Yüksek yoğunluklu lipoprotein**; CRP**: C Reaktif protein**; UAE**: Üriner albümin ekskresyonu; **UNaE**: Üriner sodyum atılımı

Diyabetik hasta grubunda A alleli taşımayan hastaların diyabet süresi 128±85 ay, A alleli taşıyan hastaların diyabet süresi 234±143 ay olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.025). Diyabetik hasta grubunda A alleli taşımayan hastaların IL8 rs4073-251T>A gen polimorfizmi dağılımı TT:%100, AT:%0, AA:%0, A alleli taşıyan hastaların TT:%0, AT:%37.5, AA:%67:5 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Diyabetik hasta grubunda A alleli taşımayan hastaların ACEi kullanım oranı %24.6, A alleli taşıyan hastaların ACEi kullanım oranı %87.5 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). Diyabetik hasta grubunda A alleli

taşımayan hastaların lenfosit sayısı 2.4±0.7 ($x10^3$/uL), A alleli taşıyan hastaların lenfosit sayısı 1.7±1.0 ($x10^3$/uL), olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.030).

Tüm bu değerlendirmelerin dışında gruplar arasındaki farklar istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamakla birlikte ARB ve metformin kullanımı arasındaki farklar klinik olarak anlamlı bulundu. Bu anlamda diyabetik hasta grubunda A alleli taşımayan hastaların ARB kullanım oranı %34.6, A alleli taşıyan hastaların ARB kullanım oranı %0 olarak (p=0.053); diyabetik hasta grubunda A alleli taşımayan hastaların metformin kullanım oranı %71.5, A alleli taşıyan hastaların ARB kullanım oranı %37.5 olarak (p=0.056) bulundu.

DİYABETİK HASTA GRUBUNDA IL-8 rs4073-251T>A GEN POLİMORFİZMİ İLE DİĞER VERİLERİN ÇOKLU İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Diyabetik hasta grubunda IL-8 rs4073-251T>A gen polimorfizm dağılımı ile diğer parametrik ve kategorik verilerin çoklu ilişkisi araştırıldığında istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamış olsa dahi A aleli varlığı ile lökosit (p=0.094, r=-0.143) ve nötrofil sayısı arasında (p=0.124, r=-0.132) negatif doğrusal ilişki olduğu gözlendi

TARTIŞMA

Hareketsiz yaşam tarzı, karbonhidrat ve yağdan zengin beslenme ile artan obezite nedeniyle Tip 2 DM yaygınlığı tüm Dünya'da olduğu gibi ülkemizde de giderek artış göstermektedir (3,4). 2015 yılı itibarı ile Dünya genelinde 415 milyon civarında diyabetik birey olduğu tahmin edilmektedir (3). TURDEP-II çalışma verilerine göre ülkemizdeki DM yaygınlığı 2010 yılı itibarıyle %13.7'ye ulaşmış durumdadır (4).

Hareketsiz yaşam tarzı ve obezitenin yanı sıra genetik kolaylaştırıcı faktörlerin DM gelişiminde ve Dünya genelinde ortaya çıkan DM pandemisinde rol oynadığını ortaya koyan veriler mevcuttur (115-119). İkizlerde yapılan çalışmalar Tip 2 DM için kalıtsal geçişin %26 ile %73 arasında olduğunu, monozigot ikizlerde ise %76'ya ulaşabildiğini ortaya koymaktadır (115). Modern gen genotipleme yöntemlerinin kullanıma girmesi ile tip 2 DM gelişimi ile ilgili olabileceği düşünülen 80 den fazla gen loküsünün varlığı ortaya konulmuştur (116). Öte yandan, bu genlere ait polimorfizm varyasyonlarının Tip 2 gelişimine etkisinin homojen olmadığı ve çeşitli etnik topluluklarda Tip 2 DM gelişimine etkilerinin farklı olduğu da saptanmıştır (116,117).

Çalışmamızda 138 sağlıklı gönüllü ile 138 Tip 2 DM olgudan oluşan çalışma grubumuzda, sağlıklılarda %17 civarında olan ailede diyabet öyküsü bulunma oranının, diyabetik hastalarda %55'lerde olduğunu ve iki grup arasında ailede DM öyküsü bulunma farkının istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğunu saptadık. Ayrıca, sağlıklı ve diyabetik hastaların verilerini birarada değerlendirdiğimizde ailede diyabet öyküsü olanlarda diyabet gelişme riskinin ailesinde DM öyküsü olmayanlara göre 5.7 (%95CI 3.3-9.8) kat artmış olduğunu belirledik. Bu bulgularımız, hastalarımızda DM tip 2 gelişiminde genetik yatkınlığın

önemli rol oynamış olabileceğini ortaya koyması açısından oldukça önemlidir (116,117). Çalışma bulgumuza benzer şekilde, bir ebeveyni tip 2 DM olan bireylerde DM gelişim riskinin %25-30 iken, her iki ebeveyninde diyabetik olması durumunda DM gelişim riskinin %50'lere yükselebileceği ortaya konulmuştur (116-119). Bunun yanısıra çalışmamızda sağlıklı bireylerdeki %20 civarında olan ailede hipertansiyon öyküsü oranının, diyabetik bireylerde %70'ler civarında bulmamız, ailesinde hipertansiyon öyküsü bulunan bireylerde ailesinde hipertansiyon öyküsü olmayan bireylere göre DM gelişim riskinin 8.8 (%95CI 5.1-15.3) kat artmış saptamamız hastalarımızdaki DM gelişiminde genetik faktörlerin önemli rol oynadığı görüşümüzü pekiştirmekte, hipertansiyon ve DM geçişinin benzer genetik varyasyonlardan etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Literatür taramamızda, IL-8 rs4073-251T>A polimorfizminin tip 2 DM gelişimine etkisini araştıran çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda, sağlıklı olgularla diyabetik hastaları IL-8 rs4073-251T>A polimorfizm oranları açısından karşılaştırdığımızda, TT, AT, AA polimorfizm dağılımlarının sağlıklı bireylerle sırasıyla %94.6 / %1.4 / %3.6 şeklinde, diyabetik olgulardaki dağılımın ise %94.2 / %2.2 / %3.6 şeklinde gerçekleştiğini ve iki grubun IL-8 rs4073-251T>A polimorfizm oranları açısından benzer olduğunu saptamış olmamız bizim çalışma grubumuzda IL-8 rs4073-251T>A polimorfizminin tip 2 DM gelişiminde etkili olmadığını düşündürmektedir.

Diyabetik nefropati, diyabetin uzun dönem-kronik komplikasyonlarındandır. Diabetes Mellitus'un toplumdaki yaygınlığının artışına paralel olarak DNP yaygınlığı da artmaktadır. 2005-2008 taramasında, ABD'inde DNP'li olgularını sayısının yaklaşık 7 milyon kişi olduğu, DM olan bireylerin yaklaşık %35'inde DNP geliştiği saptanmıştır (120). TND 1998 yılı verilerine göre, SDBH nedeni ile hemodiyaliz tedavisi uygulanan bireyler arasında etiyolojik neden olarak diyabetin katkısı %11.6 oranında saptanırken, 2015 yılı verileri bu oranın %41.1'ya yükseldiğini ortaya koymaktadır (7,121). Diyabetiklerin sayısının Dünya genelindeki artışının yanısıra medikal alanda sağlanan gelişmelerle metabolik ve makrovasküler komplikasyonlar dolayısıyla yaşam kayıplarının azalması, hastaların DM sürelerinin uzamasına ve DNP gelişen hastaların sayısının artmasına yol açmaktadır (3, 120). Öte yandan Dünya genelinde her altı saniyede bir kişi DM ve komplikasyonları nedeniyle yaşamını kaybetmektedir (3). Bu açıdan bakıldığında DNP gelişimi, DM hastalarında morbi-mortalitenin en önemli nedeni olması yönüyle de halk sağlığı açısından önemli bir yere sahiptir (3,7,8).

Çalışmamızda, DNP gelişmiş olan tip 2 diyabetik hastalarımızdaki ailede diyabet öyküsü varlığının DNP gelişmemiş hastalarımızın ailede DM öyküsü varlığına göre %10 daha yüksek olduğunu, istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamış olsa da açık DNP gelişmiş olan

olgularımızdaki ailede diyabet öyküsü varlığının DNP gelişmemiş olgulara göre yaklaşık %40 daha fazla olduğunu saptadık. Diyabetik bireylerde iyi glisemik kontrol, kan basıncının regülasyonu, sigaranın bıraktırılması, diyet regülasyonu ve RAAS inhibitörlerinin kullanılması DNP gelişimini azaltan faktörler olarak belirlenmiştir (31,42,65). Öte yandan, kötü takip edilen hastaların bir kısmında DNP gelişmemesi, diyabetik bazı ailelerde DNP kümelenmesinin görülmesi, diyabet gelişiminde gözlendiği gibi diyabetik bireylerde DNP gelişiminde de genetik faktörlerin katkısı olabileceğini ortaya koymaktadır (122). Diyabet gelişiminin yanı sıra DNP gelişiminde de genetik faktörlerin rol oynayabileceğine dair ilk bulgular Tip 1 DM'lu ailelerde gerçekleştirilen çalışmaların sonucunda ortaya çıkmıştır (123,124). Ailesinde DNP gelişmiş Tip 1 DM'lu yakını bulunan bireylerin, ailesinde DNP gelişen tip 1 DM bulunmayan diyabetiklere göre dört kat fazla DNP riski taşıdığı gösterilmiştir (72,122). Benzer şekilde ailesinde DNP gelişmiş birey olan DM olgularında, DNP gelişme olasılığının %71.5 olmasına karşın ailesinde DNP'li birey olmayanlarda bu oranın %25.4 olduğu ortaya konulmuştur (123). Benzer genetik yatkınlık ilişkisi tip 2 DM ile DNP gelişimi arasında da söz konusudur (32). Pettitt ve ark. (32), tip 2 diyabetik ebeveynlerinin hiç birinde albuminuri olmayan diyabetli bireylerde %14.3 oranında nefropati gelişimine karşın bir ebeveyni albuminürik olan diyabetiklerin %22.9'unda, iki ebeveyni albüminürik Tip 2 diyabetiklerin ise %45.9 unda DNP geliştiğini saptamışlardır. Çalışmamızda, DNP gelişmiş, özelliklede açık DNP gelişmiş olgularımızdaki ailede diyabet öyküsü varlığını, diyabetik nefropati gelişmemiş diyabetiklerin ailede diyabet öyküsü varlığından yüksek bulmamız DNP gelişiminde genetik faktörlerin ve ailesel geçişin önemini göstermektedir (32,122,123).

Çalışmamızın bir diğer önemli sonucu, DNP gelişmiş diyabetik olgularımızdaki ailede hipertansiyon öyküsü varlığı oranını, DNP gelişmemiş diyabetiklerimize göre yüksek bulmuş olmamızdır. Bu anlamda, DNP gelişmemiş olgulardaki %64.8'lik ailede hipertansiyon varlığı öyküsüne karşın DNP gelişmiş olan hastalarımızın %80'inde ailede hipertansiyon öyküsü olduğunu saptandı. Dahası, bu oran gizli DNP evresindeki hastalarımızda %73.3 iken açık DNP gelişmiş olgularımızda %87 civarında ve DNP gelişmemiş olgularla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık sınırında yüksek bulundu (p=0.140). Çalışma bulgularımıza benzer şekilde, DNP gelişmiş tip 1 DM'lu olguların ebeveynlerinin ortalama sistolik/diyastolik kan basıncı değerlerinin DNP gelişmemiş tip 1 diyabetik olguların ebeveynlerine göre 15/8 mm Hg daha yüksek olduğu gözlenmiştir (125-127). EURODIAB tip 1 diyabet komplikasyonları çalışmasının sonuçları, diyabetik komplikasyonları gelişmiş Tip 1 diyabetiklerin ebveynlerinin yaşa göre düzeltilmiş ortalama kan basıncı değerlerinin, diyabetik komplikasyon gelişmemiş

bireylerin ebeveynlerinin kan basıncı değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu ortaya koymuştur (128). Benzer şekilde, DNP gelişmiş tip 1 diyabetiklerin ebeveynlerinin kardio-vasküler hastalığa sahip olma oranlarının DNP gelişmemiş bireylerin ebeveynlerinden yüksek olduğu saptanmıştır (129). De Cosma ve ark (130), DNP gelişmiş tip 1 diyabetiklerin ebeveynlerin, DNP gelişmemiş tip 1 diyabetiklerin ebeveynlerine göre kan basınçlarının, dislipidemilerinin, insülin dirençlerinin daha yüksek olduğunu, dahası DNP gelişmiş bireylerinin ebeveynlerinin DNP gelişmemiş bireylerin ebeveynlerine göre daha erken yaşta yaşamlarını kaybettiklerini göstermişlerdir. Çalışmamızda, DNP gelişmiş diyabetiklerimizdeki ailede hipertansiyon öyküsünü, DNP gelişmemiş olgularımızdan yüksek saptamış olmamız, yukarıda özetlediğimiz çalışmaların bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, DNP gelişiminde genetik faktörlerin önemli rol alabileceği yönündeki görüşleri desteklemektedir (125-130).

Diyabetik nefropati gelişmiş ve gelişmemiş hastalarımızın inflamatuar göstergelerini karşılaştırdığımızda; DNP gelişmiş olan olgularımızın CRP düzeylerinin gelişmemiş olgulara göre %100 ($p<0.024$) daha yüksek olduğunu saptadık. Benzer şekilde, DNP gelişmiş diyabetik olgularımızın nötrofil sayıları ve nötrofil/lenfosit oranlarının DNP gelişmemiş diyabetik olgularımıza göre sırasıyla % 24 ($p=0.002$) ve %68 ($p=0.003$) daha yüksek olduğunu belirledik. Ayrıca, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte nefropati gelişmiş olgularımızın lökosit saylarının DNP gelişmemiş olgularımıza göre daha yüksek ($p=0.195$) olduğunu belirledik. Nötrofil sayısı/lenfosit sayısı oranı, kolay hesaplanabilmesi, ateroskleroz, miyokard infarktüsü, DM, ülseratif kolit, maligniteler ve psoriazis gibi hastalılarda sistemik inflamatuar durumun aktivasyon derecesi ile ilişkili bulunmuş olması, ayrıca kardiyovasküler hastalıklar da morbi-mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiş olması açısından inflamatuar süreçlerin aktivasyonunu değerlendirmede önemli bilgi sağlar (131). DNP gelişiminde etkili olabilecek çok sayıda faktörün varlığı söz konusu olmakla birlikte yapısal nefron bozulmasında inflamatuar süreçlerin önemli katkısını düşündüren bulgular mevcuttur (132-139). Diyabetik bireylerde normal hemostaz meknizmalarında çok sayıda değişiklikler meydana gelir. Sonuçta hemodinamik değişkliklerle intraglomerüler hipertansiyon ve glomerüler endotelyal baskı (shear) stresi; metabolik bozulma ile ileri glikozilasyon son ürünleri üretim artışı, hiperlipidemi ve AT2 gibi mediatörlerin üretimlerinde artış ortaya çıkar (132). Tüm bunların dışında, çok sayıda çalışmanın sonuçları artmış oksidatif stres ve inflamatuar süreçlerin aktivasyonu ile ortaya çıkan renal fibroz artışının DNP progresyonunda merkezi rol oynadığını ortaya koymaktadır (132,133). Diyabetik bireylerde proinflamatuar

moleküller dahil olmak üzere inflamatuar moleküllerin plazma konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (134). Çalışma sonuçları, inflamatuar moleküllerin plazma konsantrasyonlarındaki artışın DNP progresyonu ile ilişki gösterdiğini, inflamatuar göstergelerin plazma düzeylerinin diğer tüm faktörlerden bağımsız olarak üriner albümin atılım düzeyi ile pozitif doğrusal ilişkili olduğunu ortaya koymakta, inflamatuar sitokin düzeylerindeki artışın glomerüler-tubuler hasar ve dolayısı ile DNP gelişimi ile direkt ilişkili olduğunu düşündürmektedir (135,136). Renal inflamatuar hücre akümülasyonun şiddeti ile DNP gelişiminin doğrusal ilişkili olduğu, inflamatuar hücre akümulasyonunun engellenmesinin deneysel DNP gelişimini yavaşlatıcı-engelleyici etki gösterdiği saptanmıştır (137,138). İnflamatuar hücrelerden salgılanan proinflamatuar, fibrojenik sitokinler renal hücreleri direkt olarak hasara uğratarak epitel hücrelerinin mezenkimal hücrelere dönüşümüne yol açarlar. Sonuç olarak diyabetik renal hasar progresyonunda önemli rolü olan ekstrasellüler matriks artışı gelişir (139). Deneysel ve klinik diyabet çalışmalarında sadece proinflamatuar moleküllerin değil, kemoatraktan ve adezyon moleküllerinin ekspresyonlarının da artığı gösterilmiştir (132). Bu moleküller, monosit, nötrofil ve lenfosit gibi hücrelerin renal dokuya geçişini kolaylaştırırlar. Renal dokuya infiltre olan bu hücrelerde proinflamatuar, inflamatuar, kemoatraktan sitokinler salgılayarak inflamatuar süreçleri daha da aktive ederler. Böylece diyabetik renal hasarlanmanın başlaması ve ilerlemesini kolaylaştırılar (132). Tüm bu bulgular, ve çalışma bulgularımız hastalarımızdaki DNP gelişimi ve progresyonunda inflamatuar süreçlerdeki aktivasyonunun önemli katkı sağlamış olabileceğini düşündürmektedir (132-139).

Lökosit kemotaktik bir sitokin olan IL-8, inflamatuar aktivasyon sonrası IL-1, TNF-alfa, interferon gamma, NF–κB gibi inflamatuar moleküllerin uyarısıyla monositler başta olmak üzere makrofaj, fibroblast, keratinosit, endotel ve proksimal tubul hücreleri tarafından sentezlenir ve özellikle nötrofillerin kemotaksisinde görev alır (98-101). IL-8, ilk kez 1987'de LPS (lipopolisakarid) ile uyarılmış insan monosit kültüründe farklı bir nötrofil aktive edici sitokin olarak belirlenmiştir ve önceleri "monosit kaynaklı nötrofil kemotaktik faktör" ve "nötrofil aktive edici-1" olarak isimlendirilmiştir (97). Harada ve ark. (101) ileri derecede spesifik anti-IL-8 antikorları kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında IL-8'in lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen dermatit, LPS ile indüklenen artrit, akciğer reperfüzyon hasarı ve akut immun kompleks nefriti gibi modellerde akut inflamatuar yanıt gelişmesinde önemli rol oynadığını, anti-IL-8 uygulamasının bu modellerde nötrofil infiltrasyonu ve ilişkili doku hasarının gelişmesini engellediğini saptamışlardır. Liangos ve ark (140), kardio-pulmoner bypass operasyonu uyguladıkları hastalarında, artmış IL-8 düzeylerinin akut böbek hasarı

gelişiminin önemli bir erken belirleyicisi olduğunu; operasyon sonrası ikinci saat IL-8 düzeylerinin, kreatinin düzeylerinde %50 artışla belirlenen akut böbrek hasarı gelişiminin anlamlı bir belirleyicisi olduğunu (AUC=0.72, $p<0.01$); operasyon sonrası ikinci saatte daha yüksek IL-8 düzeyleri olan bireylerin akut böbrek hasarı geliştirme riskinin 1.56 kat artmış ($p<0.05$) olduğunu; akut böbrek hasarı gelişen bireylerin post operatif ikinci, 24. ve 48. saat IL-8 düzeylerinin akut böbrek hasarı gelişmemiş hastalara göre daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir (sırasıyla $p < 0.01$, $p = 0.02$ ve $p < 0.01$). Tashiro ve ark (108), GFR değerleri normal olan diyabetik hastalarında gerçekleştirdikleri çalışmalarında normoalbumürik hastalarda normal düzeyde olan üriner IL-8 atılımının gizli veya açık DNP olan olgularda, DNP gelişim sürecinin en erken evresinden itibaren ve renal patolojik lezyonların derecesinden bağımsız, HbA1C düzeyleri ile doğrusal ilişkili olarak arttığını ortaya koymuşlardır. Tang ve ark (109), albümine akut maruziyetinin, maruziyetin süre ve dozu ile doğru orantılı olarak insan proksimal tubuler hücreleri (PTECs) nden IL-8 gen ve protein ekspresyonunu artırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmada, apikal albümin temasının bazoleteral alanda IL-8 salgılanmasına yol açtığı, albümin maruziyeti sonrası ROS üretiminin arttığı, NF–κB ve p65/p50 subunitinin aktive olduğu, NF–κB inhibitorü pirrolidin ditiokarbamat uygulanması ile NF–κB ve IL-8 aktivasyonunun azaldığı saptanmış; nefrotik proteinürisi olan olgulardaki IL-8 salgısının nonnefrotik proteinürisi olan bireylere göre daha yüksek olduğu da belirlenmiştir. Mahali ve ark(141), diyabetik bireylerde üretimi artan ileri glikozilasyon son ürününün (metil glioksal-bağlı insan serum albümini) hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak (RAGE), NF-κB, NF-AT ve AP-1 gibi inflamatuar sitokinleri indüklediğini; IL-8'in hücre içi veziküllerden salınımına yol açtığını; IL-8'inde spesifik reseptörlerine (IL-8Rs) bağlanarak hücre içi Ca^{2+} artışı, kalsinörin aktivasyonu, sitoplazmik NF-AT'nin defosforilasyonu- nükleer translokasyonunu ve nihayet kaspaz aktivasyonu ve hücre ölümüne yol açan FasL indüksiyonuna yol açan olaylar zincirini tetiklediğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda, ortalama yaş, cinsiyet dağılımı, hipertansiyon bulunma oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, RAAS blokeri, KKB, BB, hidroksi-3-metil-glutaril-KoA reduktaz inhibitörü (statin), asetil salisilik asit kullanım oranları benzer olan DNP gelişmiş ve gelişmemiş olan hastalarımızı IL-8 rs4073-251T>A polimorfizm dağılımları açısından karşılıklı olarak değerlendirdiğimizde, DNP gelişmemiş diyabetiklerimizdeki sırasıyla % 94.4 / % 0.9 / ve % 4.6 olan TT, AT, AA polimorfizm dağılımın oranlarının, DNP gelişmiş hastalarımızda sırasıyla % 93.3 / % 6.7 / % 0 şeklinde ortaya çıktığını; DNP gelişmiş/ gelişmemiş olgularımız açısından IL-8 rs4073-251T>A polimorfizm dağılım farkının

neredeyse istatistiksel anlamlılık sınırında (p=0.084) olduğunu saptadık. DNP gelişmemiş hastalarımızın % 4.6'sı IL-8-251T>A loküsü AA polimorfizmine sahipken, gerek gizli DNP evresinde olan gerekse açık DNP evresinde olan hastalarımızın hiç birinde IL-8 rs4073-251T>A gen lokusü AA polimorfizmine rastlamadık. Dahası, diyabetik hastalarımızı IL-8 rs4073-251T>A gen lokusünde A aleline sahip olanlar veya olmayanlar olarak iki gruba ayırıp değerlendirdiğimizde, A aleline sahip olmayan bireylerin günlük idrarla albümin atılımlarının A aleline sahip olan bireylere göre tam 7.4 kat daha fazla olduğunu, A aleli taşıyan hiçbir hastanın Açık DNP evresine ilerlememiş olmasına rağmen, A aleli taşımayan diyabetiklerin %11.5'inde açık DNP gelişmiş olduğunu belirledik. A aleli taşımayan ve taşıyan olgularımızın yaş, cinsiyet, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri; sigara kullanım oranı; RAAS blokeri, KKB, BB, insülin, OAD, metformin, statin, asetil salisilik asit ve anti-trigliserid ajan kullanım oranları açısından benzer olmasına ve DNP gelişiminde çok etkili olduğu bilinen diyabet süresinin A aleli taşıyan olgularda taşımayan olgulara göre yaklaşık dokuz yıl daha uzun olmasına (sırasıyla 234 aya karşılık 128 ay, p=0.024) rağmen böyle bir farkın ortaya çıkmış olması istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamış olsa bile hastalarımızdaki DNP gelişiminde IL-8 rs4073-251T>A loküsünde T aleline sahip olmanın önemli bir kolaylaştırıcı etken, tersine A aleline sahip olmanın ise koruyucu bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Hasta popülasyonumuzun görece küçük bir kısmında AA polimorfizmini ve IL-8 rs4073-251T>A loküsünde A aleli varlığını saptamış olmamızın, DNP gelişmiş/gelişmemiş olgularımız arasında gözlediğimiz IL-8 rs4073-251T>A polimorfizm dağılım farkların, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamasındaki en önemli faktör olduğu, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa bile saptadığımız farkların klinik olarak oldukça anlamlı olduğu düşüncesindeyiz.

Literatür taramamızda, günümüze kadar IL-8 rs4073-251T>A polimorfizmi ile DNP gelişim ilişkisini araştıran sadece bir çalışma olduğunu saptayabildik. Çalışma bulgularımızdan farklı olarak, Ahluvalia ve ark. (112) tarafından gerçekleştirilen bu çalışmada; IL-8 rs4073-251T>A AA polimorfizminin Hindistan'da yaşayan tip 2 DM olgularında DNP gelişimini kolaylaştırdığını saptamıştır. Bu çalışmada, Kuzey Hindistan'da yaşayan 495, Güney Hindistan'da yaşayan 188 Tip 2 diyabetik olguda, IL-8 rs4073-251T>A polimorfizmi ile DNP gelişim ilişkisi araştırılmıştır. DNP gelişmiş ve gelişmemiş olgular arasında yaş ve cins farkı gözlenmemiş, DNP gelişen diyabetiklerdeki ortalama diyabet süresi Kuzey Hindistan'da yaşayan olgularda 15.6 yıl, Güney Hindistan'da yaşayan olgularda ise ortalama 13 yıl olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada, DNP gelişmemiş olgular için diyabet süresi Kuzey/Güney Hindistan kökenli olgular için 17.4 ve 16.6 yıl olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın verileri

ayrıntılı olarak incelendiğinde, Kuzey Hindistan'da yaşayan ve DNP gelişmiş olguların %37'sinin, DNP gelişmemiş olguların %29'unun A aleli taşıdığı; DNP gelişmiş olguların %17'sinin IL-8 rs4073-251T>A loküsünde AA polimorfizmi taşımasına rağmen, DNP gelişmemiş diyabetiklerin sadece %7'sinin AA polimorfizmine sahip olduğu görülmüş ve gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı bulunmuştur (p=0.0005). Ancak, aynı çalışmanın Güney Hindistan'a ait verileri dikkatlice incelendiğinde, IL-8 rs4073-251T>A loküsünde A aleli taşıma oranları neredeyse Kuzey Hindistan verileri ile bire bir benzerken (DNP gelişmiş olgularda %27, gelişmemiş olgularda %36), gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte DNP gelişmiş olguların sadece %9'unda IL-8 rs4073-251T>A loküsü AA polimorfizmi saptanırken, DNP gelişmemiş diyabetiklerde AA polimorfizmi görülme oranı %16 olarak belirlenmiştir. Yine bu çalışmada Kuzey Hindistan grubunda DNP gelişen/gelişmeyen diyabetiklerdeki IL-8 rs4073-251T>A loküsü AT polimorfizmine sahip olma oranları sırasıyla %40 ve %42 (p=0.51) olarak belirlenmişken, Güney Hindistan grubunda aynı oranlar sırasıyla % 54 ve %21 (p<0.0001) olarak saptanmıştır. Yani aynı çalışmanın Kuzey ve Güney Hindistan verileri birbirinden farklıdır. Kuzey'de yaşayan hastalarda IL-8 rs4073-251T>A loküsü AA polimorfizmine sahip olmak DNP gelişimini kolaylaştırıcı bir faktör olarak belirlenirken, çalışmamız bulgularına benzer şekilde Güney'de yaşayan hastalarda DNP gelişmemiş diyabetiklerde AA polimorfizmine daha sık rastlanmıştır. Esasen çalışmamızla, Ahluvalia ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmanın sonuçlarını bire bir değerlendirmeyi zorlaştıran yöntem farklılıklarının varlığı söz konusudur. Ahluvalia ve ark. (112), albuminüri saptadıkları tüm diyabetik hastaları diyabetik retinopati varlığını aramaksızın DNP gelişmiş olarak değerlendirmişlerdir. Tip 1 DM olup DNP gelişmiş olan olguların hemen tümünde diyabetik retinopati de bulunur. DNP gelişmiş olan tip 2 diyabetik olguların ise tanı anında %50-60'ında diyabetik retinopati saptanır. Tip 2 diyabetiklerde retinopati gelişmemiş olması DNP olasılığını dışlamaz ancak bu durumda kesin tanı ancak böbrek biyopsisi yapılarak konulabilir (142). Bu durumda, Ahluvalia ve arkadaşları (112) tarafından gerçekleştirilen çalışmada diyabeti olup gerçekte farklı etiyolojilere bağlı mikro-makro albuminüri gelişmiş olan olguların da (örneğin primer glomerülonefritler) DNP olarak kabul edilmiş olma olasılığı söz konusudur (142,143). Çalışmamıza davet ettiğimiz ve katılmayı kabul eden tüm olgularımız, en az oniki aydan buyana takip ettiğimiz hastalar olup retinopati saptamadığımız olguları mutlak DNP olarak kabul etmedik. İki çalışma arasındaki bir diğer yöntem farkı, çalışmamızdan farklı olarak Ahluvalia ve arkadaşlarının (112) antihipertansif tedavi altındaki bireyleri çalışmalarına almamış olmalarıdır. Çalışmalarımız

arasındaki bir diğer önemli fark, gerek Kuzey gerekse Güney Hindistan gruplarında IL-8 rs4073-251T>A loküsü A alel varlığı oranlarının çalışma popülasyonumuza göre belirgin yüksek çıkmış olmasıdır. Çalışma popülasyonumuzdaki tüm diyabetik bireylerin sadece %5.7'sinde A alel varlığını saptamamıza karşın Kuzey Hindistan'da bu oran %32.9, Güney Hindistan'da ise %31.6 olarak belirlenmiştir. Bu durum, bizim popülasyonumuzla Hindistan popülasyonu arasındaki etnik farklılığın bir yansıması olarak ortaya çıkmış olabilir.

Çalışmamızda, DNP gelişmiş tip 2 diyabetik hastalarımızda, diyabet süresinin ($p=0.002$), SKB'nın ($p=0.064$), açlık kan şekerinin ($p=0.003$), HbA1c'nin ($p=0.005$) serum trigliserid düzeyinin ($p<0.001$), Total/HDL kolesterol oranının ($p=0.006$), serum CRP değerinin ($p=0.024$), nötrofil sayısının ($p=0.002$), nötrofil sayısı/lenfosit sayısı oranının ($p=0.003$) DNP gelişmemiş diyabetik hastalarımıza göre yüksek; HDL-K ($p=0.01$) ve lenfosit sayısının ($p=0.001$) düşük olduğunu saptadık. Bu bulgularımız, literatürdeki çalışmalara benzer şekilde genetik faktörlerin dışında diyabet süresinin DNP gelişimi açısından önemli bir kolaylaştırıcı faktör olduğunu, metabolik ve hemodinamik faktörlerdeki bozukluklar ile inflamasyon artışının da hastalarımızda DNP gelişimde rolü olduğunu düşündürmüştür (33-36).

Diyabetik hasta grubumuzda IL-8 rs4073-251T>A loküsü alel polimorfizm sonuçları ile çalışmamızda değerlendirdiğimiz tüm kategorik ve parametrik verilerin çoklu ilişkilerini araştırdığımızda; A aleli varlığı ile istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamış olsa dahi lökosit ($p=0.094$, $r=-0.143$) ve nötrofil sayısı arasında ($p=0.124$, $r=-0.132$) negatif doğrusal ilişki olduğunu saptadık. Bu durum, IL-8 rs4073-251T>A loküsü AA polimorfizmin diabetik hastalarda görülen imflamatuar reaksiyonları baskılayıcı etki gösterdiğini, çalışmamızda A aleli taşıyan olgularda gözlediğimiz ancak istatistiki anlamlık düzeyine ulaşmayan renal koruyucu etkinin inflamasyonun baskılanması ile ilişkili gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir (131-139).

Diyabetin Dünya genelinde 400 milyondan fazla insanı etkilediği, diyabetiklerin sayısındaki artışa paralel olarak DNP gelişmiş bireylerin sayısının da yükseldiği, Dünya genelinde her yıl tüm sağlık harcamalarının %12 kadarını oluşturan 673 milyar dolar gibi çok büyük bir harcamanın diyabet ve komplikasyonlarının tedavisine harcandığı buna rağmen her altı saniyede bir insanın diyabet ve komplikasyonlarına bağlı olarak yaşamını yitirdiği göz önüne alınırsa diyabet ve en ölümcül komplikasyonu olan diyabetik nefropati gelişiminde etkili çevresel-genetik faktörleri ortaya koymaya yönelik çalışmaların yapılmasının, korunma ve tedavi stratejilerinin buna göre yeniden düzenmesinin halk sağlığı açısında önemi açıktır (3, 7). Diyabetiklerde, genetik faktörlerin ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı düşünülen DNP

gelişimini kolaylaştıran veya engelleyen bir gen polimorfizminin belirlenmesi potansiyel hastaların başlangıçtan itibaren çok sıkı takibi ile klinik sonuçları olumlu etkileyebilir, hatta, olası kolaylaştırıcı/engelleyici genlerin ekspresyonu ile ilgili genetik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi söz konusu olabilir. Çalışmamızda gözlediğimiz ve klinik açıdan oldukça anlamlı düzeyde olan DNP gelişmiş/gelişmemiş olgulardaki A alel varlığı dağılım farklılığının istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamış olmasında, en önemli etken çalışma popülasyonumuzda gözlenen alel dağılımının beklenen-normal dağılıma yani Hardy-Weinberg dağılımına uygun gerçekleşmemiş olmasıdır. Normal dağılımdan ve Hindistan verilerinden farklı olan bu dağılım bizim toplumumuzun genetik bir özelliği olabilir. Bu nedenle, IL-8 rs4073-251T>A gen polimorfizmi ile DNP gelişimi arasındaki ilişkinin daha fazla olguyu içeren olgu serilerinde araştırılması uygun olacaktır.

Özetle, çalışmamıza katılmayı kabul eden yaş ortalaması ve cins dağılımı sağlıklı kontrol grubu ile benzer olan çalışma grubumuzda genetik faktörlerin diyabet gelişiminde öenmli rolü olabileceğini gösteren bulgular saptanmakla beraber diyabetik hastalarımızda IL-8 rs4073-251T>A gen polimorfizmi ile diyabet gelişim arasında bir ilişki bulunmadığını saptadık. Öte yandan, çalışma bulgularımız Tip 2 diyabetik hastalarımızda IL-8 rs4073-251T>A loküsü AA polimorfizmi varlığının DNP gelişimini engelleyici etkili olabileceğini, koruyucu etkinin inflamasyonun engellenmesi yolu ile oluşmuş olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇLAR

Çalışmamıza bilinen akut veya kronik hastalığı olmayan, yaşları 18-83 yıl arasında değişen 64'ü (%47) kadın, 74'ü (%54) erkek toplam 138 sağlıklı birey ile akut hastalığı, DM tip 2 ve primer hipertansiyon dışında bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan, yaşları 31-83 yıl, bilinen DM Tip 2 süreleri 12-480 ay arasında değişen 80'i (% 58) kadın, 58'i (%42) erkek toplam 138 bireyden alınarak, IL-8 rs4073-251T>A gen polimorfizminin diyabetes mellitus tip 2 gelişimi ve diyabetik hastalarda diyabetik nefropati gelişimi ile ilişkisi araştırıldı.

1. Tip 2 diyabetik hastalarımızda, sağlıklı kontrol grubuna göre ailede diyabet öyküsü varlığının 3.2 kat ($p<0.001$) yüksek bulunması, diyabetik olan/olmayan tüm olgular bir arada değerlendirildiğinde ailede diyabet öyküsü olanların diyabet gelişim riskinin 5.7 (%95CI 3.3 - 9.8) kat ($p<0.001$) artmış bulunması tip 2 diyabet gelişiminde genetik faktörlerin önemli rol aldığını düşündürmüştür.

2. Tip 2 diyabetik hastalarımızda, sağlıklı kontrol grubuna göre ailede hipertansiyon öyküsü varlığının 3.5 kat ($p<0.001$) yüksek olması, diyabetik olan/olmayan tüm olgular bir arada değerlendirildiğinde ailede diyabet hipertansiyon öyküsü olanların diyabet gelişim riskinin 8.8 (%95CI 5.1 -15.25) kat ($p<0.001$) artmış bulunması tip 2 diyabet gelişiminde genetik faktörlerin önemli rol aldığını düşüncesini desteklemiş, diyabet ve hipertansiyon gelişimini kolaylaştıran genetik faktörlerin ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

3. Çalışma grubumuzda IL-8 rs4073-251T>A gen polimorfizm dağılımlarının benzer bulunması, bu genin diyabet gelişimi ile ilişkisi olmadığını düşündürmüştür.

4. Diyabetik nefropati gelişmiş tip 2 diyabetik hastalarımızda, DNP gelişmemiş tip 2 diyabetik hastalarımıza göre ailede diyabet ve hipertansiyon öyküsünün fazla olması; ailede

diyabet veya hipertansiyon öyküsü varlığının özellikle açık diyabetik nefropatisi gelişmiş olan hastalarda yüksek olması, genetik faktörlerin DNP gelişmesi ve progresyonunun hızlanmasında etkili olabileceğini düşündürmüştür.

5. Diyabetik nefropati gelişmiş olan tip 2 diyabetik hastalarımızın hiçbirinde IL-8 rs4073-251T>A gen AA genotipi saptanmamasına karşın, DNP gelişmemiş olgularımızın %5 kadarında AA genotipinin saptanmış olması, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0.085$) AA genotipi taşıyıcılığının DNP gelişimini engelleyici-azaltıcı olabileceğini düşündürmüştür.

6. IL-8 rs4073-251T>A gen loküsünde A aleli taşıyan diyabetiklerimizde diyabet süresinin yaklaşık 9 yıl kadar daha uzun olmasına rağmen, A aleli taşımayan diyabetik hastalarımıza göre UAE değerlerinin 3.5 kat düşük olması; A aleli taşıyan hiçbir hastamızda açık DNP gelişmemiş olmasına karşın A aleli taşımayan hastalarımızda %10 oranında açık DNP gelişmiş olması, IL-8 rs4073-251T>A loküsünde A aleli taşımanın DNP gelişimini engelleyi-azaltıcı etkili olabileceği düşüncesini desteklemiştir.

7. Diyabetik nefropati gelişmiş tip 2 diyabetik hastalarımızda, diyabet süresinin ($p=0.002$), SKB'nın ($p=0.064$), açlık kan şekerinin ($p=0.003$), HbA1c'nin ($p=0.005$) serum trigliserid düzeyinin ($p<0.001$), Total/HDL kolesterol oranının ($p=0.006$), serum CRP değerinin ($p=0.024$), nötrofil sayısının ($p=0.002$), nötrofil sayısı/lenfosit sayısı oranının ($p=0.003$) DNP gelişmemiş diyabetik hastalarımıza göre yüksek; HDL-K ($p=0.01$) ve lenfosit sayısının ($p=0.001$) düşük bulunması metabolik, hemodinamik faktörler ve inflamasyon artışının da hastalarımızda DNP gelişimde rolü olduğunu düşündürmüştür.

8. Diyabetik hastalarımızda IL-8 rs4073-251T>A gen loküsünde A aleli taşıyıcılığı ile istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamış olsa dahi lökosit sayısı ($p=0.094$, $r=-0.143$) ve nötrofil sayısı arasında ($p=0.124$, $r=-0.132$) negatif doğrusal ilişki olduğunu saptamamız; A aleli taşıyıcılarında gözlediğimiz renal koruyucu etkinin inflamasyonun baskılanması ile ilişkili gelişmiş olabileceğini düşündürmüştür.

ÖZET

Diyabetik nefropati (DNP) dünya genelinde son dönem böbrek hastalığının ve Diyabetes Mellitus ilişkili morbi-mortalitenin en önemli nedenidir. DNP gelişiminde inflamasyon süreçlerinin aktivasyonunun önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Deneysel ve klinik çalışmaların sonuçları, diyabetik bireylerde İnterlökin-8 üretiminin arttığını, bu artışın diyabetik komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, 138 sağlıklı birey (%47'si kadın) ile bilinen DM süreleri 12-480 ay arasında değişen 138 bireyde (%58'i kadın) IL-8 rs4073-251T>A gen polimorfizminin tip 2 DM gelişimi ve diyabetik hastalarda DNP gelişimi ile ilişkisi araştırıldı.

Ailede diyabet öyküsü olanların diyabet gelişim riski 5.8 (%95CI 3.48-10.26) kat ($p<0.001$), ailede hipertansiyon öyküsü olanların diyabet gelişim riski 8.78 (%95CI 5.05-15.25) kat ($p<0.001$) artmış bulundu. IL-8 rs4073-251T>A gen polimorfizm dağılımı ile DM gelişimi arasında ilişki saptanmadı. DNP gelişmiş diyabetik hastalarımızda, DNP gelişmemiş hastalara göre ailede diyabet ve hipertansiyon öyküsü yüksek bulundu. DNP gelişmiş olan hastalarımızın hiçbirinde IL-8 rs4073-251T>A gen AA genotipi saptanmamasına karşın, DNP gelişmemiş olgularımızın %5 kadarında AA genotipinin saptandı ($p=0.085$). IL-8 rs4073-251T>A gen loküsünde A aleli taşıyan hastalarımızda diyabet süresinin yaklaşık dokuz yıl daha uzun olmasına rağmen, A aleli taşımayan diyabetik hastalarımıza göre üriner albümin atılımı 3.5 kat düşük bulundu. A aleli taşıyan hiçbir hastamızda açık DNP gelişmemiş olmasına karşın A aleli taşımayan hastalarımızın %10'unda açık DNP geliştiği belirlendi. DNP gelişmiş hastalarımızın, diyabet süresi ($p=0.002$), SKB ($p=0.064$), AKŞ ($p=0.003$), HbA1c ($p=0.005$), trigliserid ($p<0.001$), Total/HDL-K oranını ($p=0.006$), CRP ($p=0.024$), nötrofil sayısı ($p=0.002$),

nötrofil/lenfosit oranı (p=0.003) DNP gelişmemiş diyabetik hastalarımıza göre yüksek; HDL-K (p=0.01) ve lenfosit sayısı (p=0.001) düşük saptandı. Diyabetik hastalarımızda IL-8 rs4073-251T>A gen loküsünde A aleli taşıyıcılığı ile istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamış olsa dahi lökosit sayısı (p=0.094, r=-0.143) ve nötrofil sayısı arasında (p=0.124, r=-0.132) negatif doğrusal ilişki olduğunu saptandı.

Bulgularımız, genetik faktörlerin DM ve DNP gelişiminde önemli rol oynadığını, hasta grubumuzda IL-8 rs4073-251T>A gen polimorfizminin DM gelişimi ile ilişkili olmadığını ancak diyabetik bireylerde IL-8 rs4073-251T>A geni AA genotipi varlığının DNP gelişimini engelleyici-azaltıcı etkisi olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Diyabetik Nefropati, İnterlökin-8, Genetik Polimorfizm

INVESTIGATION OF EFFECT OF INTERLEUKIN-8 -251A/T POLYMORPHISM ON NEPHROPATHY DEVELOPMENT IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WHO WERE FOLLOWED İN TRAKYA UNİVERSİTY HEALTH RESEARCH AND APPLİCATİON CENTER

SUMMARY

Diabetic nephropathy (DNP) is the most important cause of end stage renal disease and diabetes mellitus related morbidity-mortality worldwide. It was showed that activation of inflammatory process has an important role in DNP development. The results of clinical and laboratory studies showed that IL-8 production is increased in diabetic patients and this increase is related to diabetic complications. In this study in 138 healthy people (%47 women) and 138 diabetic patients (%58 women) who have DM for 12 to 480 months, relation between IL-8 rs4073-251T>A gene polymorphism in Type 2 DM development and DNP development in diabetic patients was searched.

The risk for development of DM in patients with family history of DM was 5.8 fold (%95CI 3.48-10.26) ($p<0.001$), the risk for development of DM in patients with family history of hypertension was 8.78 fold (%95CI 5.05-15.25) ($p<0.001$) increased. No relationship was detected between IL-8 rs4073-251T>A gene polymorphism distribution and DM development. In patients with DNP when compared to patients with no DNP, family history of DM and hypertension was more. However, IL-8 rs4073-251T>A gene AA genotype was not detected in patients who have not DNP, in %5 of the patients who have DNP AA genotype was detected ($p=0.085$).

Despite of duration of DM was more than approximately nine years in patients who have A allel in IL-8 rs4073-251T>A gene locus; in these patients urinary albumin excreation was 3.5 fold low compared to patients with no A allel. Despite of no overt DNP was developed in A allel carrier patients, in % 10 of patients with no A allel overt DNP development was detected. In DNP developed patients; diabetes duration (p=0.002), systolic blood pressure (p=0.064), fasting blood glucose (p=0.003), HbA1c (p=0.005), trigliserid (p<0.001), Total/HDL-K ratio (p=0.006), CRP (p=0.024), neutrophil count (p=0.002), neutrophil/lymphocyte ratio (p=0.003) were higher but HDL-K (p=0.01) and lymphocyte count (p=0.001) were lower when compared to patients who have no DNP development. Even if in diabetic patients there is no statistically significant relationship with A allel carriage in IL-8 rs4073-251T>A gene locus, negative lineer relation was detected between leukocyte count (p=0.094, r=-0.143) and neutrophil count (p=0.124, r=-0.132).

Our results show that genetic factors have important role in development of DM and DNP, in our patient group there is no relationship between IL-8 rs4073-251T>A gene polymorphism and DM development but presence of IL-8 rs4073-251T>A gene AA genotype can have inhibitive- diminutive effect on DNP development in diabetic patients.

Key words: Diabetes Mellitus, Diabetic Nephropathy, Interleukin-8, Genetic Polymorphism

KAYNAKLAR

1. Ginter E, Simko V. Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century. Diabetes: Springer; 2013. p. 42-50.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998;21(9):1414-31.
3. International Diabets Federation, IDF Diabetes Atlas -7th edition. Available from: http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html.
4. TURDEP-II Study Group. Diabetes epidemic in Turkey: results of the second population-based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (2). 46th General Assembly of the European Association for the Study of Diabetes (EASD);2010 Sep 20-24; Stockholm, Sweden. Diabetologia 2011;54 (Suppl 1):S140
5. Satman I, Yilmaz T, Sengül 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.
6. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clin Diabetes 2008;26(2):77-82.
7. Türk Nefroloji Derneği. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2015. Available from: http://www.tsn.org.tr/folders/file/2015_REGISTRY_kontrol_v2.pdf.
8. 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. Am J Kidney Dis 2014;64(4):510-33.
9. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey—the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant 2010:gfq656.
10. American Diabetes Association.10. Microvascular Complications and foot care. Diabetes Care 2017;40(1):88-98.

11. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care 2005;28(1):164-76.

12. Rizvi S, Raza ST, Mahdi F. Association of genetic variants with diabetic nephropathy. World J Diabetes 2014;5(6):809-16.

13. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(9):3171-82.

14. Chang WT, Huang MC, Chung HF, Chiu Y-F, Chen PS, Chen FP, et al. Interleukin-6 gene polymorphisms correlate with the progression of nephropathy in Chinese patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study. Diabetes Res and Clin Pract 2016;120:15-23.

15. Chow F, Nikolic-Paterson D, Ozols E, Atkins R, Rollin B, Tesch G. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice. Kidney Int 2006;69(1):73-80.

16. Myśliwska J, Zorena K, Semetkowska-Jurkiewicz E, Rachoń D, Suchanek H, Myśliwski A. High levels of circulating interleukin-10 in diabetic nephropathy patients. Eur Cytokine Netw 2005;16(2):117-22.

17. Nishioka H, Kanauchi M, Dohi K. Role of monocyte chemotactic peptide 1 in diabetic nephropathy. Nephron 2001;88(2):189-90.

18. Sangoi MB, de Carvalho JAM, Tatsch E, Hausen BS, Bollick YS, Londero SW, et al. Urinary inflammatory cytokines as indicators of kidney damage in type 2 diabetic patients. Clin Chim Acta 2016;460:178-83.

19. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu; Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2016; Glisemik bozukluklarda tanı, sınıflama ve tarama; s:15-32. Available from: http://www.turkendokrin.org/files/DIYABET_web.pdf.

20. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2017;40(1):11-24.

21. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu; Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2016; Oral antidiyabetik (OAD) ve insulinomimetik ilaçların kullanım ilkeleri; s:71-82. Available from: http://www.turkendokrin.org/files/DIYABET_web.pdf.

22. Powers CA. Diabetes Mellitus (çeviri: T. Akçay). Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL et al. (Editörler). Türkçe Harrison's Priciples of İnternal Medicine. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013:2275-2304.

23. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu; Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2016; Diyabette Akut Komplikasyonlar; s:115-130. Available from: http://www.turkendokrin.org/files/DIYABET_web.pdf.

24. Inzucchı ES. Sherwın R.S. Tip 1 Diabetes Mellitus (çeviri: B.Erdemir , C.Anıl). Goldman L, Schafer A.I (Editörler). Türkçe Goldman's Cecil Medicine. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015:1475-89.

25. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu; Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2016; Diyabetin kronik komplikasyonları; s:131-148. Available from: http://www.turkendokrin.org/files/DIYABET_web.pdf.

26. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. Am J Pathol 1936;12(1):83.

27. Parving HH, Tarnow L, Rossing P. Genetics of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 1996;7:2509-17.

28. Parving H-H, Lewis J, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker L. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. Kidney Int 2006;69(11):2057-63.

29. Unnikrishnan R, Rema M, Pradeepa R, Deepa M, Shanthirani CS, Deepa R, et al. Prevalence and risk factors of diabetic nephropathy in an urban south indian population. The chennai urban rural epidemiology study (CURES 45). Diabetes Care 2007;30(8):2019-24.

30. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2007;49:1–180.

31. The Diabetes Control and Complications Trail (DCCT) Research Group. The effect of intensive therapy on the devolpment and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1993;329:977-986.

32. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1990;33(7):438-43.

33. Al-Rubeaan K, Youssef AM, Subhani SN, Ahmad NA, Al-Sharqawi AH, Al-Mutlaq HM, et al. Diabetic nephropathy and its risk factors in a society with a type 2 diabetes epidemic: a Saudi National Diabetes Registry-based study. PloS One 2014;9(2):e88956.

34. Gall M-A, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving H-H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. BMJ 1997;314(7083):783.

35. Jeffers BW, Estacio RO, Raynolds MV, Schrier RW. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus and its relationship with diabetic nephropathy. Kidney Int 1997;52(2):473-7.

36. Shen F-C, Chen C-Y, Su S-C, Liu R-T. The Prevalence And Risk Factors Of Diabetic Nephropathy In Taiwanese Type 2 Diabetes-A Hospital Based Study. Acta Nephrologica 2009;23(2):90-5.

37. Tuncel E, Güçlü M. Diyabet ve Böbrek, İmamoğlu Ş(Editör). Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner yaklaşımla Tanı, Tedavi ve izlem. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009:395-410.

38. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, Hamada Y, Ueda H, Shintani M, et al. Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. Diabetologia 1998;41(1):47-53.

39. Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, Rodier M, Chatellier G, Sert C, et al. Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes: Genetique de la Nephropathie Diabetique (GENEDIAB) study group. J Clin Investig 1997;99(7):1585-95.

40. Wiliams G, Pickup JC. Diyabetik Nefropati (çeviri: T. Toktaş, ME Altunöz). Karşıdağ K (Editörler). Diyabet El Kitabı. İstanbul: Metgraf Matbaacılık; 2004:153-162.

41. Altıparmak MR, Apaydın S. Diyabetik nefropati. Yenigün M (Editör). Her yönüyle diabetes mellitus. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. s.383-99.

42. Group UPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The Lancet 1998;352(9131):837-53.

43. Lee CS, Mauer SM, Brown DM, Sutherland DE, Michael AF, Najarian JS. Renal transplantation in diabetes mellitus in rats. J Exper Med 1974;139(4):793.

44. Yıldız A.Sekonder Glomerüler Hastalıklar. Erol Ç. İç Hastalıkları 1.baskı, Ankara: Nobel Tıp, 2008; 2861-8.

45. Vasavada N, Agarwal R. Role of oxidative stress in diabetic nephropathy. Adv Chronic Kidney Dis 2005;12:146-54.

46. C. Ronald Kahn GCW, George L. King, Alan C. Moses, Robert J. Smith, Alan M. Jacobson. Joslin's Diabetes Mellitus.

47. Suzuki D, Miyata T, Saotome N, Horie K, Inagi R, Yasuda Y, et al. İmmunohistochemical evidence for an increased oxidative stress and carbonyl modification of proteins in diabetic glomerular lesions. J Am Soc Nephrol 1999;10:822- 32.

48. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. N Engl J Med 1988;318:1315-21.

49. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus-complications of diabetes. In: Williams RH, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, Wilson JD (Eds.). Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1998. p. 1013-22.

50. Salahudeen AK, Kanji V, Reckelhoff JF, Schmidt AM. Pathogenesis of diabetic nephropathy: a radical approach. Nephrol Dial Transplant 1997;12:664-8.

51. Soulis-Liparota T, Cooper M, Papazoglou D, Clarke B, Jerums G. Retardation by aminoguanidine of development of albuminuria, mesangial expansion, and tissue fluorescence in streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes 1991;40:1328.

52. Cohen MP, Hud E, Wu VY. Amelioration of diabetic nephropathy by treatment with monoclonal antibodies against glycated albumin. Kidney Int 1994;45:1673.

53. Vlassara H. Recent progress on the biologic and clinical significance of advanced glycosylation end products. J Lab Clin Med 1994;124:19.

54. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. Diabetes Care 1992;15:1835.

55. Wautier JL, Chappey O, Wautier MP, Hori O, Stern D, Schmidt AM. Receptor mediated endothelial dysfunction in diabetic vasculopathy: SRAGE blocks hyperpermeability. J Clin Invest 1996;97:238.

56. Schmidt AM, Hori O, Brett J, Yan S, Wautier J, Stern D. Cellular receptors for advanced glycation end products: implications for induction of oxidant stres and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesion. Atheroscler Thromb 1994;14:1521-8.

57. Reckelhoff JF, Tygart VL, Mitias MM, Walcott JL. STZ-induced diabetes results in decreased activity of glomerular cathepsin and metalloproteinase in rta. Diabetes 1993;42:1425-1432.

58. Reckelhoff JF, Tygart VL, Rascusen LC, Dzielak DJ. Glomerular mettaloprotease activity in streptozotocin-treated rats and in spotaneously diabetic rats (BB/DP). Life Sci 1994;55:941-50.

59. Soulis T, Cooper ME, Vranes D, Bucala R, Jerums G. Effects of aminoguanidine in preventing experimental diabetic nephropathy are related to the duration of treatment. Kidney Int 1996;50:627-34.

60. Cooper ME, Thallas V, Forbes J, Scalbert E, Sastra S, Darby I, et al. The cross-link breaker, N-phenacylthiazolium bromide prevents vascular advanced glycation endproduct accumulation. Diabetologia 2000;43:660-4.

61. De Rubertis FR, Craven PA. Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes: mechanisms and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. Diabetes 1994;43:1–8.

62. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diyabetic nephropathy. Nat Clin Pract 2008;4:444-50.

63. DeFronzo RA. Diabetic nephropathy. In: Becker KL, Bilezikian JP, Bremner WJ, Hung, W, Kahn CR, Loriaux DL, Nylén ES, Rebar RW, Robertson GL, Snider RH, Wartofsky (eds.). Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. 1403–18.

64. Hoshi S, Nomoto K, Kuromitsu J, Tomari S, Nagata M. High glucose induced VEGF expression via PKC and ERK in glomerular podocytes. Biochem Biophys Res Commun 2002;290:177-84.

65. Chawla T, Sharma D, Singh A. Role of the renin angiotensin system in diabetic nephropathy. World J Diabetes 2010;1(5):141-5.

66. Schrier R, Holzgreve H. Hemodynamic factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Klin Wochenschrift 1988;66(8):325-31.

67. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stress. Toxicol Appl Pharmacol 2006;212:167–78.

68. Bancha Satirapoj MD. Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease. J Med Assoc Thai 2010;93:228-41.

69. Li JM, Shah AM. ROS generation by nonphagocytic NADPH oxidase: potential relevance in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2003;14:221–6.

70. Takahashi K, Nammour RM, Fukunaga M, et al. Glomerular actions of a free radical-generated novel prostoglandin, 8-epiprostoglandin F2α, in the rat: Evidence for interaction with tromboxane A2 receptors. J Clin Invest 1992;90:136-41.

71. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. N Engl J Med 1989;320:1161-4.

72. Chakraborty J, Prabhu R, Nagaraju SP, Bairy M, Satyamoorthy K, Kosuru S, et al. Study of association of angiotensin converting enzyme gene polymorphisms and target organ damage in type 2 diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 2014;29(3):419-33.

73. Freire MBS, Ji L, Onuma T, Orban T, Warram JH, Krolewski AS. Gender-specific association of M235T polymorphism in angiotensinogen gene and diabetic nephropathy in NIDDM. Hypertension 1998;31(4):896-9.

74. Tarnow L, Cambien F, Rossing P, Nielsen FS, Hansen BV, Ricard S, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms in IDDM patients with diabetic nephropathy. Diabetes 1996;45(3):367-9.

75. Viswanathan V, Zhu Y, Bala K, Dunn S, Snehalatha C, Ramachandran A, et al. Association between ACE gene polymorphism and diabetic nephropathy in South Indian patients. Jop 2001;2(2):83-7.

76. Gambaro G, Baggio B. Growth factors and the kidney. Crit Rev Lab Clin Med 1998;35:117–51.

77. Sharma K, McGowan TA. TGF-β in diabetic kidney disease: role of novel signaling pathways. Cytokine Growth Factor Rev 2000;11:115- 23.

78. Lee EY, Shim MS, Kim MJ, et al. Angiotensin II receptor blocker attenuates overexpression of vascular endothelial growth factor in diabetic podocytes. Exp Mol Med 2004;36:65–70.

79. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2008;19:433– 42.

80. Mou X, Zhou D-Y, Zhou D-Y, Ma J-R, Liu Y-H, Chen H-P, et al. Serum TGF-β1 as a Biomarker for Type 2 Diabetic Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PloS One 2016;11(2):e0149513.

81. Wang H, Zhang Z, Chu W, Hale T, Cooper JJ, Elbein SC. Molecular screening and association analyses of the interleukin 6 receptor gene variants with type 2 diabetes, diabetic nephropathy, and insulin sensitivity. J Clinl Endocrinol Metab 2005;90(2):1123-9.

82. Mogensen CE, Schrnitz O. The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. Med Clin North Am1988;72(6):1465-92.

83. Wolf G, Sharma K. Pathogenesis, clinical manifestations, and naturel history of diabetic nephropathy. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J (Eds.). Comprehensive Clinical Nephrology. 5th ed. Philedelphia: Elsevier Saunders; 2015:354-71.

84. Tuğrul A. Diyabetik nefropati. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002;19:113-21.

85. Selby JV, Fitz-Simmons SC, Newman JM, Katz PP, Sepe S, Showstack J. The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy: implications for prevention and control. JAMA 1990;263(14):1954-60.

86. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int, Suppl. 2013;3:73-90. Available from: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

87. Türk hipertansiyon uzlaşı raporu 2015. Available from: http:// http://www.turkendokrin.org/files/Turk_hipertansiyon_uzlasi_raporu.pdf

88. Sleight P. The hope study (Heart outcomes prevention evaluation). SAGE Publications Sage UK: London, England; 2000.

89. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovasculer outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.

90. Lewis EJ, Hunsicker LJ, Clarke WR. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-8.

91. Bakris GL, Coopley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDM associated nephropathy. Kidney Int 1996;50:1641-50.

92. Büyükdevrim A.S Büyükbeşe MA, Davutoğlu M. Diyabetik nefropati ; Klinik, moleküler patogenez, klasik ve moleküler tedavi. 1. baskı ed: Turgut Yayıncılık; 2005, s: 453-55.

93. Nosadini G, Tonolo C. Blood glucose and lipid control as risk gactors in the progression of renal damage in type 2 diabetes. J Nephrol 2003;16:42-7.

94. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P, Puddu L, Secchi G, Calvia P, et al. Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. Diabetes Care 1997;20(12):1891-5.

95. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Koel CFB (Çeviri: E. Serap). Thompson & Thompson Tıbbi Genetik. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2005. s. 79-87.

96. Nussbaum L, Mclnnes RR, Willard HF. Genetic varation in individuals andpopulations: mutation and polymorphism. In: Nussbaum L, Mclnnes RR, Willard HF, eds. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 7 th edition. Philadelphia: Saunders; 2005: 175–205.

97. Mukaida N, Harada A, Matsushima K. IL-8 and MCAF-1/MCP-1 chemokines essentially involved in inflammatory and immune reactions. Cytokine Growth Factor Rew 1998;9:9-23.

98. Matsushima K,Morishita K, Yoshimura T et al. Molecular cloning of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF) and the induction of MDNCF mRNA by interleukin–1 and tumor necrosis factor. J Exp Med 1998;167:1883–93.

99. BaggioliniM, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide–1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. J Clin Invest 1989;84:1045–9.

100. Mizukami Y, Jo WS, Duerr EM, et al. Induction of interleukin-8 preserves the angiogenic response in HIF-1alpha-deficient colon cancer cells. Nat Med 2005;11:992–7.

101. Harada A, Sekido N, Akahoshi T, et al. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. J Leukoc Biol 1994;56:559–64.

102. Mukaida N, Shiroo M, Matsushima K. Genomic structure of the human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor IL-8. J Immunol 1989;143:1366–71.

103. Bosco MC, Gusella GL, Espinoza-Delgado I, Longo DL, Varesio L. Interferonupregulates interleukin-8 gene expression in human monocytic cells by a posttranscriptional mechanism. Blood 1994;83:537–42.

104. Stoeckle MY. Posttranscriptional regulation of gro a, b, c and IL–8 mRNAs by IL-1b. Nucl Acid Res 1991;19:917–20.

105. Villarete LH, Remick DG. Transcriptional and posttranscriptional regulation of interleukin-8. Am J Pathol 1996;149:1685-93.

106. Hull J, Thomson A, Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families. Thorax 2000;55:1023–7.

107. Taguchi A, Ohmiya N, Shirai K, et al. Interleukin-8 promoter polymorphism increases the risk of atrophic gastritis and gastric cancer in Japan. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:2487–93.

108. Tashiro K, Koyanagi I, Saitoh A, Shimizu A, Shike T, Ishiguro C et al. Urinary levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and interleukin-8 (IL-8), and renal injuries in patients with type 2 diabetic nephropathy. J Clin Lab Anal 2002;16:1–4.

109. Tang S, Leung JC, Abe K, Chan KW, Chan LY, Chan TM et al. Albumin stimulates interleukin-8 expression in proximal tubular epithelial cells in vitro and in vivo. J Clin Invest 2003;111(4):515-27.

110. Vianna HR, Soares CM, Silveira KD, Elmiro GS, Mendes PM, de Sousa Tavares M, et al. Cytokines in chronic kidney disease: potential link of MCP-1 and dyslipidemia in glomerular diseases. Pediatr Nephrol 2013;28(3):463-9.

111. Van Sickle BJ, Simmons J, Hall R, Raines M, Ness K, Spagnoli A. Increased circulating IL-8 is associated with reduced IGF-1 and related to poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Cytokine 2009;48(3):290-4.

112. Ahluwalia TS, Khullar M, Ahuja M, Kohli HS, Bhansali A, Mohan V, et al. Common variants of inflammatory cytokine genes are associated with risk of nephropathy in type 2 diabetes among Asian Indians. PLoS One 2009;4(4):5168.

113. World Health Organization Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-international society of hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17(2):151-83.

114. Life Technologies (US). PureLink Genomic DNA Isolation Protocol of Invitrogen Medical Research Corpration. New York: 2012.

115. Medici F, Hawa M, Ianari A, Pyke D, Leslie RG. Concordance rate for type II diabetes mellitus in monozygotic twins: actuarial analysis. Diabetologia 1999;42(2):146-50.

116. Wang X, Strizich G, Hu Y, Wang T, Kaplan RC, Qi Q. Genetic markers of type 2 diabetes: Progress in genome-wide association studies and clinical application for risk prediction. J Diabetes 2016;8(1):24-35.

117. Flannick J, Florez JC. Type 2 diabetes: genetic data sharing to advance complex disease research. Nat Rev Genet 2016;17(9):535-49.

118. MacIsaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. Am J Kidney Dis 2014;63(2):39-62.

119. Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Saint-Maurice: InVS. 2010.

120. Chen J. Diabetic nephropathy: Scope of the problem. In: Lerma EV, Batuman V (Eds). Diabetes and Kidney Disease. New York:Springer; 2014:9-14.

121. Türk Nefroloji Derneği. Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 1998. Available from: http://www.tsn.org.tr/folders/file/registry_1998_tr.pdf.

122. Bain SC, Chowdhury TA. Genetics of diabetic nephropathy and microalbuminuria. J Royal Soc Med 2000;93(2):62-6.

123. Borch-Johnsen K, Nørgaard K, Hommel E, Mathiesen ER, Jensen JS, Deckert T, et al. Is diabetic nephropathy an inherited complication? Kidney Int 1992;41(4):719-22.

124. Quinn M, Angelico M, Warram J, Krolewski A. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. Diabetologia 1996;39(8):940-5.

125. Viberti G, Keen H, Wiseman M. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin dependent diabetics. Br Med J 1987;295(6597):515-7.

126. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, Laffel LM, Christlieb R, Knowler WC, et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. New England J Med 1988;318(3):140-5.

127. Barzilay J, Warram JH, Bak M, Laffel LMB, Canessa M, Krolewski AS. Predisposition to hypertension: Risk factor for nephropathy and hypertension in IDDM. Kidney Int 1992;41(4):723-30.

128. Roglic G, Colhoun H, Stevens L, Lemkes H, Manes C, Fuller J. Parental history of hypertension and parental history of diabetes and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM complications study. Diabet Med 1998;15(5):418-26.

129. Earle K, Walker J, Hill C, Viberti G. Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. New England J Med 1992;326(10):673-7.

130. De Cosmo S, Bacci S, Piras G, Cignarelli M, Placentino G, Margaglione M, et al. High prevalence of risk factors for cardiovascular disease in parents of IDDM patients with albuminuria. Diabetologia 1997;40(10):1191-6.

131. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. Expert Rev Cardiovasc Ther 2016;14(5):573-7.

132. Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. J Diabetes Res 2015; http://dx.doi.org/10.1155/2015/948417.

133. Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. Clin Sci 2013;124(3):139-52.

134. Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor α and blood cytokine production in type 2 diabetes. Life Sci 2000;67(3):291-300.

135. Navarro JF, Mora C, Macıéa M, Garcıéa J. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus. Am J Kidney Dis 2003;42(1):53-61.

136. Festa A, D'agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Kidney Int 2000;58(4):1703-10.

137. Ferenbach D, Kluth DC, Hughes J, editors. Inflammatory cells in renal injury and repair. Seminars in nephrology; 2007: Elsevier.

138. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E, Atkins RC, Tesch GH. Intercellular adhesion molecule-1 deficiency is protective against nephropathy in type 2 diabetic db/db mice. J Am Soc Nephrol 2005;16(6):1711-22.

139. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. Nature Rev Nephrol 2011;7(12):684-96.

140. Liangos O, Kolyada A, Tighiouart H, Perianayagam MC, Wald R, Jaber BL. Interleukin-8 and acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: A prospective cohort study. Nephron Clin Pract 2009;113(3):148-54.

141. Mahali S, Raviprakash N, Raghavendra PB, Manna SK. Advanced Glycation End Products (AGEs) Induce Apoptosis via a Novel Pathway involvement of ca2+ mediated by interleukin-8 protein. J Biol Chem 2011;286(40):34903-13.

142. Shahbazian H, Rezaii I. Diabetic kidney disease; review of the current knowledge. J Renal Inj Prev 2013;2(2):73.

143. Marikanty RK, Gupta MK, Cherukuvada SVB, Kompella SSS, Prayaga AK, Konda S, et al. Identification of urinary proteins potentially associated with diabetic kidney disease. ndian J Nephrol 2016;26(6):434-45.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2016/04	
	PROTOKOL ADI	Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde Takip Edilen Tip 2 Diyabetli Hastalarda İnterlökin-8 -251A/T Polimorfizminin Nefropati Gelişimine Etkisinin Araştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 01/08** **Tarih:13.01.2016**
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. İdris KURT'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-BAEK Yönergesi

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E☐ H☐	E☐ H☐	Mazeretli
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E☐ H☐	E☐ H☐	Mazeretli
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik 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☐	Mazeretli
Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Salim DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	Mazeretli
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	Mazeretli
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E☐ H☒	E☐ H☐	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E☐ H☒	E☒ H☐	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU
Dekan a.
Dekan Yrd.

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun …… tarih ve …….. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici TÜBAP tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde Takip Edilen Tip 2 Diyabetli Hastalarda İnterlökin-8 251A/T polimorfizminin Nefropati Gelişimine Etkisinin Araştırılması
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Şeker Hastalarının Böbrek Hastalığına olan ailesel (kalıtımsal-genetik) yatkınlığının araştırılması
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Prof. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı
- **Araştırmanın amacı: :** Diyabetik Nefropati Hastalığı, diyabeti (şeker hastalığı) olan hastaların bazılarında gelişebilen bir böbrek hastalığıdır. Yani şeker hastalığının böbrek hastalığına yol açmasıdır. Son yıllarda bazı ailesel faktörlerin yani kalıtımsal-genetik faktörlerin şeker hastalarında böbrek hastalığı gelişimini kolaylaştırıdığına dair bulgular elde edişmiştir. Bizde bu çalışmamızda Bir ailesel faktörün (genin) kişisel farklılıklarının şeker hastalığına bağlı böbrek hastalığı gelişimine etkisini incelemeyi amaçlıyoruz.
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Araştırmamız uzmanlık tezi olacak bir klinik-laboratuvar araştırmadır.
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** Ocak 2016 – Ağustos 2016
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 176 şeker hastası ve 176 sağlıklı
- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** Çalışmaya katılmayı kabul eden sağlılkı bireylerden ve diyabetik hastalarımızdan birer cc kan alarak bu kan içindeki hücrelerden ailesel (gen) özelliklerini belirleyeceğiz. Kan alımı sırasında damar yaralanması veya kan basıncı (tansiyon) değişiklikleri yaşayabilirsiniz. Bu tür etkilerin en az oranda gerçekleşmesi mümkünse hiç gelişmemesi için kan alım işlemlerinizi hastanemizin kan alım ünitesinde bu iş için eğitim almış, uzman personel tarafından gerçekleştirilecektir.

  Araştırmanın deneysel kısımları: Eğer izin verirseniz aldığımız kandan elde ettiğimiz size ait genetik (ailesel-kalıtmsal) materyalden (DNA) gen farklılıklarını çalışacağız.
- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:**

Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni: Sağlıklı gönüllülerimiz için 18 yaşını tamamlamış olma, yeni veya eski herhangi bir hastalığı olmamak; şeker hastası olan gönüllülerimiz için 18 yaşını tamamlamış olmak, Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı almış olmak.

2. **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** Sadece bir çalışmanın sonucu ile ilgili ailesel faktörle böbrek hastalığının gelişmesi arasıda ilişki olup-olmadığını kesin olarak belirlemek imkan dahilinde değildir. Ancak, benzer verilerin artması durumunda saptanan ilişki anlamlı kabul edilebilir. Bu durumda, şeker hastalarda böbrek hastalığı gelişimini kolaylaştırıcı ailesel faktörlerin bilinmesi, zamanında ve etkin koruyucu tedbirlerin alınabilmesini sağlayacaktır. Koruyucu önlem ve tedavilerin en erken dönemde başlanması ise bir taraftan hastaların yaşam kalitesini artırırken, diğer yandan son dönem böbrek hastalığı gelişimini geciktirerek hastaların diyalizsiz yaşam süresinin uzamasını ve hastalığın ülkemiz ekonomisine olan maliyetinin azalmasını sağlayacaktır.

- **Gönüllünün sorumlulukları:** Yok
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Yok
- **Risklere karşı alınan önlemler:** Atık bertarafı ve muamelesi, çalışmaların bütünlüğünü tehlikeye atmayacak şekilde yapılacaktır. Atıkların uygun bir şekilde toplanması, depolanması, bertaraf şartları, temizlenmesi ve taşınması için gerekli talimatlara uyulacaktır.
- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** Yok
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** Yok
- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** Yok
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Yok

3. **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Araştırma sonunda sizlere bilgi verilmeyecektir ancak sizler araştırmanın sonucu hakkında bilgi almak isterseniz sorumlu araştırıcıdan öğrenebilirsiniz.

- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:** Sedat Üstündağ -0532 422 07 61, İdris Kurt - 05548117710
- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:** Alınan kanlarınızdan hücreler ayrılarak ailesel bir faktörün farklılıkları incelenecektir..
- **Gönüllülerden elde edilecek biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için onay:**
- **"……(**Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde Takip Edilen Tip 2 Diyabetli Hastalarda İnterlökin-8 251A/T polimorfizminin Nefropati Gelişimine Etkisinin Araştırılması**)" kapsamında daha önce alınan alınan biyolojik örneklerimin (kan , idrar, vb…);**
-

☐ **Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.**

☐ **İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.**

☐ **Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.**

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- ***Gönüllünün; (El yazısı ile)***

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)***

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Açıklamaları yapan araştırmacının***

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih:

Ek 3

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı

Sayı : 59803669-604.99 -E.9714 07/03/2016
Konu : Sözleşme

Sayın Prof. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Yöneticiliğini yapmış olduğunuz ve Arş. Gör. İdris KURT'un "Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde Takip Edilen Tip 2 Diyabetli Hastalarda İnterlökin-8 251A/T polimorfizminin Nefropati Gelişimine Etkisinin Araştırılması " başlıklı tıpta uzmanlık projesinin 9 (dokuz) ay süre ve 20.707,00 TL ile desteklenmesine, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 01.03.2016 tarih ve 2016/04 sayılı toplantısında mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi'nin 7. maddesinin c bendi uyarınca düzenlenen Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Sözleşmesi'nin tarafınızca imzalanarak 1 (bir) hafta içinde Rektörlüğe iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Süleyman PİŞKİN
Rektör Yardımcısı

Ek:Protokol sözleşmesi (2 sayfa)

BELGENİN ASLI
ELEKTRONİK İMZALIDIR
10.03.2016

Evrakı Doğrulamak İçin : https://ebys.trakya.edu.tr/enVision/Validate_Doc.aspx?V=BEKRLS5D

Adres:Trakya Üniversitesi Rektörlüğü İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı Balkan Yerleşkesi Edirne 22030
Telefon.2842234210 Faks2842235507
EPosta:idaremali@trakya.edu.tr Elektronik Ağ http://mali.trakya.edu.tr
Bilgi için: Sabiha DERMENCİ
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni

u belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.