

156501

**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU ÇOCUK VE ADOLESANLARDA
AMBULATUVAR KAN BASINCI MONİTÖRİZASYONU
VE SERUM NİTRİT/NİTRAT DÜZEYLERİ**

Dr. ÖZDEN ÖZGÜR

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. BİLGİN YÜKSEL**

ADANA-2004

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince her aşamada desteğini gördüğüm ve birlikte çalışmaktan dolayı mutlu olduğum, tez hocam sayın Prof. Dr. Bilgin Yüksel'e, Doç. Dr. Gülen Atila'ya, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı değerli öğretim üyelerine, Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü'nün değerli öğretim üyeleri, sekreterleri, laboratuvar çalışanları ve hemşirelerine, Arş. Gör. Dr. Yaşar Sertdemir'e, eşim Dr. Mehmet Horoz'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum.





Bu alışma TF2002LTP51 no'lu proje ile Çukurova Üniversitesi Araştırma Projeleri bütçesinden desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA PROJESİ	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VIII
ABSTRACT-KEYWORDS	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS	3
2.1.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	3
Tanım	3
Epidemiyoloji	4
Etyopatogenez	5
2.2.2. Diyabetik Nefropati	7
Tanım	7
Tarihçe	8
İnsidans	9
Diyabetik Nefropati Patofizyoloji ve Risk Faktörleri	11
Diyabetik Nefropatide Klinik Seyir	15
Diyabetik Nefropatide Patolojik Değişiklikler	17
2.2.3. NİTRİK OKSİT VE DİYABETES MELLİTUS	18
Tanım ve Tarihçe	18
Nitrik Oksitin Yapısı, Sentezi ve Etkileri	19
Hastalıkların Fizyopatolojisi ile Nitrik Oksitin İlişkisi	21

3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Nitrit/Nitrat ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) Tayini	26
3.2. Kan Basıncı Tayini	29
4. BULGULAR	31
4.1. Nitrit/Nitrat Düzeyi	35
4.2. Kan Basıncı Tayini	39
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR	67
8. ÖZGEÇMİŞ	78



TABLO LİSTESİ

Tablo no:

Sayfa no:

Tablo 1.	Diyabetes Mellitus sınıflaması	3
Tablo 2.	Diyabetik nefropati için risk faktörleri	11
Tablo 3.	Çalışmaya alınan olguların cinsiyete göre dağılımı ve yaş ortalamaları	24
Tablo 4.	Çalışmaya alınan olguların gruplara göre dağılımı ve yaş ortalamaları	25
Tablo 5.	Tip I DM'lu olan çocuk ve adolesanlar (grup I), kontrol grubu (grup II)	31
Tablo 6.	Normoalbuminürik Tip 1 DM grubu (grup I), mikroalbuminürik Tip 1 DM grubu (grup II) ve kontrol grubuna (grup III) ait değerler	33
Tablo 7.	Mikroalbuminürik ve normoalbuminürik Tip 1 DM grubu arasında süre ve insülin ihtiyacına göre dağılım	37
Tablo 8.	Glisemik kontrol gruplarında değerler	37
Tablo 9.	Tip 1 DM'lu hastalar (Grup I) ve kontrollere (Grup II) ait manuel ve ambulator kan basıncı ölçüm değerleri	39
Tablo 10.	Kız ve erkeklerde kan basıncı değerleri	43
Tablo 11.	Mikroalbuminürik (Grup I), normoalbuminürik (Grup II) Tip 1 DM grubu ile kontrol (Grup III) grubuna ait kan basıncı değerleri	44
Tablo 12.	Glisemik kontrolün iyi, kötü ve orta derecede olduğu gruplarda manuel ve ambulator kan basıncı parametrelerinin minimum ve maksimum değerleri	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no:

Sayfa no:

Şekil 1.	USRDS'nin 1996'daki verilere dayanarak 1998'de hazırladığı rapora göre diyabet ve diyabet dışı nedenlere bağlı SDBY oranları	10
Şekil 2.	Tip 1 DM'nin nefropati açısından yıllara göre gösterdiği seyir	17
Şekil 3.	Endotel hücrelerinde NO yapımı ve etki mekanizması	20
Şekil 4.	Tip 1 DM ve kontrol grubunun AKŞ, HbA _{1c} , T.kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit ve GFR değerleri arasındaki ilişki.	32
Şekil 5.	Tip 1 DM ile kontrol grubundaki idrarda mikroalbumin ve nitrit+nitrat düzeyleri arasındaki ilişki	32
Şekil 6.	Mikroalbuminürik Tip 1 DM grubu, normoalbuminürik Tip 1 DM grubu ve kontrol grubuna ait ortalama HbA _{1c} , AKŞ, T. Kolesterol, HDL kolesterol, Trigliserit ve GFR düzeyleri arasındaki ilişki	35
Şekil 7.	Mikroalbuminürik, normoalbuminürik Tip 1 DM ve kontrol grubunun ortalama NO ₂ +NO ₃ düzeyleri arasındaki ilişki	36
Şekil 8.	Mikroalbuminürik, normoalbuminürik Tip 1 DM grubu ile kontrol gruplarında glomerüler filtrasyon hızı ile serum NO ₂ +NO ₃ düzeyi arasındaki ilişki	36
Şekil 9.	Tip 1 DM ve kontrol grubuna ait tüm ambulatuvar kan basıncı değerleri	40
Şekil 10.	Tip 1 DM ve kontrol grubuna ait ambulatuvar olarak ölçülen gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı değerleri	41
Şekil 11.	Tip 1 DM ve kontrol grubuna ait ambulatuvar olarak ölçülen gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama diastolik kan basıncı değerleri	41
Şekil 12.	Tip 1 DM ve kontrol grubuna ait ambulatuvar olarak ölçülen gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama map değerleri	42
Şekil 13.	Tip 1 DM ve kontrol grubuna ait gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama kalp hızı değerleri	42

KISALTMA LİSTESİ

ABPM	:(Ambulatory blood pressure monitoring) Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu
NO	:Nitrik oksit
MAP	:(Mean arterial pressure) Ortalama arteriyel basınç
DN	:Diyabetik nefropati
Tip I DM	:Tip 1 diyabetes mellitus
GFR	:Glomerüler filtrasyon hızı
TNF-α	:Tümör nekrozis faktör-alfa
TNF-β	: Tümör nekrozis faktör-beta
IFN-α	:Interferon-alfa
IFN-γ	:Interferon-gama
MHC	:(Major histocompatibility complex) Majör histokompatibilite kompleksi
ICA	:Adacık hücre antikoru
IAA	:İnsülin oto antikoru
GADA	:Glutamik asit dekarboksilaz antikoru
IA-2	:Protein tirozin fosfat benzeri antikor
SDBY	:Son dönem böbrek yetmezliği
HbA_{1c}	:Hemoglobin A _{1c}
GH	:Growth hormon
IGF-1	:İnsülin benzeri büyüme faktörü tip 1
DCCT	:(The diabetes control and complications trial research group) Diyabet komplikasyonları ve kontrolü çalışması
ACE	:Anjiyotensin konvertan enzim
EDRF	:(Endothelium derived relaxing factor) Endotel ilişkili relaksasyon faktörü
NOS	:Nitrik oksit sentaz
NO₂	:Nitrit
NO₃	:Nitrat
nNOS	:Nöronal nitrik oksit sentaz
eNOS	:Endotelial nitrik oksit sentaz
iNOS	:İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
GIS	:Gastrointestinal sistem
ARDS	:Adult respiratuvar distress sendromu
STZ	:Streptozosin
VKİ	:Vücut kitle indeksi
CHOD-PAP	:Kolesterol oksidaz peroksidaz yöntemi
GPO-PAP	:Gliserol fosfat peroksidaz yöntemi
AKŞ	:Açlık kan şekeri
MAH	:Mikroalbumin atılım hızı
PPD	:Pozitif prediktif değer
NDP	:Negatif prediktif değer

ÖZET

Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuk ve Adolesanlarda Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu ve Serum Nitrit/Nitrat Düzeyleri

Ambulatuvar ölçülen kan basıncı parametreleri ve nitrit/nitrat düzeylerinin normoalbuminürik ve mikroalbuminürik Tip 1 diyabetes mellituslu hastalar ile sağlıklı kontrollerde değerlendirilmesi planlandı.

Tip 1 diyabetes mellitusu olan 40 hasta ve 35 sağlıklı kontrolde ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapıldı. Nitrit/nitrat düzeyleri diyabetik bireylerin tümünde ancak kontrol grubundaki bireylerin sadece 26'sında ölçülebildi. Çalışmaya alınan bireylerin yaş, vücut kitle indeksi ve diyabet süreleri birbiriyle uyumlu idi. Yirmi dört saatlik idrarda 3 kez bakılan mikroalbumin düzeylerinden 2'si 20-200 µgr/dakika arasında olan diyabetik bireyler mikroalbuminürik olarak kabul edildi.

Gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama sistolik, diastolik ve MAP değerleri mikroalbuminüriklerde normalbuminürik ve kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Gece ve 24 saatlik ambulatuvar kalp hızları da aynı şekilde mikroalbuminüriklerde yüksek tespit edildi. Mikroalbuminüriklerde gece kan basıncındaki düşüş (non-dipping) hem sistolik hem de diastolik kan basıncında gözlemlendi. Glomerüler filtrasyon hızı artmış olan normalbuminürik bireylerde de sistolik kan basıncında dipping fenomeni kaybı saptandı. Nitrit/nitrat düzeyleri mikroalbuminüriklerde normalbuminürik ve kontrollere göre daha yüksekti ancak bu yükseklik sadece kontrol grubu için anlamlı idi. Nitrit/nitrat düzeyleri ve ambulatuvar olarak ölçülen bütün kan basıncı parametreleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile diyabetik nefropatili bireylerde kan basıncındaki erken değişiklikler daha doğru bir şekilde ortaya konabilir. Diyabetes mellitus seyrinde görülen renal hemodinamik değişikliklerin patogenezinde Nitrit/nitrat önemli rol oynuyor görülmektedir. Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile nitrit/nitrat düzeyleri arasındaki ilişki diyabetik nefropatinin önlenmesi ve/veya ilerleyişinin yavaşlatılmasında yeni ufuklar açılmasına neden olabilir.

Anahtar kelimeler: Tip I diyabetes mellitus, Mikroalbuminüri, ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu, gece kan basıncı, kalp hızı, renal hemodinamik değişiklikler.

ABSTRACT

The Levels Of Serum Nitrite/Nitrate And Ambulatory Blood Pressure Monitoring Measures In Childhood And Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus

To assess ambulatory blood pressure monitoring measures and nitrite/nitrate levels in normo- and microalbuminuric Type 1 diabetic subjects and healthy controls.

Ambulatory blood pressure monitoring was undertaken in 40 Type 1 diabetic subjects (24 normo- and 16 microalbuminuric subjects) and 35 controls. Nitrite/nitrate levels were measured in all diabetic and 26 control subjects. Subjects were matched for age, bodymass index and diabetes duration. Microalbuminuria was diagnosed on the basis of a urinary albumin excretion rate between 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ in two of the three 24-h urine collections.

Microalbuminurics differed from the normoalbuminurics and controls in having significantly higher systolic, diastolic and mean 24-h arterial pressure levels. Nighttime and 24-hour ambulatory heart rate was also significantly higher in microalbuminurics than the others. The loss of decline in nocturnal blood pressure (non-dipping) was observed for both systolic and diastolic in microalbuminurics. Non-dipping in systolic was also observed in normoalbuminurics with increased glomerular filtration rate. Nitrite/nitrate levels were higher in microalbuminurics than normoalbuminurics and controls but the difference was significant only for the latter. Nitrite/nitrate levels were positively correlated with all ambulatory blood pressure monitoring measures.

Ambulatory blood pressure monitoring may accurately identify the changes in blood pressure in the early stage of diabetic nephropathy. Nitrite/nitrate seems to play an important role in the pathogenesis of renal hemodynamic changes early in the course of diabetes. The relationship between ambulatory blood pressure monitoring measures and NO levels might be a new era in prevention and/or slowing the progression of diabetic nephropathy.

Key words: Type I diabetes mellitus, Microalbuminuria, ambulatory blood pressure monitoring, nocturnal blood pressure, heart rate, renal hemodynamic changes

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diyabetes mellitus (Tip 1 DM), pankreas Langerhans adacıklarının β hücrelerinden çeşitli nedenlere bağlı olarak insülin salgısının yetersiz olmasından veya hiç olmamasından kaynaklanan bir hastalıktır. Çocukluk ve genç erişkin dönemin en sık gözlenen kronik, endokrin hastalığıdır.⁽¹⁾ Etiyopatogenezinde genetik, çevresel ve otoimmün faktörler rol oynamaktadır.^(2, 3) Yirmibeş yıldan daha uzun süre Tip 1 DM'lu olan hastaların yaklaşık %40'ında diyabetik nefropati görülmekte olup uzun dönemde Tip 1 DM'dan ölümlerin %50'sinden bu komplikasyon sorumlu olmaktadır.⁽¹⁾

Klinik diyabetik nefropati yüksek mortalite hızı, artmış koroner arter hastalığı ve hipertansiyon ile yakından ilişkilidir. Arteriyel hipertansiyon diyabetes mellitusta diyabet dışı hastalara oranla iki kat daha yüksek sıklıkta görüldüğünden ve kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olduğundan büyük bir öneme sahiptir.⁽⁴⁾

İyi kontrol edilmeyen hastalarda diyabetik nefropati mikroalbuminuri ile başlayarak; proteinüri, azotemi ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyen bir seyir izlemektedir.^(5, 6) Kan basıncının normale getirilmesi, normogliseminin sağlanması ve diyetle protein alımının kısıtlanması gibi önlemlerle böbrek fonksiyonlarındaki gerileme yavaşlatılabildiğinden nefropatinin erken tanısı önemlidir.⁽⁶⁾

Tip1 DM'lu hastalarda mikroalbuminürinin saptanmasının önemi bilinmektedir^(7,8) ve Tip 1 DM'lu hastalarda diyabetik nefropatinin erken göstergelerinden birisi olarak kullanılmaktadır.⁽⁹⁾ Ayrıca hastalarda kan basıncındaki değişikliklerin rutin ve manuel ölçüm yöntemleri ile saptanamadığı ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (ABPM) ile izlendiğinde ise hipertansiyonun daha erken dönemlerde geliştiğinin anlaşıldığı rapor edilmektedir.⁽⁹⁾

Diyabetik nefropati gelişiminde rolü olduğu düşünülen mediatörlerden birisi de nitrik oksit (NO) sistemidir.⁽¹⁰⁾ Nitrik oksit böbreğin hem hemodinamisi hem de morfolojisi üzerine etki ediyor görünmekle birlikte diyabetik nefropati gelişimindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Deneysel olarak oluşturulan diyabetik modellerde glomerüler filtrasyon hızı (GFR) NO'nun salınım ve etkisinde artışa yol açmaktadır.⁽¹¹⁾ Biyopsi çalışmalarında; preglomerüler veya afferent arteriyollerdeki

vazodilatasyonun diyabetik hiperfiltrasyonun nedeni olduğu gösterilmiştir. Bu vazodilatasyonun sorumlusunun ise NO olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.⁽¹²⁾

Bu alışmada Tip 1 DM'lu ocuk ve adolesanlarda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu uygulanması, serum nitrit/nitrat düzeyi ölçümü yapılması ve her iki parametrenin metabolik kontrol, mikroalbuminüri, glomerüler filtrasyon hızı, lipid düzeyleri ve birbirleri ile olan ilişkilerinin değeriendirilmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes mellitus (DM) glukozun uygun olarak metabolize edilememesi sonucu gelişen süregen bir hiperglisemi durumu olup, klasik semptomları aşırı susama, idrar miktarında artış ve kilo kaybıdır. ⁽¹³⁾ DM'un başlıca 2 majör tipi söz konusu olup; bunlar, insülin eksikliği (Tip 1) ⁽¹⁴⁾ veya mevcut insüline karşı olan duyarsızlıktan (Tip 2) ⁽¹⁵⁾ kaynaklanmaktadır. İlk kez 1979 yılında sınıflandırılan ve daha sonra değişik sınıflandırmalar yapılan bu hastalık grubu için Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Diyabet Birliği son olarak 1998'de yeni bir sınıflama önermiştir. Bu yeni sınıflama Tablo 1'de gösterilmiştir. ⁽¹⁶⁾

Tablo 1: Diyabetes Mellitus Sınıflaması

A-Tip 1 Diyabetes Mellitus 1-Tip 1A (otoimmün) 2-Tip 1B (idyopatik)
B-Tip 2 Diyabetes Mellitus
C-Diğer tipler 1-Beta (β) hücre fonksiyonlarının genetik bozuklukları 2-İnsülin etkisinin genetik bozuklukları 3-Enfeksiyonlar 4-Kimyasal ajanlar ve ilaçlar 5-Ekzokrin pankreas hastalığı
D-Gestasyonel diyabet

2.1.1 TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

TANIM

Çocuk ve adolesanlarda görülen diyabetin büyük bir oranını Tip 1 DM oluşturmaktadır. Tip 1 DM her yaşta gelişebilmesine rağmen daha çok 30 yaş öncesinde görülür. DM'un bu formunda pankreas langerhans adacıklarında insülin salgılayan β hücrelerinin ilerleyici ve selektif yıkımı söz konusudur. Şiddetli

derecede β hücre yıkımı söz konusu olduğundan bu hastalar insülin bağımlıdırlar ve insülin tedavisi yapılmadığı takdirde birkaç gün içerisinde ketoasidoz, koma ve ölüm gelişir.^(13, 17)

Tip 1 DM'un iki formu vardır; Tip 1A otoantikor pozitifliğinin olduğu ve adacık hücrelerinin uzun bir prodromal evre sonrası ilerleyici harabiyetinin geliştiği tiptir. Tip 1 diyabetin bu formu en sık olarak çocukluk döneminde görülür. Tip 1B'de ise otoantikor pozitifliği yoktur ve buradaki β hücresi yıkımının mekanizması tam bilinmemektedir.^(18, 19)

Tip DM'lu hastalarda adacık hücrelerindeki inflamasyona bağlı olarak hücresel nekroz ve lenfositik infiltrasyon da görülür ki bu olaya insülitis denir. İnsülitis, diyabetin özgün klinik semptomları gelişmeden haftalar önce gelişir. Kilo kaybı, aşırı susuzluk hissi ve aşırı miktarda idrar çıkarma gibi klasik semptomlar sıklıkla hastalık başlamadan önce bulunmaktadır.^(18, 19)

Hastalığın görülme sıklığının ülkelere göre değişkenlik göstermesi ve son yıllarda küçük yaşta çocuklarda hastalık insidansının daha fazla artış göstermesi dikkatleri epidemiyoloji-etiyoloji ilişkisine yönlendirmiştir.⁽²⁰⁾

EPİDEMİYOLOJİ

Tip 1 DM insidansı ülke ve bölgelere göre farklı dağılım göstermekte ve bazı bölgelerde hastalık insidansı diğer yerlere göre 20-60 kat daha fazla olabilmektedir.⁽²¹⁾ Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Tip 1 DM Asya, Okyanusya ve Güney Amerika'da en düşük; Avrupa'da ise en yüksek insidansa sahiptir. Ülke olarak en düşük insidans Kore ve Meksika'dan (0,6-1/100 000); en yüksek insidans ise Finlandiya'dan (35-60/100 000) bildirilmektedir.^(21, 22) Tip 1 DM insidansındaki bu coğrafi farklılık toplumların etnik özellikleri, yıllık ortalama sıcaklık dereceleri (Ekvatora olan uzaklık), bazı viral enfeksiyonların prevalansları ve yaşam tarzı gibi çevresel faktörler ile açıklanmaya çalışılmaktadır.⁽²³⁾ Sıcak bölgelerdeki Tip 1 DM insidansının düşük olması dolayısıyla D vitamininin muhtemel koruyucu etkisi son yıllarda üzerinde durulan önemli konulardan birisidir. Beyaz ırkta ömür boyu Tip 1 DM riski yaklaşık %0,4'dür.⁽²⁴⁾ Göçmenlerin göç ettikleri ülkenin epidemiyolojik özelliklerini kazandıkları gözlenmiştir.⁽²¹⁾

Tip 1 DM tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte esas olarak çocukluk döneminin hastalığıdır (10-18 yaş) ve yaşamın ilk altı ayında oldukça nadirdir. Hastalık insidans olarak 5-7 yaşlarında ilk doruk noktasını yapar. Daha sonra azalma gösterir fakat puberte döneminde tekrar artarak ikinci doruk noktasına ulaşır (11-14 yaşta). Bu iki doruk noktasının nedenleri; okula başlama ile enfeksiyon ajanlarına maruz kalma olasılığının artması, pubertede insülin antagonisti hormonların (gonad hormonları ve büyüme hormonu) artışı ve püberte dönemi streslerinin etkisi şeklinde açıklanmaktadır.⁽²⁵⁾

İnsidans açısından kızlarla erkekler arasında anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte Tip 1 DM insidansının yüksek olduğu ülkelerde erkeklerde, düşük olduğu ülkelerde ise kızlarda daha çok görülmektedir.⁽²⁶⁾

ETYOPATOGENEZ

Tip 1 DM'un genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisiyle başlayan otoimmün pankreas β hücre inflamasyonu sonucu geliştiği yapılan araştırmalarda saptanmıştır.⁽²⁷⁾

Genetik Faktörler

Genetik faktörler Tip 1 DM'a olan duyarlılığın 1/3'ünden sorumludur. Duyarlılık genleri otoimmün aktivitenin oluşmasına neden olur. Bu genler olmaksızın sadece çevresel etkenlerle diyabet oluşturulması yeterli değildir.⁽²⁸⁾

Tip 1 DM'lu kişilerin %80-85'inin diğer aile bireylerinde diyabet bulunmamakla birlikte birinci derece yakınları için risk %5 , diyabetli çocukların kardeşleri için risk %6, anne Tip 1 DM ise çocuklarda ortaya çıkma riski %2-3, baba Tip 1 DM ise risk %4-6'ya çıkmaktadır.⁽²⁹⁾ Monozigotik ikizlerden birinde Tip 1 DM olduğunda diğeri için risk %10-55'dir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Tip 1 DM için hayat boyu riskin monozigotik ikizlerde %70, dizigotik ikizlerde ise %10-15 olduğu gösterilmiştir.^(30, 31)

Çevresel Faktörler

Muhtemel etkili çevresel faktörler viruslar, diyet içerikleri, toksik maddeler ve strestir.⁽³²⁾ Birçok virus pankreas β hücrelerini hedef alarak onları direkt sitolitik etkiyle ya da onlara karşı otoimmün saldırı başlatmak suretiyle yok edebilmektedir.^(33, 34) Bu viruslar arasında kabakulak, Cocksackie, retroviruslar,

Ebstein Barr virusu, Sitomegalovirus ve kızamıkçık bulunmaktadır.^(35, 36,) Özellikle konjenital kızamıkçık sendromu olan çocuklarda 5-20 yıl içinde yaklaşık %12-20 oranında diyabet görülmektedir.⁽³⁷⁾

Erken dönemde inek sütü ile beslenen çocukların anne sütü ile beslenen çocuklara oranla daha çok Tip 1 DM riski taşıdığı saptanmıştır. Ayrıca tütülenmiş ve konserve edilmiş etlerde bulunan nitrozaminlerin, gluten ve soya fasülyesi ununun, çinko eksikliğinin, alloxan, pentamidin, streptozotosin ve sıçan zehirinin (vakor) de diyabet yapıcı etkinliğinin olduğu tespit edilmiştir.⁽³⁸⁾

Son yıllarda anne bebek kan grubu uyumsuzluğunun da özellikle beş yaşından küçük çocuklarda olmak üzere Tip 1 DM'un gelişme riskini artırdığına dikkat çekilmektedir.⁽³⁹⁾

Sezeryanla doğum, respiratuar distres sendromu, erken doğum ve iri bebek gibi faktörlerin zayıf da olsa Tip 1 DM gelişim riskini artırdığını, intra uterin gelişim geriliğinin ise riski azalttığını gösteren çalışmalar vardır.⁽²⁵⁾

Otoimmunité

Tip 1 DM klinik olarak ortaya çıkmadan yıllar önce sürecin başladığına dair Tip 1 DM'lu hastaların ikizleri ve birinci derece yakınlarının uzun dönem izleminden elde edilen veriler yardımcı olmaktadır.⁽⁴⁰⁾

β hücrelerinde immun toleransın bozulmasına sebep olan virus, toksin, stres gibi etkenlerle salgılanan interlökin-1, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), TNF- β , interferon-alfa (IFN- α), IFN- γ gibi çeşitli sitokinlerle endotel yüzeyinde bulunan MHC sınıf I molekülleri açığa çıkarılır. Bunun sonucu olarak makrofajlar ve sitotoksik CD8+ T lenfositleri adacıkları infiltre etmektedir⁽⁴¹⁾ ve yıkım başlamaktadır. Ayrıca adacıklara MHC sınıf II molekülleri ile aktive olan yardımcı CD4+ lenfositleri, naturel killer hücreler ve B lenfositleri infiltre olmaktadır. β hücre yıkımı için CD4+ ve CD8+ T lenfositlerine birlikte gereksinim vardır.⁽⁴²⁾

Sonuçta yıkılan β hücreleri insülin yapamaz hale gelir. Mutlak insülin yetmezliğinin gelişmesi ve sağlam β hücre oranının %20 oranına inmesi Tip 1 DM'da klinik dönemin en güçlü göstergeleridir.⁽⁴³⁾

Tip 1 DM'un otoimmun hastalık olduğunu gösteren otoantikörler da tespit edilmiştir. Bunların en önemlileri; adacık hücre antikoru (ICA), insülin oto antikoru

(IAA), glutamik asit dekarboksilaz antikoru (GADA) ve protein tirozin fosfataz benzeri antikoru (IA-2)'dur.⁽⁴⁴⁾

ICA; Yeni tanı almış Tip 1 DM'luların %80'inde, normal popülasyonun ise %0.8-4'ünde pozitifdir. Tanıdan hemen sonra serumda düzeyi azalır.^(45, 46)

IAA; Tedavi sırasında insüline karşı antikor gelişimi ve preklitik dönemde tanı amaçlı kullanılır.⁽⁴⁷⁾ Tip 1 DM için duyarlılık ve spesifite açısından en önemli gösterge ICA ve IAA'nın ikisinin birden pozitif bulunuşudur. İkisinin pozitifliği klinik döneme hızla geçişi göstermektedir.⁽⁴⁸⁾

GADA; Beyinde inhibitör nörotransmitter ve pankreas adacıklarında ise parakrin sinyal ileticisi olan gamma aminobütirik asit sentezinde rol alan nöronal bir enzimdir. Pankreas adacıkları embriyogenezde nöronal krestten köken alır. Tip 1 DM'da GADA preklitik ve erken klinik dönemde yüksek bulunmuştur.⁽⁴⁹⁾ Klinikte özellikle takipte, aile bireylerinde preklitik dönemin belirlenebilmesi için yapılan araştırmalarda ve Tip 1 DM'da yapılan immuno terapinin değerlendirilmesinde de kullanılır.⁽⁴⁶⁾

IA-2; Yeni tanı almış Tip 1 DM'lu hastaların yaklaşık %60-80'inde ve normal bireylerin %2'sinde pozitif bulunur. Pozitifliği yıllar sonra da bulunabilir.⁽⁴⁶⁾

Bunların dışında anti-37 kDa, ICA-69, antikarboksiptidaz-H gibi otoantikörler Tip 1 DM'lu hastalarda saptanabilir.⁽⁵⁰⁾

DM'un her iki formunun (Tip 1 ve Tip 2) uzun dönem komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere iki kategoride incelenmektedir. Retinopati, nefropati ve nöropati mikrovasküler komplikasyonlar sınıfında incelenirken, koroner arter hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları makrovasküler komplikasyonlar sınıfında incelenmektedir.⁽¹⁷⁾

2.2.2.DİYABETİK NEFROPATİ

Tanım

Diyabetik nefropati diyabetik mikroangiopatinin bir sonucudur. Bu patolojinin böbrekte oluşturduğu lezyon arteriolar hiyalinozis ve interstisyel fibrozisle ilişkili glomerüloskleroza özel bir formudur. Normoalbuminüriden son dönem böbrek yetmezliğine kadar değişebilen bir seyir izleyen bu duruma genellikle mikroalbuminüri ve takibinde aşikar proteinüri öncülük eder. Normal bireylerde

günlük olarak idrarla atılan proteinlerin %11'den fazlasını albumin oluşturur. Sağlıklı insanlarda albuminin idrarla atılım hızı 2.5-26 mg/24 saattir. Günlük olarak idrarla atılan albumin miktarının 30-300 mg/24 saat veya 20-200 µg/dk arasında olması mikroalbuminüri olarak adlandırılır. Bu oranın 300 mg/24 saat veya 200 µg/dk üzerinde olmasına ise makroalbuminüri denir. Terapötik önlemlerle gidişi yavaşlatılabilirse de belirgin albuminüri gelişen diyabetik hastaların son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleyişi kaçınılmazdır.^(51, 52, 53,54, 55, 56, 57)

Tarihçe

2000 yıldan daha uzun bir zaman öncesinde Charaka ve Sushruthra adlı iki hindu hekim birisi zayıflık, dehidratasyon, poliüri ve halsizlik ile seyreden; diğeri ise obes, iri yapılı kişilerde olan ve aşırı uyuma isteği ile seyreden iki farklı diyabet tipi tariflemişlerdir.⁽¹⁶⁾ Diyabet ile böbrek arasındaki ilişki o dönemdeki Hindu sanskritlerinde ve Kapadokya'nın Aretaios'u ve Cassius Felix gibi antik çağın medikal otörlerince de belirlenmişti.⁽⁵⁸⁾

Diyabetik hastalarda böbrek problemlerinin gelişimi yüzyıllar önce tanımlanmış olmasına rağmen, renal lezyonların özelliği ve metabolik kontrol, antihipertansif tedavi, protein kısıtlı diyet gibi terapötik önlemlerle hastalığın progresyonunun yavaşlatılabilmesinin belirlenmesi son birkaç dekata dayanmaktadır.⁽¹³⁾ Diyabetik hastalarda diyabete bağlı proteinürinin tanımlanmasının ilk kez 18. yüzyılda yapıldığı bilinmektedir.⁽⁵⁴⁾

İlk olarak 1764 yılında Cotugno diyabetik hastalarda proteinüriyi tanımlamıştır.⁽⁵⁸⁾ 1836 yılında Bright albüminürinin ciddi renal hasarın göstergesi olabileceğini ileri sürmüştü^(54, 59), 1840 yılında Rayer⁽⁵⁴⁾ ve 1859 yılında da Griesinger diyabetin böbrek yetmezliğinin sık bir nedeni olduğuna dikkat çekmişlerdir. Griesinger diyabette görülen renal ve özellikle glomerüler lezyonlara da dikkat çekmiş ancak bu lezyonların diyabete spesifik olup olmadığını gösterememiştir.⁽⁵⁸⁾ Armanni (1839-1903) diyabetik hastalarda tubuler epitelyal hücrelerde vakuolizasyonu tanımlamıştır.⁽⁵⁸⁾ 1936 yılında Kimmelstiel ve Wilson diyabette görülen interkapiller glomerüler lezyonların özelliğini tanımlamış ve proteinüri, hipertansiyon ve progressif böbrek yetmezliği ile kendini gösteren klinik sendrom ile bağlantısını ortaya koymuşlardır.^(53, 54, 59) Bir dekat sonra Lundbeak diyabette

görülen böbrek değişikliklerinin jeneralize mikroanjiopatinin bir formu olduğunu ortaya koymuştur.⁽⁵⁸⁾

Mikroalbuminürinin diyabetik nefropatinin güçlü bir delili olduğu ilk olarak 1980'lerde yapılan 4 farklı çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalardan herbirisinde mikroalbuminüri için kullanılan tanım farklı da olsa, mikroalbuminüri saptanan hastalarda 6-14 yıl içinde nefropati gelişmiştir. İzleyen dönemlerde Almdal ve arkadaşlarının yaptığı daha geniş kapsamlı bir çalışma ile mikroalbuminürinin günümüzde kullanılan tanımını yapmıştır.^(60, 61)

İnsidans

Diyabetik nefropati SDBY'nin en sık nedeni olup, diyaliz tedavisi almakta olan hastaların üçte birinde etyolojik neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabetik nefropatinin kümülatif insidansı 25 yıl için 1940 ile 1950 yılları arasında %40'tan %25-30'lara düşmekle birlikte bu oran 1980'lere kadar bu şekilde süregelmiştir.^(62, 63)

Tip 1 DM olan hastalarda böbrek yetmezliği gelişimi son birkaç dekatta azalmakla birlikte %15-40 hastada mikroalbuminüri gelişmekte ve bu oran orta derecede glikozile hemoglobin (HbA1c) yüksekliği ile seyreden zayıf glisemik kontrol, hipertansiyon, yüksek LDL kolesterol düzeyi ve sigara içimi ile daha yüksek olmaktadır. Tip 2 DM olan hastalarda bu oran %5-20 arasında değişmektedir.^(6, 64)

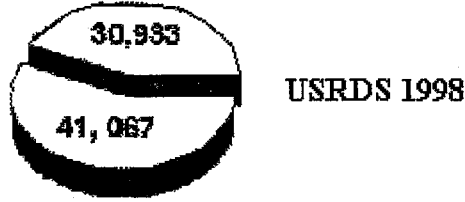
Tip 1 DM'lu hastalarda diyabetik nefropatinin daha sık görüldüğü aslında tam anlamıyla belirgin değildir.⁽⁶⁵⁾ Tip 2 DM'un daha sık rastlanan bir hastalık olmasından dolayı diyaliz tedavisi gerektiren son dönem böbrek yetmezlikli hastaların çoğunluğunu (%60) Tip 2 DM'lu hastalar oluşturmaktadır.^(66, 67, 68, 69)

Diyabetik nefropati gelişimi yukarıda saydığımız risk faktörlerine ek olarak diyabetes mellitusun süresi ile de yakından ilişkilidir. Proteinüri ile kendini gösteren diyabetik nefropati 10 yılını doldurmamayan bir hastada nadiren gelişebilir. Tip 1 DM'da 40 yıl süren bir hastalık varlığında diyabetik nefropati gelişme sıklığı %40'tır. Tip 1 DM'da nefropati gelişimi için gerekli ortalama süre 16-17 yıldır. Ancak Tip 1 DM'lu hastalarda hastalığın başlangıcından 5 yıl sonra mikroalbuminüri açısından yıllık tarama önerilirken, Tip 2 DM'lu hastalarda bu taramanın hastalığın tespitinden itibaren yıllık olarak yapılması önerilmektedir.⁽⁷⁰⁾

Birleşik Devletler Renal Veri Sistemi'nin (USRDS) 1996'daki verilere dayanarak 1998'de hazırladığı rapora göre 1996 yılında diyaliz tedavisi veya renal

transplant gerektiren 283.932 hastanın 92.211 (%32.4)'inde diyabetes mellitus mevcut idi. Yine aynı yıl içinde yeni gelişen 72.000 adet son dönem böbrek hastalığı (SDBY) vakasının 30.393 (%43)'ünü diyabetik hastalar oluşturmakta idi.⁽⁷¹⁾ (şekil-1)

1996'daki SDBY insidansı; diyabet %43, diğerleri %57



Şekil 1. USRDS'nin 1996'daki verilere dayanarak 1998'de hazırladığı rapora göre diyabet ve diyabet dışı nedenlere bağlı SDBY oranları

Diyabetik hastalardan özellikle son dönem böbrek yetmezliği gelişen ve diyaliz tedavisi gerektirenlerin sosyal ve ekonomik durum üzerine getirdikleri yük anlamlı olarak fazladır.⁽⁵¹⁾ Diyabetik hastalardan son dönem böbrek yetmezliği gelişenler için yapılan masraf tüm sağlık harcamalarının %10'unu oluşturmaktadır. Bundan dolayıdır ki; bu durumun önlenmesi ve gelişiminin geciktirilmesi açısından doğru tanı ve erken tedavi temeline dayandırılacak yeni stratejilerin geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Böyle bir durumda hem hastanın daha refah içinde yaşaması sağlanacak hem de ekonomi üzerine getirdiği yük azaltılacaktır.⁽⁷²⁾

Diyabetes mellitusu olmayanlarla kıyaslandığında diyabeti olan hastalarda renal replasman tedavisi gerektirenlerin morbidite ve mortaliteleri daha yüksektir. Kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riski diyabeti olmayanlarla kıyaslandığında, diyabetik hastaların iki kat daha fazla risk altında olduğu görülür. 1980'lerde son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastaların prognozu oldukça kötü olup, 2 yıllık yaşam oranı %50 civarında idi. Bazı iyileşmelerin kaydedilmesine rağmen diyabetiklerin ölüm oranı diyabeti olmayanlara göre halen yüksek seyretmektedir.⁽⁵¹⁾

İlginç olan nokta proteinürisi olan hastaların prognozunun proteinürisi olmayan diyabetik ve genel popülasyona göre daha kötü olmasıdır. Proteinürisi olan diyabetik hastaların kardiyovasküler mortalite oranı proteinürisi olmayan diyabetik

hastalardan 4 kat, genel popülasyondan 37 kat daha fazladır. Diyabetik hastaların yaşam kalitesini ve yaşam süresini bu kadar olumsuz etkileyen bu komplikasyonun önlenmesi ve elden geldiğince progresyonunun yavaşlatılması temel amaç olmalıdır. Literatürde belirtilen tedavi stratejileri idealden uzak olmakla birlikte, bu olumsuz durumun tedavi edilmesi için mantıklı tedavi yaklaşımları sunmaktadır.⁽⁵¹⁾

Diyabetik Nefropati Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri

Diyabetik nefropati patogeneğinde çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Bunlar arasında en önemlileri olarak görülen genetik, metabolik ve hemodinamik faktörler arasında hiperglisemi, hipertansiyon, etnik köken, cinsiyet, aile öyküsü, hastalığın süresi ve sigara içimi yer almaktadır (Tablo 2). Belirtilen risk faktörleri hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM için geçerlidir.^(6, 52, 66,69, 73, 74, 75)

Tablo 2: Diyabetik nefropati için risk faktörleri

Hiperglisemi	Etnik köken
Hipertansiyon	Meksikalı-Amerikalılar
Mikroalbuminüri	Amerikan yerlileri
Uzun süren diyabet	Afrikan-Amerikalılar
Yaş	Asyalılar
Aile öyküsü	Erkek cinsiyeti
Hipertansiyon	Sigara kullanımı
Kardiyovasküler hastalık	Genetik
Nefropati	İnsülin direnci
	Angiotensin-konverting enzim polimorfizmi
	Iyon transport disregülasyonu
	Hiperkolesterolemi

1-Hipertansiyon ve diyabetik nefropati

Tip 1 DM sekonder hipertansiyonun majör nedenleri arasında yer aldığından diyabetik çocuk ve yetişkinlerde kan basıncı ölçümü büyük önem taşır. Bu hastalarda kan basıncı ölçüm ve kaydının düzenli olarak yapılması gereklidir. Üzerinde durulması

gereken bir nokta da hemodinamide meydana gelen ve rastgele kan basıncı ölçüm metodu ile saptanamayan erken değişikliklerin olabileceği ve bunların 24 saatlik kan basıncı ölçümü ile belirlenebileceğidir. Bu yöntem ile mikroanjiopatinin en erken bulgusu olan diurnal sistolik ritmin kaybı saptanabilmektedir. Diurnal ritm kaybının patofizyolojisi yalnızca son dönem böbrek yetmezliği gelişimi ile ilgili olmayıp dislipidemi, obezite ve vasküler anormallikler ile de yakından ilişkilidir.^(76, 77, 78, 79) Eritrositlerdeki artmış sodyum-lityum countertransport aktivitesi de hipertansiyon, nefropati ve her ikisi için bir risk faktörü olabilir. Bu durumun esansiyel hipertansiyonda da arttığı görülmüştür. Bu taşıyıcı sisteminin artmış aktivitesi böbreğin sodyum tutma eğiliminin bir göstergesi olabileceği gibi mezangial ve düz kas hücrelerinde mitojenik aktiviteyi başlatıcı bir etkiye de sahip olabilir.⁽⁸⁰⁾

Diyabetik nefropatide glomerüler filtrasyon hızında (GFR) major bir azalma olmadan önce genellikle kan basıncında hafif bir artış olur, ancak bu durum albuminüri öncesinde görülmeyebilir. Tip 1 DM'lu hastalarda hipertansiyon genellikle diyabetik nefropati gelişimi ile birlikte olur. Tip 1 DM'lu hastalarda yapılan prospektif çalışmalarda kan basıncı artışı ile albumin ekskresyonu artışı arasında paralellik olduğu ve ortalama kan basıncı ile albumin ekskresyon hızı arasında korelasyon olduğu dikkati çekmiştir.⁽⁸¹⁾ Genel bir bulgu olmamakla birlikte nefropati gelişen hastaların kan basınçları daha yüksek çıkmakta ve bu grup hastalarda hipertansiyona ailesel yatkınlık olduğu da görülmektedir.⁽⁸²⁾

Hipertansiyon DM'un mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının şiddetlenmesine yol açmaktadır. Kan basıncında meydana gelen artış mı mikroalbuminüriye yol açıyor, yoksa renal hastalık mı hipertansiyonu başlatıyor halen tartışma konusudur.⁽⁸³⁾

2-Hiperglisemi ve Diyabetik Nefropati

Hipergliseminin nefropati gelişimi üzerine olan etkisi birçok patogenetik mekanizma ile açıklanmaktadır. Mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte hipergliseminin GFR'yi orta derecede arttırdığı gösterilmiştir. Kontrollerle karşılaştırıldığında glukoz aracılıklı GFR artışının özellikle Tip 1 DM'un başladığı erken dönemlerde daha belirgin olduğu saptanmıştır. Ancak hipergliseminin nasıl hiperfiltrasyona neden olduğu henüz tam olarak anlaşılabilmemiş değildir.⁽⁶⁾ Hipergliseminin neden olduğu intraglomerüler hipertansiyon ve renal hiperperfüzyona

bağlı gelişen artmış glomerül içi basınç proteinlerin mezangium içinde depolanmasına ve sonunda glomerüloskleroza yol açar. Yine non-enzimatik glikozilasyon da lipoprotein anormalliklerinde olduğu gibi diyabetik nefropatiye katkıda bulunabilir.^(6, 51, 84, 85)

Glisemik kontrolün düzeyi amino asit infüzyonuna olan cevabı module etmektedir. Amino asit infüzyonu diyabetiklerde GFR'de fazla bir artış oluşturmakta ve kan şekerinin insulin ile normalleştirilmesiyle hiperfiltrasyon normale gelmektedir. GFR artışından sorumlu tutulan diğer faktörler arasında büyüme hormonu (GH), insulin benzeri büyüme faktörü tip 1 (IGF-1), keton cisimleri, diyetle alınan protein artışı ve katekolaminler, atriyal natriüretik peptit, prostaglandinler, renin-anjiotensin sistemi ve nitrik oksit gibi bazı vazoaaktif peptitlere olan vasküler cevapta değişiklik yer almaktadır.⁽⁶⁾

GFR'deki başlangıç artışı Tip 1 DM'lu hastaların %25-50'sinde görülürken, Tip 2 DM'lu hastaların büyük kısmında da bu durum izlenmektedir. Büyük olasılıkla hiperfiltrasyonu başlatan birçok faktör söz konusudur.⁽⁸⁶⁾ Artmış GFR'nin intrarenal hemodinami ve glomerüloskleroz gelişimi ile ilişkisi birçok diyabetik deneysel modelde yoğun olarak test edilmiştir. Renal kan akımı ve kapiller basınç hiperfiltrasyondan sorumludur. Glomerüler hipertansiyon sistemik hipertansiyondan bağımsız olarak gelişebilir ve diyabetik nefropatinin başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir faktör olabilir.⁽⁸⁷⁾ Glomerüler hipertansiyon intrarenal vasküler dirençte oluşacak azalma ile daha belirgin hale getirilebilir. Lokalize hipertansiyonun bu formu endotelyal ve epitelyal hücre hasarı oluşturarak normal filtrasyon bariyerinin bozulmasına yol açabilir. Ek olarak glomerül kapillerin duvar geriliminde olan artış bazal membran kalınlaşması, mezangial hücre proliferasyonu ve mezangial matriks yapımında artışa neden olabilir.⁽⁶⁾

Diyabet Komplikasyonları ve Kontrolü Çalışmasında (DCCT) diyabetik nefropati gelişiminde glisemik kontrolün belirleyici bir faktör olduğu belirlenmiştir. Yoğun olarak tedavi edilip HbA_{1c} düzeyi % 7'nin altında tutulan Tip 1 DM'lu hastalarda mikroalbüminüri görülmesi ile belirlenen nefropati gelişme sıklığının HbA_{1c}'nin % 9 civarında olduğu daha az kontrollü diyabetiklere göre % 50 oranında daha az olduğu ortaya konulmuştur. Aynı şekilde nöropati ve retinopati gelişimi de sıkı glisemik kontrol ile ciddi olarak azalmıştır.⁽⁸⁸⁾

3-Genetik-Ailesel Yatkınlık ve Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropatinin diyabetiklerin sadece bir kısmında gelişmesi genetik yatkınlık olasılığının gündeme gelmesine neden olmuştur. Bu görüşü destekleyen bulgular arasında Tip 1 DM'lu kardeşlerden birinde nefropati gelişmesi halinde diğerinde bu komplikasyon gelişme riskinin çok artması ve nefropatinin hem Tip 1 DM, hem de Tip 2 DM için ailesel kümelenme göstermesidir. Her ne kadar bu konudaki tartışmalar devam etse de diyabetik nefropatinin ailesel yatkınlık göstermesinin nedenleri arasında en fazla sorumlu tutulan neden anjiyotensin-konverting enzim (ACE) gen polimorfizmidir.^(6, 52, 85)

Diyabetik nefropatiye bazı etnik gruplarda daha sık rastlanmaktadır. Özellikle Amerika yerlilerinde ve Afrikan-Amerikalılarda beyazlara göre 6 kat daha fazla izlenirken, siyah ırkta da 3 kat daha fazla gelişmektedir. Yine diyabet sıklığının dünyada %70 gibi bir sıklıkla en fazla olarak görüldüğü Arizona Pima yerlilerinde diyabetik nefropati insidansı % 40-50 olup, SDBY gelişimi de diğer toplumlardan 20 kat daha fazla olmaktadır. Etnik kökenler arasında bu kadar anlamlı düzeyde farklılık olmasının nedeni bilinmemekle birlikte, en azından sistemik hipertansiyona predispozisyon yaratan etnik nedenle kısmi ilişkisi olabileceği düşünülmektedir.^(6, 52, 85)

Tip 1 ve Tip 2 DM'lularda erken dönemde böbrek volümünde kontrollerle karşılaştırıldığında artış olur. Bu büyümeye neden olan uyarı ve bunun injüri ile ilişkisi tam olarak belli değildir. Ancak özellikle artmış hidrostatik gradient varlığında glomerüler kapillerlerde gelişen dilatasyonun duvar geriliminde yapacağı artışın zararlı etkisi olabilir.⁽⁶⁾

4-Sigara Kullanımı ve Diyabetik Nefropati

Sigara içiminin Tip 1 DM'lu hastalarda renal hasarlanma için güçlü bir belirleyici olduğu tanımlanmıştır. Aynı şekilde Tip 2 DM'lu hastalarda da mikroalbuminüri sıklığı sigara içenlerde içmeyenlere göre daha sık olarak saptanmıştır. Erkek hastalardan yeni Tip 2 DM tanısı alanlardan sigara içenlerde albuminüri sigara içmeyenlerden 3-4 kat daha sık olmaktadır. Sigara içimi diyabetik hastalarda mikroalbuminüri gelişim riskini, mikroalbuminüriden aşikar proteinüri evresine geçişi ve son dönem böbrek yetmezliği gelişimi riskini arttırmaktadır.^(52, 75, 85)

Diyabetik Nefropatide Klinik Seyir

Tip 1 DM'da nefropatinin ilerleyişi normal böbrek fonksiyonundan son dönem böbrek yetmezliğine kadar olan bir seri evreyi içerir. Aynı evreler Tip 2 DM için de aynıdır. İdrarla albumin atılımının artması böbrekteki bir takım histolojik ve fonksiyonel anormalliklerin bir göstergesidir.^(6, 52,89)

Diyabetes mellitusta renal tutulumun en erken bulgusu glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ve böbrek boyutunda artmadır. Evre I olarak adlandırılan bu evreye hiperfiltrasyon evresi de denilir ve daha çok Tip 1 DM için geçerli olsa da Tip 2 DM'da görülebilir. Tip 1 DM'da tanı anında renal fonksiyonlar genellikle normal olmakla birlikte GFR'nin dikkatli olarak incelenmesi sonrasında %25-50 hastada GFR'de artış saptanabilir. GFR'deki artış böbrek boyutunun yaklaşık olarak %20'lik bir artışı ile yakından ilişkilidir.^(6,52, 72,89)

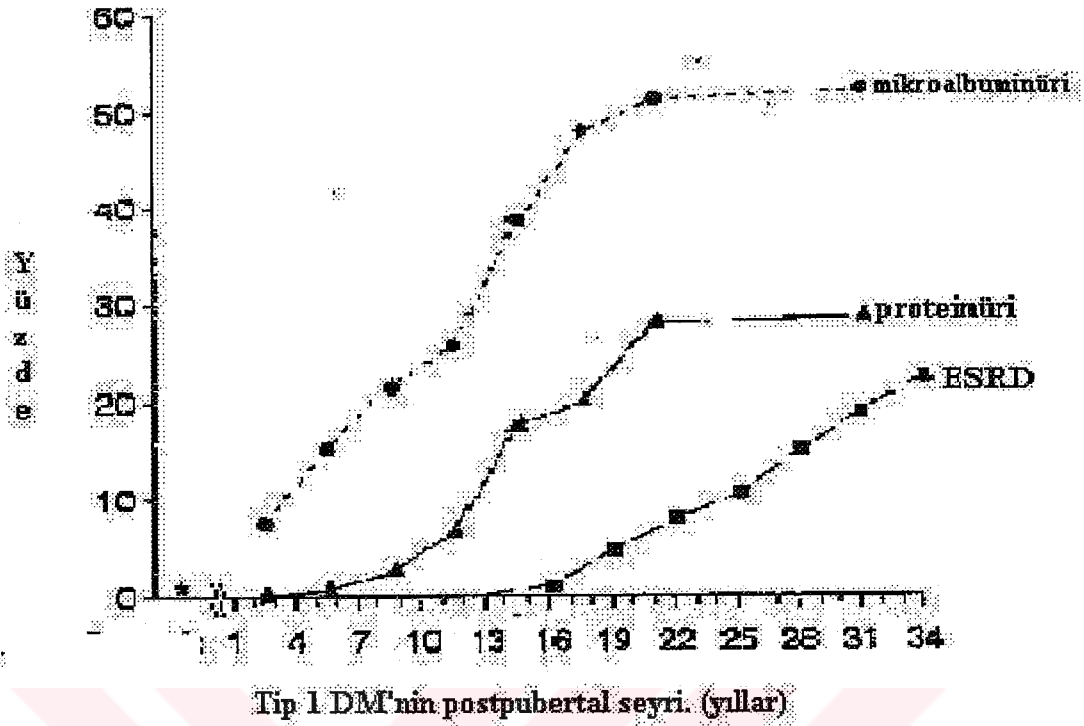
Evre 2'de klinik olarak belirgin hastalık olmadan glomerüler mezengial genişleme, glomerüloskleroz, bazal membran kalınlaşması ile karakterizedir.⁽⁵²⁾

Evre 3 diyabetin başlangıcından sonraki 7-15 yıl içinde gelişen evre olup bu evrede mikroalbuminüri düzeyinde, artmış üriner albumin atılımı sözkonusudur. Tip 1 DM'da 10-30 yıllık bir periyotta (ortalama 16 yıl) dipstick yöntemi ile saptanacak proteinüri nefropatinin ilk klinik delili olabilir. Ancak daha erken dönemlerde sensitif antikor teknikleri ile mikroalbuminüri varlığı gösterilebilir. Bu faza "yeni başlayan nefropati dönemi" denilir. Mikroalbuminüri tipik olarak belirgin proteinüri gelişmeden önceki 5-8 yıl içinde görülür. Hasta evre 3'te olduğu sürece GFR normal sınırlardadır veya hafif artmıştır ve bu dönemde yapılacak tedavi ile albuminüri önlenabilir, nefropati ilerleyişi durdurulabilir veya yavaşlatılabilir. Tip 2 DM'lu hastaların yaklaşık %3-30'unda tanı anında orta derecede proteinüri ve hipertansiyon mevcuttur. Bunun nedeni Tip 2 DM'lu hastaların tanı almadan önceki birkaç yıl hiperglisemik olmaları ve bu hastaların tanı aldıklarında evre 1-2'ye kadar ilerlemiş olmasından kaynaklanmaktadır. Erken dönemde proteinüride görülen bu yüksek orana rağmen Tip 2 DM'lu hastaların yalnızca %10-20'sinde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişir. Ancak diyabetik hastaların %80-90'ında Tip 2 DM mevcut olduğundan SDBY gelişmiş diyabetik nefropatili hastalarının yaklaşık %50'sini Tip 2 DM'lu hastalar oluşturur.^(6, 51, 52, 72)

Evre 4 proteinüri, normal veya hafif azalmış GFR ile karakterize aşikar nefropati evresidir. Mikroalbuminürinin başlangıcından sonraki yaklaşık 5-8 yıl içerisinde proteinüri ilerler ve rutin idrar dipstickleri ile ölçülebilecek düzeye gelir. Proteinüri ilerleyebilir ve nefrotik düzeye ulaşabilir. Bu durumu hipertansiyon eklenmesi veya mevcut olan hipertansiyonun kötüleşmesi ve GFR’de ilerleyici düşüş izleyebilir. Glomerüloskleroz evre 3 ve 4 süresince devam eder. Evre 4’te yapılacak tedavilerle nefropatinin ilerleyişi yavaşlatılabilir ancak son dönem böbrek yetmezliğine gidiş önlenemez. Mikroalbuminüri başlangıcından sonra GFR’de yıllık olarak 10-14 ml/dk’lık azalma görülür. Bazı çalışmalarda kaydedilen GFR’deki yıllık 5 ml/dk’lık azalma muhtemelen kan basıncı kontrolünün, kan şekeri kontrolünün iyi yapılması veya her ikisi ile ilişkili olabilir.^(6, 52)

Proteinüri 5 yıldan önce veya 30 yıldan sonra gelişirse veya beraberinde diyabetik retinopati gibi komplikasyonlar mevcut değilse diyabetik nefropati dışında bir tanının araştırılması gereklidir. Aynı şekilde GFR’de yıllık 5-10 ml/dk’dan fazla düşüşün olması da klinisyenin diyabet dışında başka bir hastalığın olasılığı açısından dikkatini çekmelidir.^(6, 52)

Evre 5 diyabetin başlangıcından sonraki 20-40 yıllık süre içinde gelişir. Bu evre GFR’de sürekli bir düşüş ve kan basıncında artış ile karakterizedir. Bu evreye gelen hastaların %50-75’i 10-18 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerler.⁽⁵²⁾ Şekil 2’de diyabetik nefropatinin yıllara göre gösterdiği seyir izlenmektedir.



Şekil 2. Tip 1 DM'nin nefropati açısından yıllara göre gösterdiği seyir. (89)

Hematüri gelişimi diyabetik nefropatide nadir olmamakla birlikte %30 kadar hastada görülebilir. Glomerülonefritte olduğu gibi eritrosit silendirleri de görülebilir. Papiller nekroz nadir olmakla birlikte görülebilir. Bu durum ani başlangıçlı böğür ağrısı, hematüri ve nadiren kreatinin düzeyinde artış ile kendini gösterir.⁽⁶⁾

Diyabetik Nefropatide Patolojik Değişiklikler

Erken dönemde görülen artmış glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek boyutlarındaki artış kendini glomerül ve tubül boyutlarındaki artış ile gösterir. Glomerülün mezangial kompartımanındaki artış mezangial hücrelerin artışı ve artmış matriks yapımına bağlanmaktadır. Ekstrasellüler matrikste nodüler artış olurken glomerlün içinde diffüz artış söz konusudur. Ekstrasellüler matriksteki bu nodüllere Kimmelstiel-Wilson nodülleri denilir ve muhtemelen yaygın matriks artışının farklı geometrik dizilişinden kaynaklanmaktadır. Mezangium arttıkça kapillerlerin yoğunluğu ve onlara ait filtrasyon alanı ilerleyici şekilde azalır ve bu anormalliğin filtrasyon hızı azalmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Glomerüler bazal membran da progressif olarak kalınlaşır ancak bunun filtrasyon hızındaki azalma ile ilişkisi tam olarak gösterilememiştir.^(6, 72, 90)

Böbrek hastalığının ilerlemesi ile tubulointerstisyel patoloji de eklenir. Tubüler bazal membran kalınlaşır ve nadiren proksimal tubul epitelinde glikojen damlacıkları (Armanni Epstein lezyonları) görülür. Tubulointerstisyel lezyonlarda progressif fibrosis ve atrofik tubülleri çevreleyen mononükleer hücre infiltratları izlenir. Bazıları da proteinöz silendirler içerir. Aslında bu lezyonlar Tip 1 DM ve Tip 2 DM’da özdeştir. Ancak diyabet dışındaki böbrek hastalıklarında da glomerül içinde nodüler büyüme paterni izlenebilir. Renal rezervin progressif azalmasıyla glomerüllerdeki skleroz ve skleroze olan glomerüllerin sayısı artar. Ancak diyabetin süresi ile histopatolojik değişikliklerin şiddeti arasında katı bir ilişki tam olarak mevcut değildir.^(6, 72, 90)

2.2.3. NİTRİK OKSİT VE DİYABETES MELLİTUS

Tanım ve Tarihçe

Nitrik oksit (NO) son yıllarda tanımlanan, homeostazisin devamı için gerekli temel bir molekül olduğu kadar birçok insan hastalığının patogenezinde potent sitotoksik etkili, çok kısa ömürlü bir serbest radikaldir.^(91, 92) 1980’lerde Furchgott ve Zawadski organ banyosuna aldıkları izole arter preparatlarında asetil kolinle oluşturdıkları relaksasyonun kesinlikle endotele bağımlı olduğunu ve bu etkinin “labil bir hormonal faktör” ile sağlandığını göstermişlerdir. Çünkü asetilkolin ile oluşan bu gevşeme, arteriyel endotel ortadan uzaklaştırıldığında veya harap edildiğinde görülmemiştir.⁽⁹³⁾ Bundan dolayı bu faktör EDRF olarak adlandırılmış ardından EDRF ile ilgili araştırmalar hız kazanmıştır. Başlangıçta EDRF araşidonik asidin lipooksijenaz kolundaki bir ara ürün olarak değerlendirilmiştir.⁽⁹¹⁾ Ignarro ve arkadaşları⁽⁹⁴⁾ ile Palmer ve arkadaşları⁽⁹⁵⁾ ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda EDRF’yi damar endotelinden izole etmişler ve bu yapının dominant kısmının NO olduğunu tespit etmişlerdir. 1988’de Palmer ve arkadaşlarının EDRF ile ilgili yaptıkları araştırmada bu molekülün yarı ömrünün çok kısa olduğu, aktivitesinin saniyeler içinde oluşup, bir başka forma dönüşerek sona erdiği görülmüş ve mevcut yapının NO olduğuna dair bilgiler iyice pekişmiştir. Yine aynı araştırmalar sırasında NO’nun L-argininden sentezlendiği keşfedilmiş ve NO sentezi reaksiyonunu gerçekleştiren enzime nitrik oksit sentaz (NOS) adı verilmiştir.^(96, 97) Araştırmalar arttıkça NO’nun fizyolojik ve patolojik olaylardaki rollerinin boyutları genişlemiş ve Amerika’da 1992 yılının Aralık ayında ‘Science’ dergisi tarafından yılın molekülü seçilmiştir.⁽⁹¹⁾

Nitrik Oksitin Yapısı, Sentezi ve Etkileri

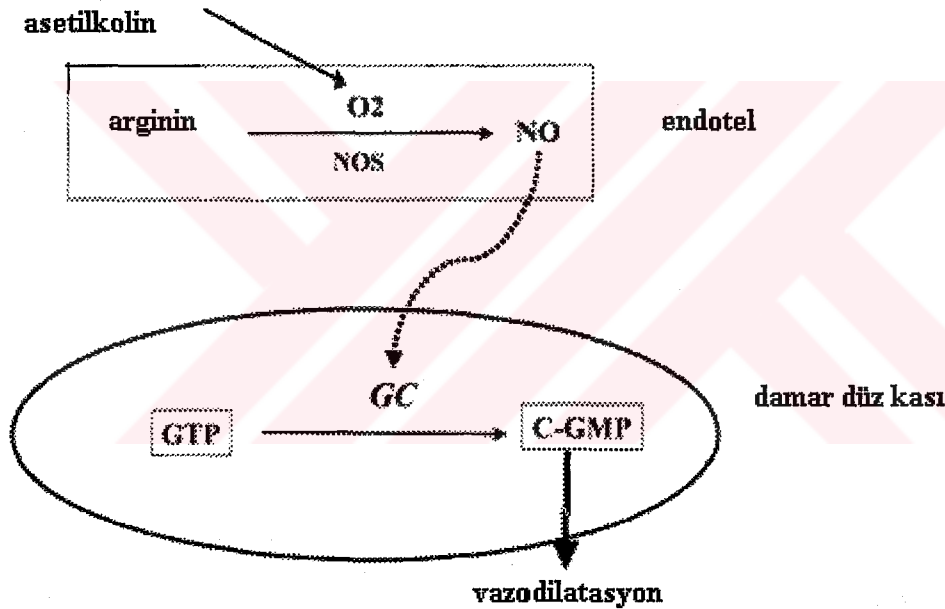
Renksiz ve son derece toksik bir gaz olan NO serbest radikal yapısında olmasından dolayı yarı ömrü çok kısadır. NO lipofilik özellikte olup oksijensiz ortamda oldukça stabildir ve suda erir.^(96, 97) Düşük konsantrasyonda iken NO toksik değildir ve çok önemli fizyolojik işlevlerin gerçekleşmesinde rol alır.⁽⁹⁸⁾ Havadaki NO oksijenle oksitlenerek 3-20 saniye gibi çok kısa sürede NO₂- (nitrit) ve NO₃- (nitrat) oluşturur, NO'nun yapısındaki çiftlenmemiş elektronlar azot ve oksijen atomları üzerinde yer değiştirerek rezonans stabilesi sağlar, reseptörden bağımsız olarak membranlardan kolayca diffüze olabilir.^(99, 100) Tüm bu özellikleri NO'ya ideal bir haberci molekül özelliği kazandırmaktadır.⁽⁹⁹⁾ NO ve tekrar NO'ya dönüşebilen nitrojen oksitleri (NO₂, N₂O₃, N₂O₄ v.b.) güçlü nitroze edici ajanlardır ve primer ile sekonder aminleri nitrozleyerek nitrozaminleri oluştururlar. Nitrozaminler DNA'da nitrozilasyon, deaminasyon yapabilir ve alkil nükleofillerin oluşumuna neden olarak onkogenleri aktifleştirir ve malign transformasyona neden olabilirler.⁽⁹¹⁾ Yine düşük konsantrasyondaki NO'nun hemoglobine bağlanma affinitesi oksijene nazaran oldukça yüksektir ve hemoglobin okside formunda ise NO'yu önce NO₂'ye ardından NO₃'e oksitler. Görüldüğü gibi dolaşımdaki oksihemoglobin NO için kuvvetli bir oksidan olup onun etkilerini engelleyen bir inhibitördür.^(100, 101)

Nitrik oksit sentezi oksidoredüktaz ailesinin bir üyesi olan nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından gerçekleştirilir. NOS'un bu zamana kadar 3 izoformu izole edilmiştir. Bunlar nöronal (nNOS) Tip 1, endotelial (eNOS) Tip III, indüklenebilir (iNOS) ise Tip II ve Tip IV şeklindedir. Bu 4 izoformdan herbiri L-argininin L-citrülline oksidasyonu ile nitrik oksit sentezini sağlamaktadır. İlk ikisi hücre içerisinde kalsiyum artışına nitrik oksit yapımını artırarak cevap verebilme yeteneğine sahipken son ikisi hücre içi kalsiyumundan etkilenmez ve sitokinler vasıtası ile başta makrofaj olmak üzere polimorfonükleer hücreler, hepatositler, damar düz kasları, damar endoteli, astrosit ve kondrositler tarafından üretilebilir. iNOS'un ayrıca diğer iki forma nazaran daha kuvvetli enzimatik aktivitesi de mevcuttur.^(91,102)

Tip 1 NOS (nNOS) santral sinir sisteminde nöromodülatör olarak görev yapar. Sinapsların şekillenmesinde, koku alma, görme, ağrıyı algılama, öğrenme, serebral vasküler homeostazisin kontrolünde ve hafıza işlevinde etkilidir. Periferik sinir sisteminde nonadrenerjik nonkolinerjik sistemde nörotransmitter olarak görev yapar.

Ek olarak solunum fonksiyonunda, penil ereksiyonda, gastrointestinal sistem motilitesinde, mesane sfinkter işlevinde ve tüm dokuların kan basınçları ve kan akışının düzenlenmesinde rol alır.^(91, 102)

Tip III NOS olan eNOS mekanik, reseptör bağımlı ve resptör bağımsız olmak üzere birçok uyarıya cevap olarak vasküler tonus ayarlanmasında işlev görmektedir. eNOS tarafından yapılan NO vasküler düz kaslardan diffüze olarak guanylat siklaz enzimini aktive eder. Bunun sonrasında siklik GMP’de meydana gelen artış; düz kaslarda gevşemeye neden olur. (şekil 3) Dolayısıyla NO’daki artışın net etkisi vazodilatasyon olmaktadır. eNOS tarafından yapılan NO bazal olarak da az miktarda sentezlenir ve beyin gibi bazı sistemler için bazal NO yapımı esastır.^(91, 102)



Şekil 3:Endotel hücrelerinde NO yapımı ve etki mekanizması

Tip II ve Tip IV NOS olan iNOS uyarıldığı zaman NO yapımı yapısal formdaki gibi kısa sürmez, saatlerce hatta günlerce devam edebilir. Özellikle nonspesifik immünitede önemli rol oynar. Bakteri, virus, mantar ve tümör hücreleri ile protozoonlara karşı sitotoksik ve sitostatik etki oluşturur. İnflamatuar ve otoimmün hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiştir. iNOS hücrenin genel yapısında mevcut değildir, ancak patofizyolojik durumlarda sitokinlere cevap olarak birçok hücre tipinde üretimi uyarılır.^(91, 102)

Hastalıkların Fizyopatolojisi İle Nitrik Oksitin İlişkisi

a. Kardiyovasküler Sistem: Koroner arter spazmında NO yetmezliğinin önemli katkısının olması muhtemeldir. Yapılan çok sayıdaki araştırmada eNOS'un özel inhibitörlerle inhibisyonu sonucu lokal ve sistemik vazokonstriksiyon ve hipertansiyonla kombine tablolar ortaya çıkmaktadır.^(103, 104)

Aterosklerozda oluşan aterom plaklarına bağlı olarak endotel bütünlüğü bozulmakta ve gevşeme azalmakta ancak bu değişiklikler normal damar kısımlarında da görülmekte ve bunun sebebinin NO'nun süperoksit radikaller tarafından yıkımının artması, hücrelerin reseptör fonksiyonlarının bozulması ve endotel hücrelerinin NO prekürsörü olan L-arginin'i alma veya metabolize etme fonksiyonlarındaki aksaklıktan kaynaklanıyor olabileceği öne sürülmektedir.⁽¹⁰⁵⁾

Hipertansiyon, diyabetes mellitus ve özellikle hiperlipidemik hastalarda endotelial vazodilatasyon mekanizmasının bozulmuş olması NO'nun genel dolaşım yanında doku ve organların lokal sirkülasyonlarında da etkili olduğunu göstermektedir.^(104, 105)

Koroner arterlerde egzersiz sonrası artan oksijen ihtiyacının sağlanmasında NO aracılıklı vazodilatasyonun rolü mevcuttur.⁽¹⁰³⁾ NO'nun trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibisyon yolu ile de koroner arter hastalığı için koruyucu olduğu da gösterilmiştir.^(106, 107)

b. Gastrointestinal Sistem: Mide mukozasının hasarlanmaya karşı korunmasında etkili olan kanlanma mekanizmasında NO'nun rolü olduğu düşünülmektedir.⁽¹⁰⁸⁾ Gastrointestinal sistemin (GIS) nöronal kontrolünde özellikle de 'Auerbach' pleksusunda bilginin yayılmasında NO nörotransmitter olarak etki etmektedir.^(108, 109) NO ayrıca üst GIS'deki sfinkter fonksiyonlarında^(109, 110) ve otonom olarak kontrol edilen barsak peristaltizminde etkili olmaktadır.⁽¹¹⁰⁾

c. Solunum Sistemi: Yapılan deneysel çalışmalarda NO'nun solunum sisteminde bronkodilatasyon yaptığı gösterilmiştir.⁽¹¹¹⁾ Dolayısıyla ARDS dahil birçok akciğer hastalığında kullanılabileceğine dair çalışmalar devam etmektedir.⁽⁹¹⁾

d. Sinir Sistemi: Santral sinir sisteminde önemli bir transmitter olan glutamat ile başlatılan transmisyonun devam ettirilmesinde NO'nun rolü vardır.^(112, 113) NO'nun glutamatla olan bu ilişkisinden dolayı hafıza oluşması ve öğrenme fizyolojisinde rolü olduğuna inanılmaktadır.⁽¹¹³⁾ Ancak glutamat salınımı NO'nun miktarını arttırmakta ve

bu etkiden dolayı Alzheimer ve Parkinson hastalıkları ile epilepsinin patogeneğinde NO'nun etkili olabileceği sonucuna varılmaktadır.^(110, 114)

e. Hipertansiyon ve Böbrek: Eldeki veriler NO eksikliğine bağlı hipertansiyonun NO'nun boşalması sonucu oluştuğunu göstermektedir. Ancak hipertansiyon ya da NO eksikliğinden hangisinin önce geldiği henüz kesinleşmemiştir.^(104, 115) Bazı hayvan modellerinde NO eksikliğinin hipertansif krizi tetiklediği gösterilmiştir.⁽¹¹⁶⁾

Yapılan birçok çalışmada üriner sistemde NO ile ilgili veriler şöyle sıralanabilir;

-Böbreğin bazal kan akımı bradikinin ve asetilkolin ile uyarılan NO sentezi ile ilişkilidir. Burada NO ile renin-angiotensin sisteminin etkileşimi söz konusudur.⁽¹¹⁷⁾

-Glomerülofritlerde lokal makrofajlar tarafından NOS indüklenerek NO yapımı artırılır ve bu da koruyucu etki yapar.⁽⁹¹⁾

-NO angiotensin-II'nin fizyolojik antagonistidir ve bundan dolayı natriürezin modifiye edilmesinde etkilidir.^(118, 119) Ayrıca NO renin ekskresyonunu da etkilemektedir.⁽¹²⁰⁾

-Kronik böbrek yetmezliğinde NO üretiminin azalmasını bu hastalarda görülen hipertansiyondan sorumlu tutan görüşler vardır. Ayrıca esansiyel hipertansiyon gelişiminden sorumlu tutan hipotezler de mevcuttur.^(121, 122)

f. NO ve Diyabetes Mellitus: DM'un kronik komplikasyonları olan vasküler lezyonların (mikro ve makroanjyopati) gelişiminde en azından kısmen de olsa NO yetersizliğinin sorumlu olduğu söylenebilir.^(123, 124, 125) Mikroanjyopatide azalmış NO konsantrasyonu birçok çalışmada gösterilmiştir. Son araştırmalarda azalan NO'ya ilave olarak, diyabetik hastalarda artan süperoksit radikallerin NO'nun büyük kısmını bloke ettiği tespit edilmiştir. Bazı araştırmalarda otoimmün bir nedenle aktive olmuş makrofajların NO salınımını artırarak pankreas adacık hücrelerinde hasar oluşturduğu ve bundan dolayı Tip 1 DM etyolojisinde NO'nun yer alabileceği belirtilmiştir.⁽¹²⁶⁾

g. Diyabetik Nefropati ve NO: Nitrik oksit diyabetik nefropati gelişimine katkıda bulunan mediatörlerden birisidir.⁽¹¹⁾ Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte hem hemodinamik hem de morfolojik değişiklikler üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Deneysel olarak oluşturulan diyabetik modellerde GFR artışı NO'nun salınım ve etkisinde artışa yol açmaktadır.⁽¹²⁾ Streptozotosin (STZ) verilerek

oluşturulan hayvan diyabetes mellitus modellerinde üriner NO metabolitlerinde ($\text{uNO}_2^- + \text{NO}_3^-$) artış olduğu ve bir NOS inhibitörü olan N-nitro-L-arginine verilmesi ile de normalde DM'a eşlik eden GFR artışının önlendiği belirlenmiştir.⁽¹²⁷⁾ Diğer taraftan NO'nun indüklediği damarsal gevşemenin DM'da bozulduğu ve bir NO prekürsörü olan L-arginine verilmesi ile bunun yeniden sağlanabildiği görülmüş. Buradan da erken deneysel DM'un NO yapım defekti ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.⁽¹²⁸⁾ NO düzeyini arttıracak şekilde uzun süreli diyetel L-arginine verilmesi STZ'nin indüklediği DM'da normalde görülen vasküler ve yapısal değişiklikleri önlediği gösterilmiştir.^(129, 130) Sonuç olarak denilebilir ki glomerüler hiperfiltrasyon ve mikroalbuminüriye yol açan makromoleküllere karşı permeabilite artışı patogeneğinde NO'ya bağlı gelişen vazodilatasyonun büyük rolü vardır.^(131, 132)

Yukarıda saydıklarımıza ilave olarak NO'nun; reperfüzyon hasarı oluşumu⁽⁴⁵⁾, trombosit fonksiyonları inhibisyonu ve septik şokta lökosit adezyonunun engellenmesi⁽¹¹⁰⁾ korpus kavernozumun kanlanması⁽¹³³⁾, testosteron düzeylerinin arttırılması⁽¹³⁴⁾, uterus kontraktilesi⁽¹³⁵⁾, alt üriner sistem sfinkter fonksiyonları⁽¹²¹⁾, steroid hormonların modülasyonu⁽¹⁰⁰⁾ gibi birçok fonksiyonları da bulunmaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Mayıs 2001- Mayıs 2003 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'nde prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya 5 yıl ve öncesinde Tip 1 DM tanısı olan 40 hasta (20 kız, 20 erkek; yaş ortalamaları 14 ± 3 yıl), kontrol grubu olarak da herhangi bilinen hastalığı olmayan 35 sağlıklı çocuk (18 kız, 17 erkek; yaş ortalaması 13 ± 3.1 yıl) alındı (Tablo 3). Ambulatuvar kan basıncı ölçümleri hasta ve kontrol grubunun tamamında, diğer parametreler hasta grubunun tamamında ancak $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ (nitrit/nitrat) ölçümü kontrol grubundaki bireylerin 26'sında yapılabildi (Teknik yetersizlik nedeniyle). Bu bireylerin 13'ü kız, 13'ü erkek; yaş ortalaması ise 13.4 ± 3.5 yıl idi.

Tablo 3: Çalışmaya alınan olguların cinsiyete göre dağılımı ve yaş ortalamaları

	Cinsiyet						Yaş Ortalaması (yıl)
	Kız		Erkek		Toplam		
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde(%)	
T1DM Grubu	20	50	20	50	40	53,3	14.0 ± 3.0
Kontrol	18	51,4	17	48,6	35	46,7	13 ± 3.1
Toplam	38	100	37	100	75	100	13.3 ± 3.4

Tip 1 DM'lu hastalar 24 saatlik idrarda bakılan mikroalbumin düzeylerine göre; idrardaki mikroalbumin atılım hızı (M.A.H) 20-200 $\mu\text{g}/\text{dk}$ arasında olanlar mikroalbuminürik Tip 1 DM grubu, bu düzeyin altında olanlar ise normoalbuminürik Tip 1 DM grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Mikroalbuminürik Tip 1 DM grubu, 16 hastadan (7 kız, 9 erkek; yaş ortalamaları 14.6 ± 3.1 yıl); normoalbuminürik Tip 1 DM grubu ise 24 hastadan (13 kız, 11 erkek; yaş ortalamaları 13.6 ± 3.1 yıl) oluşmakta idi (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışmaya alınan olguların gruplara göre dağılımı ve yaş ortalamaları

	Sayı	Yüzde	Yaş Ortalaması (yıl)
Mikroalbuminürik Tip 1 DM Grubu	16	40	14.6 ± 3.1
Normoalbuminürik Tip 1 DM Grubu	24	60	13.6 ± 3.1
Toplam	40	100	14.0 ± 3.0

Çalışmaya alınan çocukların anne ve babalarına çalışma protokolü anlatıldı, yazılı olarak da bilgilendirilerek izinleri alındı. Ayrıca Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Komitesi'nden de izin alındı.

Olguların hiç birisi sigara içmiyor ve antioksidan etkinliği olduğu bilinen herhangi bir ilaç veya ajan kullanmıyordu. Boy (Stadiometer ile) ve ağırlık ölçümleri aynı cihazlarla ve aynı doktor tarafından yapıldı. Pubertal sınıflama için Tanner evrelemesi kullanıldı.

Olgularda bakılan parametreler aşağıdaki yöntemlerle değerlendirildi;

-Vücut Kitle İndeksi (VKİ); ağırlık (kilogram cinsinden), boyun metrekaresine (santimetre cinsinden) bölünerek hesaplandı.

-Kan Şekeri; Hekzokinaz yöntemi ile Modüler D-P-P Analizörleri (Roche-Germany) kullanılarak,

-Total Kolesterol; CHOD-PAP Yöntemi (Kolesterol oksidaz-peroksidaz) ile,

-HDL Kolesterol; enzimatik direk (çöktürmesiz) yöntem ile,

-Trigliserid; GPO-PAP (Gliserol fosfat peroksidaz) yöntemi ile ölçüldü.

-LDL Kolesterol; Friedwald Formülü: $LDL = [Total\ kolesterol - (HDL + TG/5)]$ kullanılarak hesaplandı.

-HbA_{1c}; Immünoassay (Hemolizat Aplikasyonu. Integre 800-Roche) yöntemi ile Tip 1 DM grubunda her 3 ayda bir, kontrol grubunda ise bir kez ölçüldü. Normal aralık %4,8-6 kabul edildi.

-İdrarda Mikroalbumin; 24 saatlik idrarda Türbidometrik yöntem (Integra-800 Roche) kullanılarak; Tip 1 DM grubunda 3 ay ara ile 3 kez, kontrol grubunda ise bir kez bakıldı. Tip 1 DM grubunda yapılan 3 ölçümden en az 2 tanesinde idrar mikroalbumin düzeyi 20-200 µg/dk arasında olanlar mikroalbuminürik olarak kabul edildi.

-Serum ve İdrar Kreatinini; Kinetik Jaffe yöntemi ile modüler D-P-P analizörleri (Roche Germany) kullanılarak ölçüldü.

-Glomerüler filtrasyon hızı (GFR); 24 saatlik idrar toplandı. Serum ve idrar kreatinin değerleri ölçüldü. $[\text{İdrar kreatini} / \text{serum kreatini}] \times [\text{idrar volumü (ml)} / 1440] \times [1,73 / \text{m}^2] = \text{ml} / \text{dk} / 1,73 \text{ m}^2$ formülü kullanılarak hesaplama yapıldı. Normal aralık 90-110 ml/ dk/ 1,73 m² kabul edildi.

Tip 1 DM'lu olgular diyabetes mellitusa ait diğer komplikasyonlar açısından da incelendi.

Göz Muayenesi; Diyabetik retinopati açısından oftalmologlar tarafından önce görme keskinliği Snellen eşeli ile değerlendirildi; daha sonra biomikroskop ile ön segment (konjuktiva, kornea, iris ve lens) muayenesi yapıldı. Göz siklopilejik ve midriyatik ajanlar ile dilate edildi. 15-20 dakika sonra indirekt oftalmoskop ile fundus muayenesi yapıldı. Muayene bulgularına göre hastalar iki gruba ayrıldı:

1) Non proliferatif diyabetik retinopatisi olan grup: Göz dibinde mikroanevrizmalar, mikrohemorajiler, venöz değişiklikler, sert eksudalar ve yumuşak eksudalar tespit edilen grup. Bu gruptaki hastalar background ve preproliferatif diyabetik retinopati olmak üzere kendi içinde iki gruba ayrıldı.

2) Proliferatif diyabetik retinopatisi olan grup: Neovaskülarizasyon, preretinal veya vitre içi kanamalar tespit edilen grup.

Nöropati; Diyabetik nöropati açısından ise Neuromatik 2000 EMG cihazı ile tüm olgularda hem motor, hem de duysal sinir iletileri bakıldı ve iğne elektrodu ile kas aktiviteleri değerlendirildi.

3.1. Nitrit/Nitrat (NO₂⁻+NO₃⁻) Tayini

Nitrit/nitrat ölçümü için alınan kan örnekleri hemen santrifüj edilerek -20 °C'de saklandı. Nitrik oksit (NO) insan serumu gibi oksijenize aköz solusyonlarda hızlıca NO₂⁻+NO₃⁻'e dönüşmektedir. NO₂ düzeyi mevcut kalorimetrik ayıraç (Griess ayırıcı) ile daha uygun olarak belirlenebildiğinden plazmadaki bütün NO₃⁻'ün NO₂⁻'e dönüşümünü sağlayan enzimatik ve kimyasal reaksiyonların kullanılması ve ölçülen total NO₂⁻ düzeyinin NO yapımının göstergesi olarak kullanılması uygun olmaktadır. Bu çalışmada da NO₃⁻'ün BIOXYTECH® NO-540 TM kiti kullanılarak Griess reaksiyonu ile NO₂⁻'ye dönüştürülmesi sağlandı. Bu işlem kadmiyumun kullanıldığı katalitik bir reaksiyon ile gerçekleştirildi. Kadmiyum tercih edilmesinin sebebi bu maddenin NO₃⁻'ün tamamına yakınının NO₂⁻'ye dönüşümünü sağlaması ve NO₂⁻ düzeyinde herhangi bir değişikliğe neden olmamasıdır. NO₃⁻'ün NO₂⁻'ye dönüşümü ile

eş zamanlı olarak kadmiyumda nötral veya bazik ortamlarda kadmiyum hidroksite dönüşmektedir. Kadmiyum ile indirgenme öncesinde plazmadaki bazı proteinlerin ve yağlı partiküllerin kaldırılması için plazma örnekleri çinko hidroksit (ZnOH_2) ile muamele edildi.

Nitrit/nitrat tayini için kullanılan malzemeler;

- Sulfanilamide solusyonu
- N-Naphthyl-Ethylenediamine solusyonu
- Kadmiyum
- Nitrit standart
- Çinko Sülfat solusyonu
- 2x Sülfirik Asit solusyonu
- 2x Sodyum Hidroksit solusyonu.
- 3x Assay Buffer
- Spektrofotometre
- Santrifuj aleti
- Vortex karıştırıcı
- Rotator cihazı
- Spektrofotometrik küvet
- Pipet ve pipet uçları

Nitrit/nitrat tayini için yapılan işlemler:

-Ayrıştırıcı Hazırlama:

1-Assay Buffer dilüsyonu: 1 volüm Assay Buffer 2 volüm distile su ile karıştırıldı (40 ml Assay Buffer + 80 ml distile su gibi) .

2-Sodyum Hidroksit: 1 volüm 2x Sodyum Hidroksit solusyonu 1 volüm distile su ile karıştırıldı.

3-Sülfirik Asit: 1 volüm Sülfirik Asit solusyonu 1 volüm distile su ile karıştırıldı.

-Nitrit Standardının Hazırlanması:

100 μM Nitrit Standart aşağıdaki gibi distile su ile mikrosantrifüj tüplerinde karıştırıldı

Tüp	100µM Nitrit Standart(µL)	Distile Su(µL)	Son Standart Konsantrasyon(µM)
1	0	600	0
2	120	480	20
3	240	360	40
4	360	240	60
5	480	120	80
6	600	0	100

-Kadmiyumlu Tüplerin hazırlanması:

- Kadmiyum içeren tüplere 1ml (ne fazla ne az) 1x sülfirik asit eklendi.
- Vortekslendi.
- 3000-1000 g'de 30 saniye santrifüj edildi.
- Pipetle kadmiyumun üstündeki sıvı olabildiğince uzaklaştırıldı.
- Bu aşamalar sırasıyla önce distile su ve daha sonra Assay Buffer ile tekrarlandı.
- Tüpler ters çevrilip üstüne hafifçe vurulup tekrar vortekslendi.
- Yıkama aşamaları sonrası kadmiyumlu tüpler bir saat içinde kullanıldı.

-Plazmada total nitrit/nitrat ölçümü:

- 160 µl standart veya örneği temiz mikrosantrifüj tüpüne eklendi.
- Üzerine 640 µl çinko sülfat solüsyonu eklendi.
- Üzerine çok yavaş olarak 800µl (1X) NaOH pipetin ucu döndürülerek eklendi.
- Alt-üst ederek iyice karıştırıldı ve vortekslendi.
- 3000-10000 g'de 5-10 dakikada santrifüj edildi.
- 1000 µl süpernatant kadmiyumla yıkanmış mikrosantrifüj tüplerine eklendi.
- Üzerine 200 µl (3X) Assay Buffer eklenip karıştırıldı.
- 20 dakika oda ısısında karıştırıcıda beklerken inkübe edildi.
- 3000-10000 g'de 30 saniye santrifüj edildi.
- 1000 µl süpernatant 12X75 mm cam tüplere eklendi.
- Her tüpe 500µl sulfonamid solüsyonu eklendi ve vortekslendi.
- Her tüpe 500 µl N-naftillendiamin eklendi ve vortekslendi.
- Oda ısısında 20 dakika inkübe edildi.
- 540 nm absorbansta okundu.
- Absorbans standart konsantrasyonlara göre işaretlendi.

-Bilinmeyen konsantrasyonlar aşağıdaki denkleme göre hesaplandı.

$$(NOx) = [A540nm - (Intercept/Slope)]$$

3.2.Kan Basıncı Tayini

Manuel; Çalışmaya alınan tüm çocuklarda manuel olarak kan basıncı ölçümü aynı doktor tarafından, aneroid sfigmomanometre kullanılarak yapıldı. Ölçüm sırasında tüm çocukların en az 30 dakika dinlenmiş, soğuğa maruz kalmamış, kahve içmemiş ve kan basıncına etki edebilecek nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, dekonjestanlar ve steroid gibi ilaçları almamış olmalarına dikkat edildi. Ölçümler non-dominant koldan ve kolun 2/3'ünü saracak genişlikteki manşon ile yapıldı. Korotkof seslerinden 1. ses sistolik, 5. ses ise diastolik kan basıncı değeri olarak alındı. Working Group Report, The National High Blood Pressure Education Program, 1996⁽¹³⁶⁾ verilerine göre çocuklarda yaş, cinsiyet ve boya göre oluşturulan persentil eğrileri kullanılarak elde edilen manuel kan basıncı ölçüm sonuçları değerlendirildi ve yaş ve boy uzunluğuna göre kan basıncının 95. persantilin üzerinde olması hipertansiyon olarak kabul edildi.

Ambulatuvar; Ambulatuvar kan basıncı ölçümleri için Space Labs Model 90207 ambulatuvar kan basıncı ölçüm cihazı kullanıldı. Ölçümler için boyutları farklı olan 3 ayrı (12-20 cm, 17-26 cm, 24-32 cm) manşondan olguların kol çevresiyle uyumlu olan birisi tercih edildi. Ölçümler non-dominant koldan yapıldı. Başlangıç cuff şişliği 170 mmHg değerine ayarlandı. Kan basıncı ölçümleri gündüz periyodu olan 08:00-22:00 saatleri arasında 30 dakikada bir, gece periyodu olan 22:00-08:00 saatleri arasında da 60 dakikada bir olacak şekilde yapıldı. ABPM cihazı kan basıncı parametrelerinden herhangi bir değer 20 mmHg ve kalp hızının 40 atım/dakika altında ölçülmesi durumunda bunun hata değeri kabul edilerek ölçümün 2 dakika içinde tekrar yapılması için ayarlandı. Günlük ölçülen kan basıncı parametrelerinden %80'i başarılı olanlar (Başarılı Ölçüm Kuralı) değerlendirmeye dahil edildi. Ambulatuvar kan basıncı verileri Soergel ve arkadaşları⁽¹³⁷⁾ tarafından oluşturulan ve boya göre değerlendirilen persentil eğrileri kullanılarak yorumlandı. Ortalama kan basıncı $MAP = P \text{ diastolik} + [(P \text{ sistolik} - P \text{ diastolik}) / 3]$ formülü kullanılarak elde edildi.

Her üç gruptaki açlık kan şekeri, vücut kitle indeksi, GFR, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, nitrit/nitrat, manuel kan basıncı değerleri ile 24 saatlik ambulatuvar kan basınçları karşılaştırıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirlendi. Üç grup arasındaki farklılıklar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile gruplar arası çoklu karşılaştırmalar post hoc testlerinden Scheffe ile yapıldı. Gruplar arası varyanslar eşit olmayanlarda gruplar arası çoklu karşılaştırmalar için Tamhane yöntemi kullanıldı. Bu karşılaştırmaların sonucuna göre her bir grup için ayrı ayrı analizler yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi göstermek için çoklu regresyon analizi kullanıldı. p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ambulatuvar kan basıncı ölçüm verilerinin değerlendirilmesinde; One-Sample Kolmogorov-Smirnov Z testi ile değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği test edildi. İkili grup karşılaştırmaları için T Testi kullanıldı. Kan basıncı parametreleri ve nitrit/nitrat düzeyi arasındaki ilişki Pearson ve Spearman's Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows (ver. 11.0) paket programı⁽¹³⁸⁾ kullanıldı.

4. BULGULAR

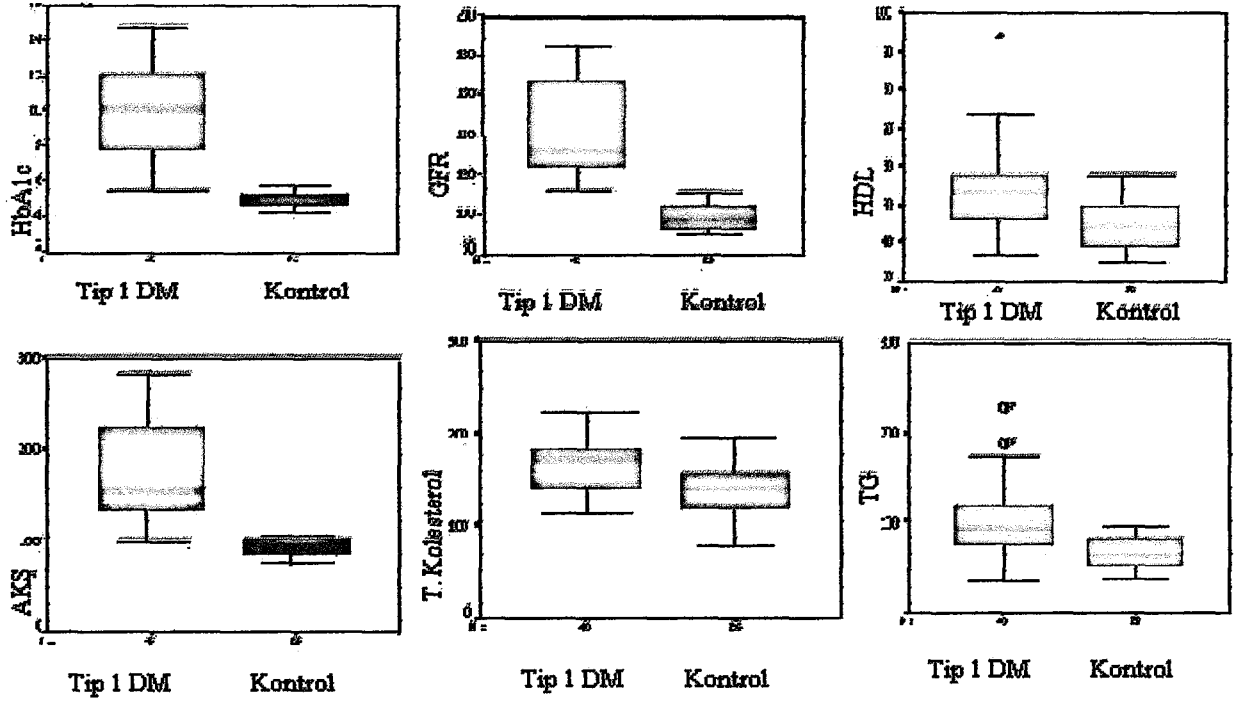
Çalışmaya alınan Tip 1 DM'lu çocuk ve adolesanlar ile kontrol grubuna ait ortalama $\pm$ standart sapma değerleri tablo 5' de verilmiştir.

Tablo 5: Tip 1 DM'lu olan çocuk ve adolesanlar (grup I), kontrol grubu (grup II)

	Grup I (n=40)	Grup II (n=26)	p değerleri
Yaş (ay)	168,5 $\pm$ 37,1	160,5 $\pm$ 42,6	0.424
Cinsiyet (K/E)	20/20	13/13	0.599
VKI (kg/m ²)	19,2 $\pm$ 3,2	18,2 $\pm$ 2,6	0.204
HbA1c (%)	10,1 $\pm$ 2,5	4,9 $\pm$ 0,4	<0.001
GFR (ml/dk/1,73m ²)	143,5 $\pm$ 23,1	99,5 $\pm$ 6,5	<0.001
AKŞ (mg/dl)	170,5 $\pm$ 50,2	92,3 $\pm$ 8,7	<0.001
T.Kolesterol (mg/dl)	160,0 $\pm$ 27,1	135,9 $\pm$ 22,7	<0.001
HDL kolesterol (mg/dl)	54,1 $\pm$ 10,4	45,4 $\pm$ 7,8	0.001
LDL kolesterol (mg/dl)	77 $\pm$ 19,8	68,5 $\pm$ 16,1	0.069
Trigliserid (mg/dl)	100,4 $\pm$ 39,3	66,4 $\pm$ 17,3	<0.001
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	121,8 $\pm$ 7,6	119,2 $\pm$ 5,4	0.131
Diastolik kan basıncı (mm/Hg)	77,1 $\pm$ 5,4	74,2 $\pm$ 6,4	0.064
M.A.H (µg/dk)	19,03 $\pm$ 19,8	7,65 $\pm$ 3,2	0.001
Nitrit/nitrat (µmol/L)	30,5 $\pm$ 5,5	22,6 $\pm$ 3,2	<0.001

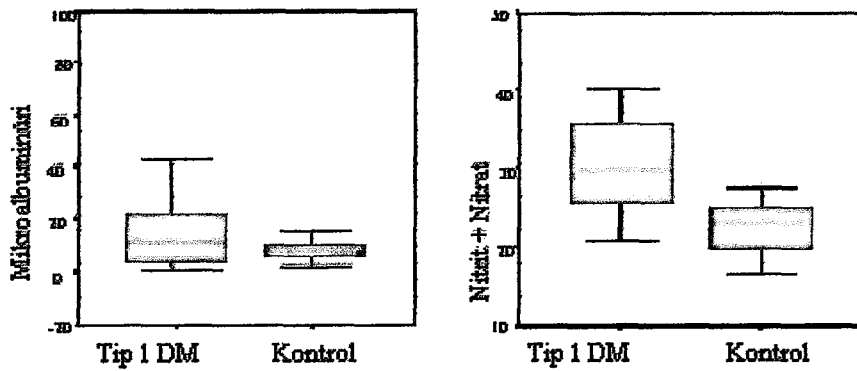
Her iki grup arasında yaş, VKİ, LDL kolesterol, manuel olarak ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncı parametreleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu. (p>0.05)

Ancak açlık kan şekeri (p<0.001), HbA1c (p<0.001), GFR (p<0.001), total kolesterol (p<0.001), HDL kolesterol (p<0.001) ve trigliserid (p<0.001) düzeyleri Tip 1 DM grubunda (grup I) anlamlı olarak yüksek idi. (şekil 4)



Şekil 4: Tip 1 DM ve kontrol grubunun AKŞ, HbA1c, T.kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve GFR değerleri arasındaki ilişki.

Aynı şekilde Tip 1 DM grubunda nitrit/nitrat düzeyleri ($p < 0.001$) ile idrarla ölçülen mikroalbumin düzeyleri ($p = 0.001$) anlamlı olarak yüksek idi. (Şekil 5)



Şekil 5: Tip 1 DM ile kontrol grubundaki idrarda mikroalbumin ve nitrit+nitrat düzeyleri arasındaki ilişki.

Tip 1 DM grubu mikroalbuminürik ve normalbuminürik olarak ayrıldıktan sonra kontrol grubu ile birlikte 3 grup oluşturuldu. Bu 3 gruba ait ortalama değerler $\pm$ standart sapmaları tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: Normoalbuminürik Tip 1 DM grubu (grup I), mikroalbuminürik Tip 1 DM grubu (grup II) ve kontrol grubuna (grup III) ait değerler.

	I)Grup n=24	II)Grup n=16	III) Kontrol n=26	p:I-II	p:I-III	p:II-III
Yaş (ay)	163,9 $\pm$ 36,8	175,5 $\pm$ 37,6	160,5 $\pm$ 42,6	0.661	0.956	0.481
Cinsiyet (K/E)	13/11	7/9	13/13	0.791	0.474	0.688
VKI (kg/m ²)	18,7 $\pm$ 3,0	19,9 $\pm$ 3,4	18,2 $\pm$ 2,6	0.395	0.872	0.177
HbA1c (%)	9,1 $\pm$ 2,5	11,6 $\pm$ 1,8	4,9 $\pm$ 0,4	0.002	<0.001	<0.001
GFR (ml/dk/1,73m ²)	125,7 $\pm$ 6,0	170,1 $\pm$ 8,2	99,6 $\pm$ 6,5	<0.001	<0.001	<0.001
AKŞ (mg/dl)	137,5 $\pm$ 20,5	219,9 $\pm$ 39,6	92,3 $\pm$ 8,7	<0.001	<0.001	<0.001
T.Kolesterol (mg/dl)	158,4 $\pm$ 28,3	175,0 $\pm$ 22,4	135,9 $\pm$ 22,3	0.120	0.008	<0.001
HDL kolesterol (mg/dl)	54,3 $\pm$ 12,5	53,9 $\pm$ 6,6	45,4 $\pm$ 7,8	0.995	0.007	0.024
LDL kolesterol (mg/dl)	73,9 $\pm$ 21,2	81,8 $\pm$ 17,0	68,5 $\pm$ 16,1	0.412	0.583	0.080
Trigliserid (mg/dl)	96,5 $\pm$ 44,2	106,2 $\pm$ 30,9	66,4 $\pm$ 17,3	0.658	0.007	0.001
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	120,4 $\pm$ 8,1	124,6 $\pm$ 6,3	119,2 $\pm$ 5,4	0.072	0.323	0,083
Diastolik kan basıncı (mm/Hg)	76,2 $\pm$ 5,1	78,4 $\pm$ 5,6	74,2 $\pm$ 6,4	0.256	0.326	0,080
M.A.H (µg/dk)	7,2 $\pm$ 4,4	36,7 $\pm$ 20,9	7,6 $\pm$ 3,2	<0.001	0.991	<0.001
Nitrit/nitrat (µmol/L)	26,6 $\pm$ 2,9	36,4 $\pm$ 2,5	22,6 $\pm$ 3,2	<0.001	<0.001	<0.001

Bu 3 grupta bakılan parametreler;

Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR):

Ortalama GFR düzeyi normoalbuminürik Tip 1 DM grubunda 125,6 $\pm$ 6,08 ml.dk.1,73m², mikroalbuminürik grupta 170,1 $\pm$ 8,2 ml.dk.1,73m² ve kontrol grubunda 99,5 $\pm$ 6,5 ml.dk.1,73m² olarak saptandı. Mikroalbuminürik Tip 1 DM grubundaki ortalama GFR değerindeki yükseklik normalbuminürik Tip 1 DM grubu ve kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. (sırasıyla, p<0.001 ve p<0.001) Aynı zamanda normalbuminürik Tip 1 DM grubunun ortalama GFR değeri

ile kontrol grubunun ortalama GFR değerleri arasındaki farklılık da istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p<0.001$) (şekil:6-D)

HbA_{1c}:

Ortalama HbA_{1c} düzeyi normalalbuminürik Tip 1 DM grubunda $\%9,1\pm2,4$, mikroalbuminürik Tip 1 DM grubunda $\%11,6\pm1,7$ ve kontrol grubunda $\%4,9\pm0,3$ olarak saptandı. Mikroalbuminürik Tip 1 DM grubundaki ortalama HbA_{1c}'nin normoalbuminürik Tip 1 DM grubu ve kontrol grubunun değerlerine göre yüksekliği anlamlı idi. (sırasıyla, $p=0.002$ ve $p<0.001$). Normoalbuminürik Tip 1 DM grubunun ortalama HbA_{1c} düzeyi ile kontrol grubunun ortalama HbA_{1c} düzeyleri arasındaki farklılık da istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p<0.001$) (şekil:6-A)

Açlık Kan şekerı (AKŞ):

Ortalama A.K.Ş düzeyleri normoalbuminürik Tip 1 DM grubunda $137,5\pm20,5$ mg/dl, mikroalbuminürik Tip 1 DM grubunda $219,8\pm39,5$ mg/dl ve kontrol grubunda ise $92,2\pm8,6$ mg/dl olarak saptandı. Mikroalbuminürik Tip 1 DM grubundaki ortalama açlık kan şekerı yüksekliği diğer iki grubun değerlerinden anlamlı olarak yüksek iken ($p<0.001$), normoalbuminürik Tip 1 DM grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılık da anlamlı idi. ($p<0.001$) (şekil:6-B)

Total Kolesterol:

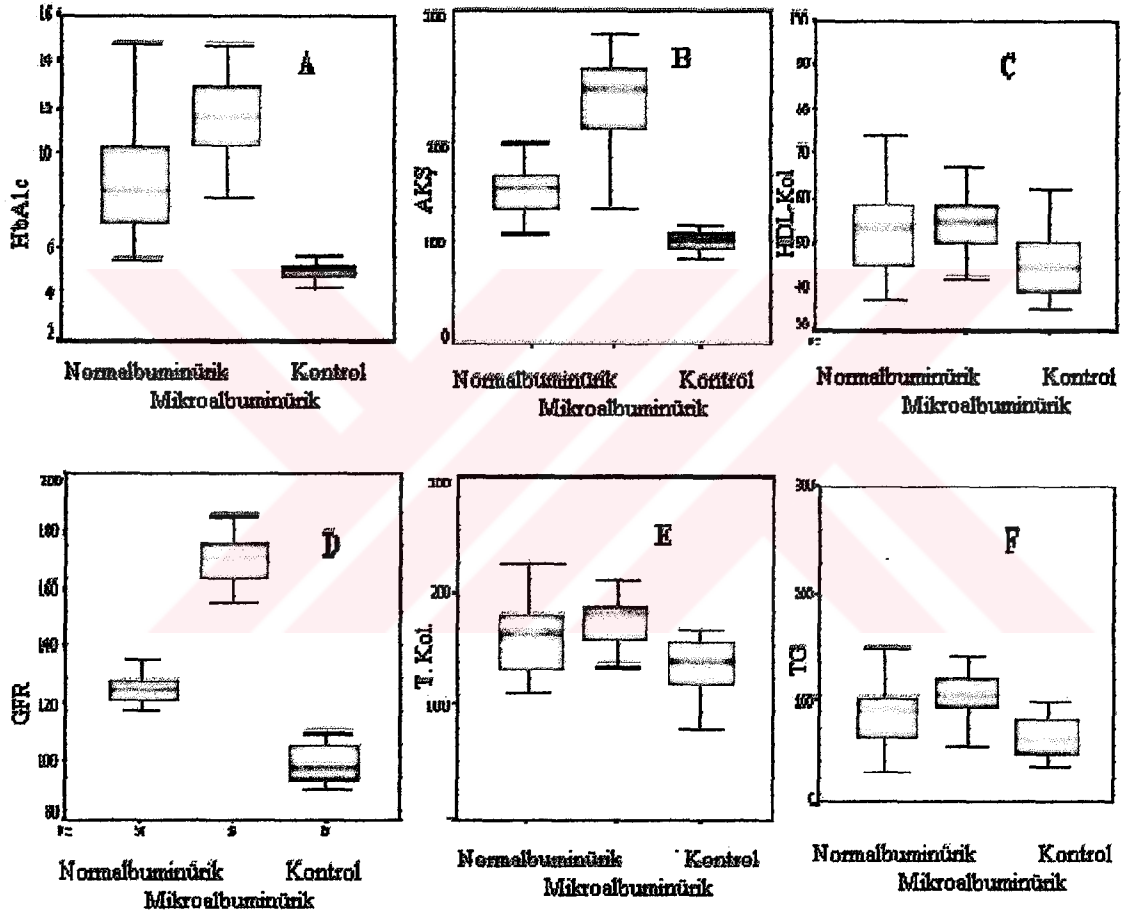
Ortalama total kolesterol düzeyi normalalbuminürik Tip 1 DM grubunda $158,3\pm28,3$ mg/dl, mikroalbuminürik Tip 1 DM grubunda $175\pm22,4$ mg/dl ve kontrol grubunda $135,9\pm22,2$ mg/dl olarak saptandı. Mikroalbuminürik Tip 1 DM grubu ile normoalbuminürik Tip 1 DM grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil iken ($p=0.120$), her iki grubun ortalama kolesterol düzeyleri ile kontrol grubunun düzeyi arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p=0.008$) (şekil:6-E)

HDL Kolesterol:

Ortalama HDL kolesterol düzeyi normoalbuminürik Tip 1 DM grubunda $54,2\pm12,4$ mg/dl, mikroalbuminürik Tip 1 DM grubunda $53,9\pm6,6$ mg/dl ve kontrol grubunda ise $45,3\pm7,8$ mg/dl olarak saptandı. Mikroalbuminürik ve normoalbuminürik Tip 1 DM grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil iken ($p=0.995$), bu iki grubun değerleri ile kontrol grubunun değerleri arasındaki farklılık anlamlı idi. (sırasıyla, $p=0.024$ ve $p=0.007$) (şekil:6-C)

Trigliserid:

Ortalama trigliserid düzeyleri normoalbuminürik Tip 1 DM grubunda $96,5 \pm 44,1$ mg/dl, mikroalbuminürik Tip 1 DM grubunda $106,1 \pm 30,9$ mg/dl ve kontrol grubunda $66,4 \pm 17,3$ mg/dl olarak saptandı. Mikroalbuminürik ve normoalbuminürik Tip 1 DM grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil iken ($p=0.658$), bu iki grubun değerleri ile kontrol grubunun değerleri arasındaki farklılık anlamlı idi. (sırasıyla, $p=0.001$ ve $p=0.007$) (şekil:6-F)

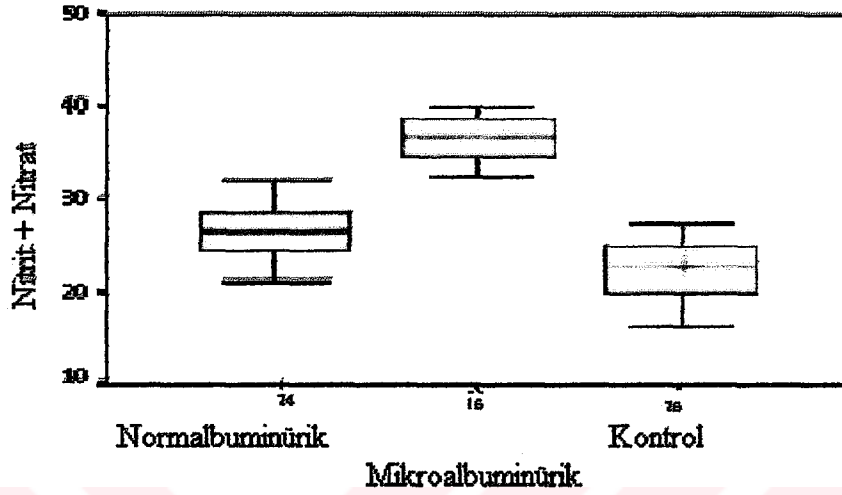


Şekil 6: Mikroalbuminürik Tip 1 DM grubu, normoalbuminürik Tip 1 DM grubu ve kontrol grubuna ait ortalama HbA1c, AKŞ, T. Kolesterol, HDL kolesterol, Trigliserid ve GFR düzeyleri arasındaki ilişki.

4.1. Nitrit/Nitrat Düzeyi:

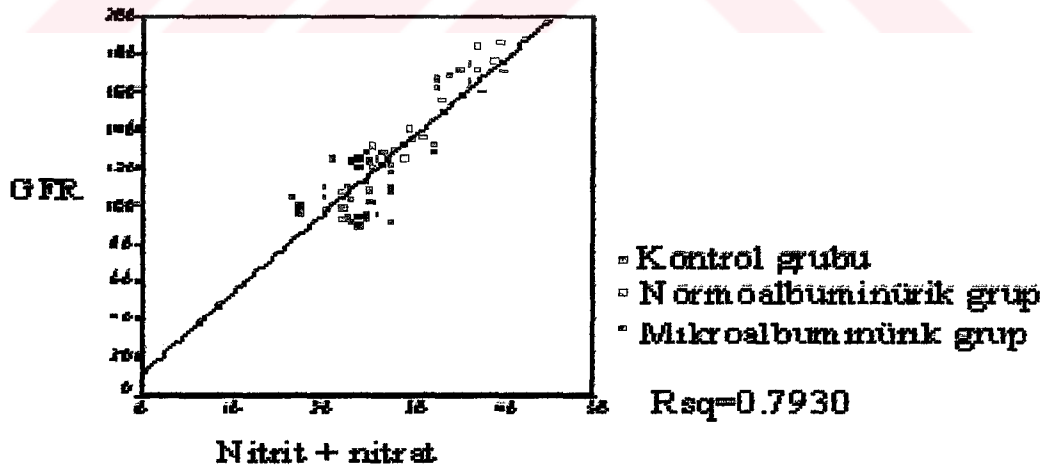
Ortalama nitrit/nitrat düzeyi normoalbuminürik Tip 1 DM grubunda $26,6 \pm 2,8$ μ mol/L, mikroalbuminürik Tip 1 DM grubunda $36,4 \pm 2,4$ μ mol/L ve kontrol grubunda

22,6±3,1 µmol/L olarak ölçüldü. Mikroalbuminürik Tip 1 DM grubunda tespit edilen yükseklik diğer iki grubun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0.001$), normoalbuminürik Tip 1 DM grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılıkta da anlamlılık tespit edildi. ($p < 0,001$) (şekil 7)



Şekil 7: Mikroalbuminürik, normoalbuminürik Tip 1 DM ve kontrol grubunun ortalama nitrit/nitrat düzeyleri arasındaki ilişki.

Bu 3 gruptaki GFR değerleri nitrit/nitrat düzeyleri ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında iki parametre arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. ($r^2=0.7930$) (şekil 8)



Şekil 8: Mikroalbuminürik, normoalbuminürik Tip 1 DM grubu ile kontrol gruplarında glomerüler filtrasyon hızı ile serum nitrit/nitrat düzeyi arasındaki ilişki.

Bu 3 gruptaki olguların yaş, cinsiyet, VKİ, LDL kolesterol değerleri ile manuel olarak ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncı parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ($p>0.05$)

Mikroalbuminürik ve normoalbuminürik Tip 1 DM grupları arasında hastalık süresi ve insülin ihtiyacı açısından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. ($p>0.05$) (Tablo 7)

Tablo 7: Mikroalbuminürik ve normoalbuminürik Tip 1 DM grubu arasında süre ve insülin ihtiyacına göre dağılım.

	Süre (Yıl)	İnsülin ihtiyacı (Ünite/kg/gün)
Mikroalbuminürik Tip 1 DM grubu (n=16)	7,81± 2,33	1,00± 0,28
Normoalbuminürik Tip 1 DM grubu (n=24)	6,62± 2,12	0,92± 0,28
p değeri	0.280	0.875

Tip 1 DM'lu hastalar HbA_{1c} düzeyine göre; HbA_{1c} düzeyi %8'in altında olanlar glisemik kontrolün iyi olduğu grup, HbA_{1c} düzeyi %8-10 arasında olanlar glisemik kontrolün orta derecede olduğu grup ve HbA_{1c} düzeyi %10'un üzerinde olanlar da glisemik kontrolün kötü olduğu grup olmak üzere 3'e ayrıldı. Bu 3 grubun ortalama ± standart sapma değerleri ile p değerleri Tablo 8' de verilmiştir.

Tablo 8: Glisemik kontrol gruplarındadeğerler

	Grup I n=11 HbA _{1c} <%8	Grup II n=10 HbA _{1c} =%8-10	Grup III n=19 HbA _{1c} >%10	p:I-II	p:II-III	p:I-III
Yaş (ay)	147±40,5	179,7±33,4	175±33,4	0.124	0.946	0.130
Cinsiyet (K/E)	5/6	6/4	9/10	0.330	0.146	0.400
VKI (kg/m ²)	18,6±3,1	19,2±3,5	19,4±3,1	0.915	0.984	0.800
HbA _{1c} (%)	7±0,6	9,3±0,7	12,2±1,4	<0.001	<0.001	<0.001
GFR (ml/dk/1,73m ²)	126,4±6,3	135,8±20,2	157,3±22,7	0.461	0.051	0.001
AKŞ (mg/dl)	132±21,4	154,8±39,5	201±48,9	0.341	0.035	<0.001
T.Kolesterol (mg/dl)	157,7±23	164,5±31,1	169,5±27,5	0.852	0.893	0.526
HDL kolesterol (mg/dl)	56,7±15,1	50±7,5	54,7±8,1	0.344	0.504	0.886
LDL kolesterol (mg/dl)	75,9±19,6	80,4±26,1	75,9±16,8	0.879	0.854	1.00
Trigliserid (mg/dl)	96,5±30,5	101,6±51,5	102±38,4	0.960	1.00	0.938
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	121,3±8,6	119±9,3	123,6±5,7	0.277	0.115	0.948

Tablo 8'in devamı: Glisemik kontrol gruplarında parametreler

	Grup I n=11 HbA1c<%8	Grup II n=10 HbA1c=%8-10	Grup III n=19 HbA1c>%10	p:I-II	p:II-III	p:I-III
Diastolik kan basıncı (mm/Hg)	75.4±4.7	76.5±6.6	78.4±5	0.878	0.244	0.948
M.A.H (µg/dk)	6.7±5.1	11.7±7.6	29.9±23.6	0.287	0.016	0.002
Nitrit/Nitrat (µmol/L)	26.7±3.6	29.1±4.7	33.4±5.3	0.536	0.081	0.003

Glisemik kontrol derecesine göre oluşturulan 3 grup arasında VKİ, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol, trigliserid, manuel ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. (p>0.05)

Bu üç grup arasında glomerüler filtrasyon hızı açısından karşılaştırma yapıldığında glisemik kontrolün iyi ve orta derecede olduğu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken (p=0.461), glisemik kontrolün kötü olduğu grupta glomerüler filtrasyon hızı glisemik kontrolün iyi olduğu gruba göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. (p<0.001) Glisemik kontrolün kötü olduğu gruptaki GFR değerleri glisemik kontrolün orta derecede olduğu gruba göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı idi. (p=0.051)

Glisemik kontrolün kötü olduğu grupta açlık kan şekeri düzeyleri glisemik kontrolün orta ve iyi derecede olduğu gruplara göre anlamlı olarak yüksek idi. (Sırasıyla, p=0.035, p<0.001) Glisemik kontrolün iyi ve orta derecede olduğu gruplar arasında ise AKŞ düzeyleri bakımından anlamlı farklılık bulunmadı. (p=0.341)

Glisemik kontrolün kötü olduğu grupta M.A.H düzeyleri glisemik kontrolün iyi ve orta derecede olduğu gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. (sırasıyla, p=0.016, p=0.002) Glisemik kontrolün orta derecede olduğu grup ile glisemik kontrolün iyi olduğu grup arasında M.A.H düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu. (p=0.287)

Serum nitrit/nitrat düzeyleri açısından bakıldığında ise; glisemik kontrolün kötü olduğu grupta nitrit/nitrat düzeyleri, glisemik kontrolün iyi olduğu gruba göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. (p=0.003) Glisemik kontrolün kötü olduğu grupta nitrit/nitrat düzeyleri glisemik kontrolün orta derecede olduğu gruba göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.081) Aynı şekilde glisemik kontrolün orta derecede olduğu grupta da nitrit/nitrat düzeyleri

glisemik kontrolün iyi olduğu gruba göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark anlamlı bulunmadı. ($p=0.536$)

4.2.Kan Basıncı

Manuel ölçüm ile Tip 1 DM grubunda %5 hastada sistolik, %5 hastada diastolik kan basıncı yüksekliği saptandı. Kontrol grubunda bu değerler sistolik için %2.9, diastolik için ise %2.9 olarak belirlendi. Manuel ölçülen kan basıncı parametrelerinden ortalama sistolik kan basıncı Tip 1 DM grubunda $121,8 \pm 7,6$ mmHg, kontrol grubunda ise $119,8 \pm 5,7$ mmHg olarak tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$) (Tablo 9)

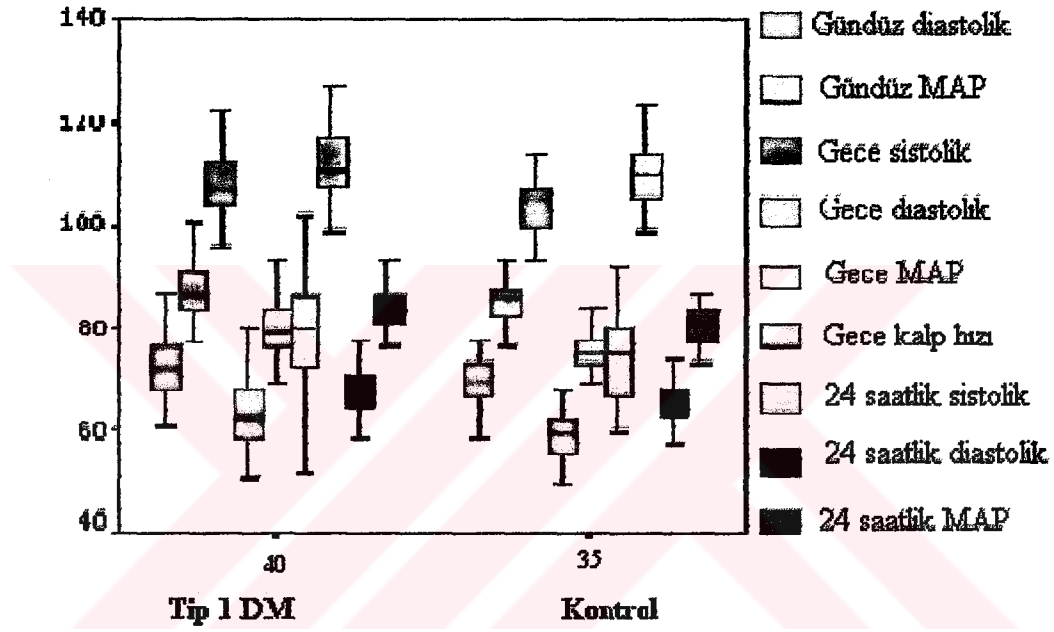
Tablo 9: Tip 1 DM'lu hastalar (Grup I) ve kontrollere (Grup II) ait manuel ve ambulator kan basıncı ölçüm değerleri.

	Grup I (n=40)	Grup II (n=35)	p değeri
Manuel sistolik	$121,8 \pm 7,6$	$119,8 \pm 5,7$	0.131
Manuel diastolik	$77,1 \pm 5,4$	$75,4 \pm 6,4$	0.064
Gündüz sistolik	$116 \pm 6,89$	$113,83 \pm 6,97$	0.227
Gündüz diastolik	$72,55 \pm 5,91$	$70 \pm 4,93$	0.081
Gündüz MAP	$87,35 \pm 5,23$	$84,89 \pm 4,81$	0.038
Gündüz kalp hızı	$91,5 \pm 10,98$	$89,37 \pm 11,02$	0.406
Gece sistolik	$108,55 \pm 7,16$	$104,37 \pm 6,16$	0.009
Gece diastolik	$63,88 \pm 6,33$	$59 \pm 4,42$	<0.001
Gece MAP	$80,38 \pm 5,98$	$75,26 \pm 4,16$	<0.001
Gece kalp hızı	$79,6 \pm 11,58$	$74,17 \pm 8,31$	0.024
24 saatlik sistolik	$112,8 \pm 6,49$	$109,8 \pm 5,97$	0.042
24 saatlik diastolik	$68,78 \pm 5,7$	$65,51 \pm 4,08$	0.006
24 saatlik MAP	$84,4 \pm 5,1$	$80,8 \pm 4,14$	0.001
24 saatlik kalp hızı	$86,58 \pm 10,47$	$82,8 \pm 9,19$	0.104

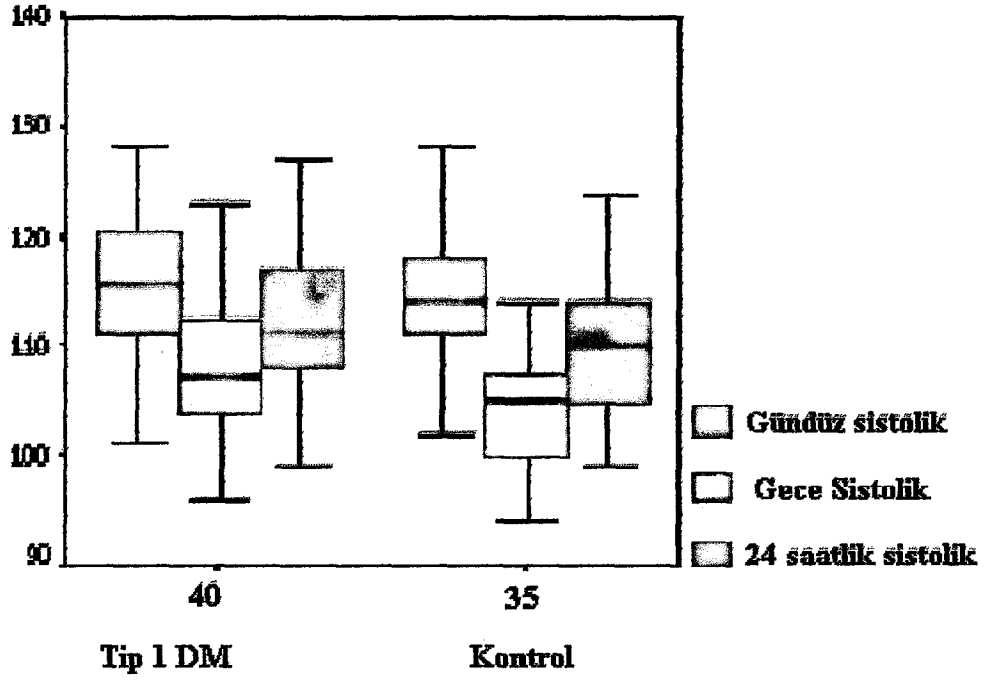
Bu iki grup arasında manuel olarak ölçülen kan basıncı parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ($p>0.05$)

Ambulator olarak ölçülen kan basıncı parametrelerinden gündüz ortalama MAP ($p=0.038$), 24 saatlik ortalama MAP ($p=0.001$), gece ortalama sistolik ($p=0.009$), 24 saatlik ortalama sistolik ($p=0.042$), gece ortalama diastolik ($p<0.001$) ve 24 saatlik ortalama diastolik ($p=0.006$) değerleri Tip DM grubunda kontrol

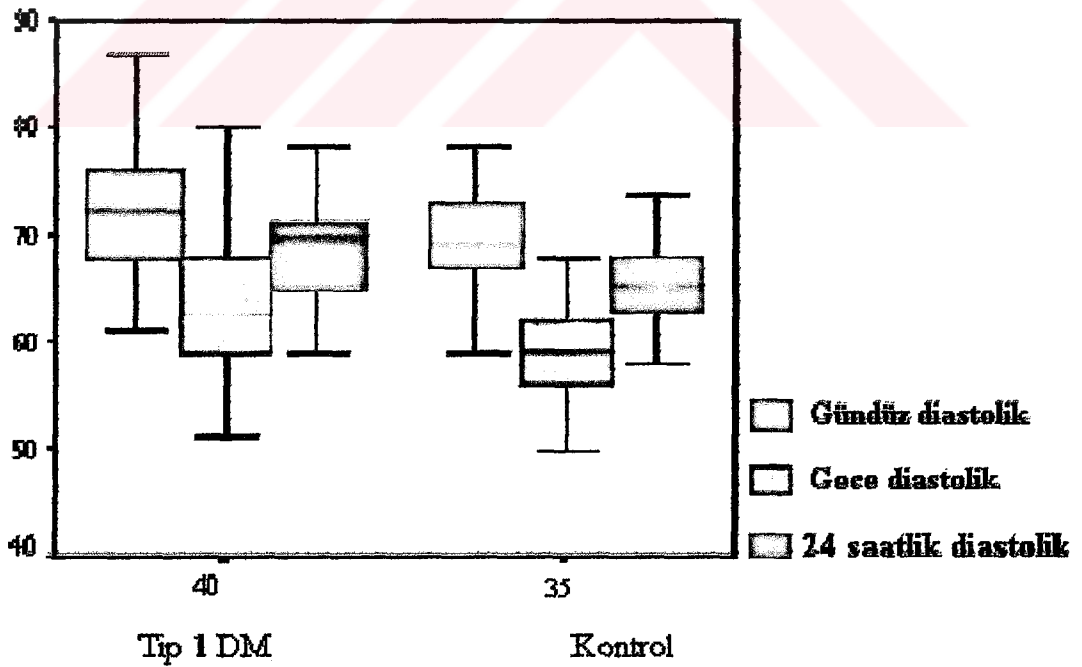
grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Ayrıca gece ölçülen ortalama kalp hızı değerleri de Tip 1 DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi. ($p=0.024$) Olgulara ait tüm ambulator kan basıncı parametreleri şekil 9’da; gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı parametreleri şekil 10’da; gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama diastolik kan basıncı parametreleri şekil 11’de; gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama MAP değerleri şekil 12’de gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama kalp hızı değerleri de şekil 13’de gösterilmiştir.



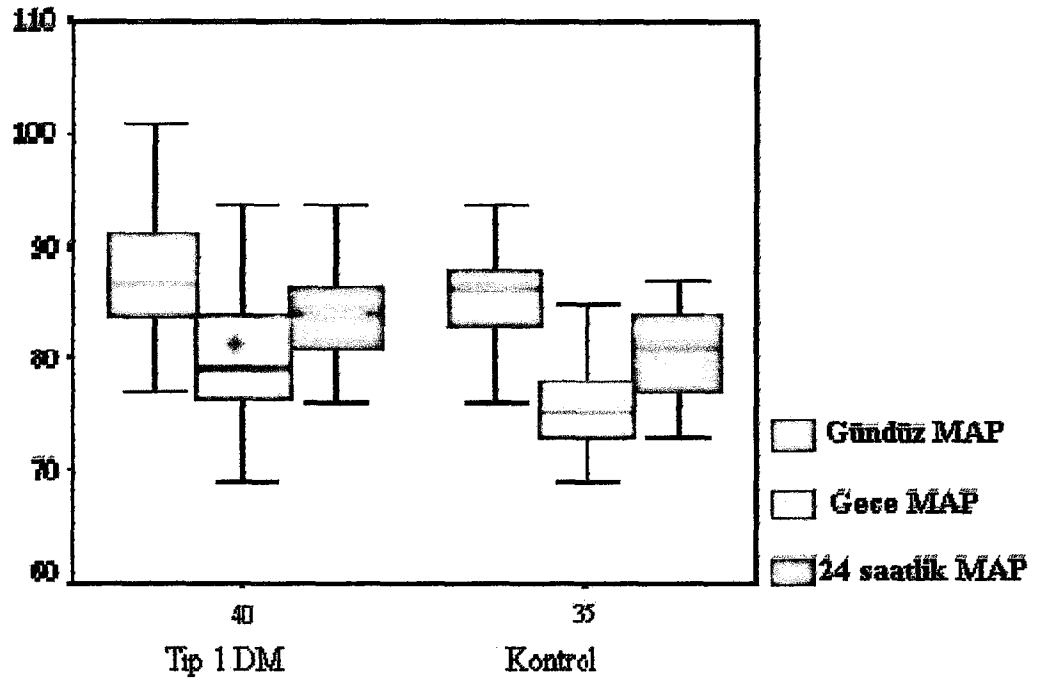
Şekil 9: Tip 1 DM ve kontrol grubuna ait tüm ambulator kan basıncı değerleri.



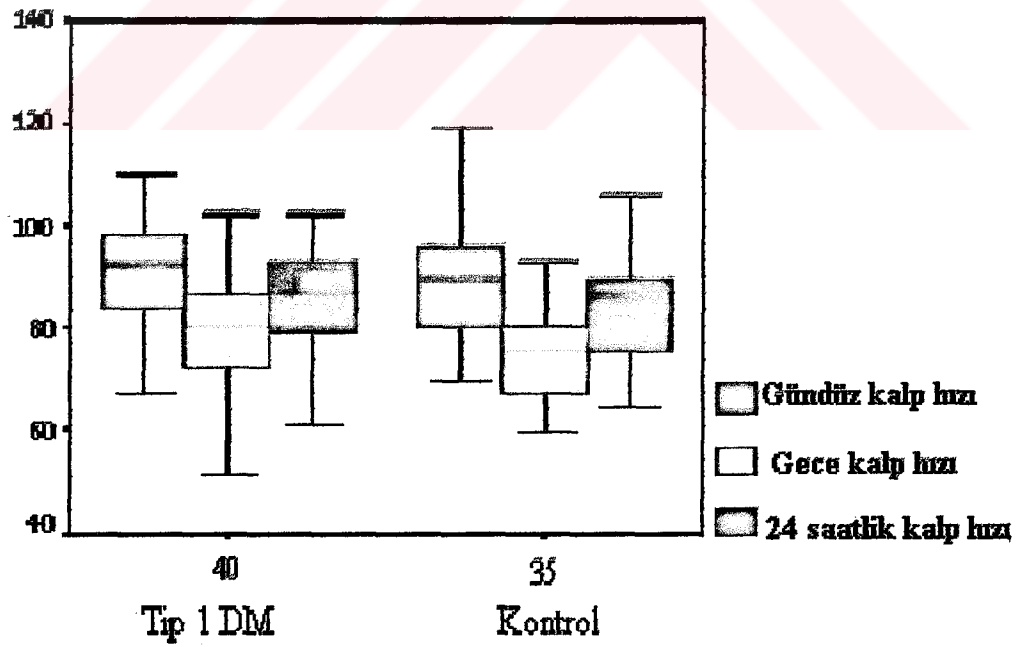
Şekil 10: Tip 1 DM ve kontrol grubuna ait ambulatuvar olarak ölçülen gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı değerleri.



Şekil 11: Tip 1 DM ve kontrol grubuna ait ambulatuvar olarak ölçülen gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama diastolik kan basıncı değerleri.



Şekil 12: Tip 1 DM ve kontrol grubuna ait ambulatuvar olarak ölçülen gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama MAP değerleri.



Şekil 13: Tip 1 DM ve kontrol grubuna ait gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama kalp hızı değerleri.

Kan basıncı değerlerinin kız ve erkeklerdeki dağılımı ortalama $\pm$ standart sapma olarak p değerleri ile birlikte Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Kız ve erkeklerde kan basıncı değerleri

	Erkek (n=37)	Kız (n=38)	p değeri
Manuel sistolik	122,5 $\pm$ 7,9	119,3 $\pm$ 5,2	0.041
Manuel diastolik	77 $\pm$ 6	75,6 $\pm$ 5,5	0.313
Gündüz sistolik	116,4 $\pm$ 6,6	113,5 $\pm$ 7	0.080
Gündüz diastolik	72,1 $\pm$ 6,2	70,5 $\pm$ 4,7	0.214
Gündüz MAP	87,4 $\pm$ 5,5	85 $\pm$ 4,5	0.040
Gündüz kalp hızı	88,8 $\pm$ 10,7	92,1 $\pm$ 11	0.196
Gece sistolik	108,1 $\pm$ 6,9	105 $\pm$ 6,7	0.051
Gece diastolik	63,1 $\pm$ 5,8	60 $\pm$ 5,8	0.025
Gece MAP	79,8 $\pm$ 5,6	76,1 $\pm$ 5,3	0.004
Gece kalp hızı	75,4 $\pm$ 10,1	78,6 $\pm$ 10,7	0.192
24 saatlik sistolik	112,8 $\pm$ 6,2	110 $\pm$ 6,2	0.054
24 saatlik diastolik	68,2 $\pm$ 5,8	66,3 $\pm$ 4,4	0.117
24 saatlik MAP	84 $\pm$ 5,2	81,3 $\pm$ 4,4	0.019
24 saatlik kalp hızı	82,9 $\pm$ 9,1	86,6 $\pm$ 10,6	0.111

Manuel olarak ölçülen kan basıncı parametrelerinden hem sistolik (erkeklerde 122,5 $\pm$ 7,9, kızlarda 119,3 $\pm$ 5,2) hem de diastolik (erkeklerde 77 $\pm$ 6 kızlarda 75,6 $\pm$ 5,5) kan basıncı ortalama değerleri erkeklerde daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik sadece sistolik kan basıncı için istatistiksel olarak anlamlı idi. (p=0.041)

Kan basıncı parametreleri ambulator olarak değerlendirildiğinde erkek çocuklarda tüm kan basıncı değerleri daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik sadece gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama MAP değerleri ile gece ortalama diastolik kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı idi. (sırasıyla; p=0.040, p=0.004, p=0.019, p=0.025) 24 saatlik ortalama diastolik kan basıncı değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmaz iken (p=0.117), sistolik kan basıncı parametrelerinden gece sistolik ve 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı değerlerinde sınırda anlamlı farklılık söz konusu idi. (sırasıyla; p=0.051, p=0.054)

Gündüz, gece ve 24 saatlik kalp hızı ortalamaları açısından bakıldığında kalp hızları kızlarda daha yüksek idi fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$)

Tip 1 DM grubunun mikroalbuminürik ve normoalbuminürik olarak iki gruba ayrılmasıyla oluşturulan 3 gruba ait (mikroalbuminürik, normalbuminürik Tip 1 DM grubu ve kontrol grubu) kan basıncı değerleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak p değerleri ile birlikte tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Mikroalbuminürik (Grup I), normoalbuminürik (Grup II) Tip 1 DM grubu ile kontrol (Grup III) grubuna ait kan basıncı değerleri

	Grup I n=16	Grup II n=24	Grup III n=35	p:I-II	p:I-III	p:II-III
Manuel sistolik	124 $\pm$ 6,3	120,4 $\pm$ 8,1	119,8 $\pm$ 5,7	0.157	0,114	0.478
Manuel diastolik	78,4 $\pm$ 5,6	76,2 $\pm$ 5,1	75,4 $\pm$ 6,2	0.103	0,234	0.379
Gündüz sistolik	116,38 $\pm$ 6,7	115,75 $\pm$ 7,15	113,83 $\pm$ 6,97	0.962	0,470	0.585
Gündüz diastolik	73,94 $\pm$ 6,84	71,63 $\pm$ 5,15	70 $\pm$ 4,93	0.426	0,150	0.534
Gündüz MAP	88,44 $\pm$ 6,21	86,63 $\pm$ 4,46	84,89 $\pm$ 4,81	0.539	0,064	0.539
Gündüz kalp hızı	92,06 $\pm$ 13,47	91,13 $\pm$ 9,26	89,37 $\pm$ 11,02	0.966	0,686	0.837
Gece sistolik	108,75 $\pm$ 6,87	108,42 $\pm$ 7,49	104,37 $\pm$ 6,16	0.988	0,033	0.085
Gece diastolik	65,44 $\pm$ 6,72	62,83 $\pm$ 5,97	59 $\pm$ 4,42	0.344	0,002	0.036
Gece MAP	81 $\pm$ 6,68	79,96 $\pm$ 5,57	75,26 $\pm$ 4,16	0.827	0,002	0.005
Gece kalp hızı	80 $\pm$ 14,88	79,33 $\pm$ 9,11	74,17 $\pm$ 8,31	0.980	0,079	0.172
24 saatlik sistolik	113,13 $\pm$ 6,37	112,58 $\pm$ 6,7	109,8 $\pm$ 5,97	0.965	0,123	0.255
24 saatlik diastolik	70,19 $\pm$ 6,67	67,83 $\pm$ 4,87	65,51 $\pm$ 4,08	0.346	0,010	0.219
24 saatlik MAP	85,19 $\pm$ 6,12	83,88 $\pm$ 4,35	80,8 $\pm$ 4,14	0.688	0,011	0.533
24 saatlik kalp hızı	86,88 $\pm$ 13,25	86,38 $\pm$ 8,43	82,8 $\pm$ 9,19	0.988	0,265	0.404

Mikroalbuminürik, normoalbuminürik Tip 1 DM grubu ile kontrol grubu arasında manuel olarak ölçülen sistolik, diastolik kan basıncı, gündüz ortalama sistolik, diastolik, MAP, kalp hızı, gece ortalama kalp hızı, 24 saatlik ortalama sistolik ve 24 saatlik ortalama kalp hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ($p>0.05$)

Gece ortalama sistolik kan basıncı değerleri mikroalbuminürik grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. ($p=0.033$)

Gece ortalama diastolik kan basıncı değerleri mikroalbuminürik ve normoalbuminürik Tip 1 DM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı. ($p=0.344$) Fakat normoalbuminürik Tip 1 DM grubu ile kontroller arasında ve mikroalbuminürik Tip 1 DM grubu ile kontroller arasında ölçümler açısından anlamlı farklılık bulundu. (sırası ile p değerleri: $p=0.036$, $p=0.002$)

Gece ortalama MAP değerleri mikroalbuminürik ve normoalbuminürik Tip 1 DM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı. ($p=0.827$) Mikroalbuminürik Tip 1 DM grubu ile kontroller arasında ve normoalbuminürik Tip 1 DM grubu ile kontroller arasında anlamlı farklılık bulundu. (Sırası ile p değerleri $p=0.002$, $p=0.005$)

24 saatlik ortalama diastolik kan basıncı değerleri mikroalbuminürik ve normoalbuminürik Tip 1 DM grupları arasında ($p=0.346$) ve normoalbuminürik Tip 1 DM grubu ile kontroller arasında da farklı bulunmadı. ($p=0.219$) Mikroalbuminürik Tip 1 DM grubu ile kontroller karşılaştırıldığında ise 24 saatlik ortalama diastolik kan basıncı değerleri mikroalbuminürik Tip 1 DM grubunda daha yüksek tespit edildi. ($p=0.010$)

24 saatlik ortalama MAP değerleri mikroalbuminürik ve normoalbuminürik Tip 1 DM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı. ($p=0.688$) Mikroalbuminürik Tip 1 DM grubunda ölçümler kontrol grubundan daha yüksek idi ($p=0.011$), fakat normoalbuminürik Tip 1 DM grubu ile kontroller arasında ölçümler açısından istatistiksel olarak sınırda bir farklılık bulundu. ($p=0.053$)

Nitrit/nitrat ile kan basıncı parametreleri arasındaki korelasyon

Nitrit/nitrat düzeyi ile; Hastalık süresi ($p=0.004$, $r=0.44$), manuel olarak ölçülen diastolik kan basıncı ($p=0.008$, $r=0.39$), ambulator olarak ölçülen gündüz ortalama diastolik ($p=0.03$, $r=0.26$) ve MAP ($p=0.02$, $r=0.27$), gece ortalama sistolik ($p=0.009$, $r=0.31$), diastolik ($p=0.001$, $r=0.41$), MAP ($p<0.001$, $r=0.42$) ve gece kalp hızı ($p=0.01$, $r=0.30$), 24 saatlik ortalama diastolik ($p=0.007$, $r=0.32$) ve MAP ($p=0.005$, $r=0.34$) değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi.. Ayrıca nitrit/nitrat düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında da pozitif korelasyon tespit edildi. ($p=0.012$, $r=0.24$)

Manuel olarak ölçülen sistolik kan basıncı ile; Manuel ölçülen diastolik kan basıncı ($p<0.001$, $r=0.77$), gündüz ortalama sistolik ($p=0.001$, $r=0.50$), diastolik ($p=0.01$, $r=0.37$), MAP ($p=0.001$, $r=0.47$), gece ortalama sistolik ($p=0.002$, $r=0.45$), diastolik ($p=0.003$, $r=0.38$) ve MAP ($p=0.001$, $r=0.44$), 24 saatlik ortalama sistolik ($p=0.001$, $r=0.50$), diastolik ($p=0.006$, $r=0.41$) ve MAP ($p=0.001$, $r=0.51$) değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Ayrıca vücut kitle indeksi ile manuel sistolik kan basıncı arasında da pozitif korelasyon bulundu. ($p<0.001$, $r=0.38$)

Manuel olarak ölçülen diastolik kan basıncı ile; Gündüz ortalama sistolik ($p=0.01$, $r=0.48$), diastolik ($p=0.04$, $r=0.48$), MAP ($p=0.002$, $r=0.57$), gece ortalama sistolik ($p=0.001$, $r=0.44$), diastolik ($p=0.006$, $r=0.47$), MAP ($p<0.001$, $r=0.50$), 24 saatlik ortalama sistolik ($p<0.001$, $r=0.49$), diastolik ($p=0.01$, $r=0.52$) ve MAP ($p<0.001$, $r=0.59$) değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Manuel diastolik kan basıncı ile vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyon bulundu. ($p=0.002$, $r=0.33$)

Ambulatuvar kan basıncı parametrelerinde ise;

Gündüz ortalama sistolik kan basıncı ile; Gündüz ortalama diastolik ($p<0.001$, $r=0.58$), gündüz ortalama MAP ($p<0.001$, $r=0.82$), gece ortalama sistolik ($p<0.001$, $r=0.70$), gece ortalama diastolik ($p<0.001$, $r=0.42$), gece ortalama MAP ($p<0.001$, $r=0.56$), 24 saatlik ortalama sistolik ($p<0.001$, $r=0.93$), 24 saatlik ortalama diastolik ($p<0.001$, $r=0.57$), 24 saatlik ortalama MAP ($p<0.001$, $r=0.76$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Gündüz ortalama diastolik kan basıncı ile; Gündüz ortalama MAP ($p<0.001$, $r=0.86$), gündüz ortalama kalp hızı ($p=0.01$, $r=0.28$), gece ortalama sistolik ($p=0.002$, $r=0.35$), gece ortalama diastolik ($p<0.001$, $r=0.60$), gece ortalama MAP ($p<0.001$, $r=0.46$), 24 saatlik ortalama sistolik ($p<0.001$, $r=0.52$), 24 saatlik ortalama diastolik ($p<0.001$, $r=0.91$), 24 saatlik ortalama MAP ($p<0.001$, $r=0.72$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Gündüz ortalama MAP değeri ile; Gece ortalama sistolik ($p<0.001$, $r=0.57$), gece ortalama diastolik ($p<0.001$, $r=0.59$), gece ortalama MAP ($p<0.001$, $r=0.61$), 24 saatlik ortalama sistolik ($p<0.001$, $r=0.77$), 24 saatlik ortalama diastolik ($p<0.001$, $r=0.82$), 24 saatlik ortalama MAP ($p<0.001$, $r=0.88$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Gündüz ortalama kalp hızı ile; Gece ve 24 saatlik ortalama kalp hızları arasında korelasyon mevcuttu. (sırasıyla: $p<0.001$, $r=0.76$ ve $p<0.001$, $r=0.94$)

Gece ortalama sistolik kan basıncı ile; Gece ortalama diastolik ($p<0.001$, $r=0.61$), gece ortalama MAP ($p<0.001$, $r=0.85$), 24 saatlik ortalama sistolik ($p<0.001$, $r=0.84$), 24 saatlik ortalama diastolik ($p<0.001$, $r=0.48$), 24 saatlik ortalama MAP ($p<0.001$, $r=0.75$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Gece ortalama diastolik kan basıncı ile; Gece ortalama MAP ($p<0.001$, $r=0.84$), gece ortalama kalp hızı ($p=0.01$, $r=0.27$), 24 saatlik ortalama sistolik ($p<0.001$, $r=0.50$), 24 saatlik ortalama diastolik ($p<0.001$, $r=0.78$), 24 saatlik ortalama MAP ($p<0.001$, $r=0.73$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Gece ortalama MAP değeri ile; Gece ortalama kalp hızı ($p=0.01$, $r=0.29$), 24 saatlik ortalama sistolik ($p<0.001$, $r=0.69$), 24 saatlik ortalama diastolik ($p<0.001$, $r=0.64$), 24 saatlik ortalama MAP ($p<0.001$, $r=0.83$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Gece ortalama kalp hızı ile; 24 saatlik ortalama kalp hızı ($p<0.001$, $r=0.89$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı ile; 24 saatlik ortalama diastolik ($p<0.001$, $r=0.60$), 24 saatlik ortalama MAP ($p<0.001$, $r=0.85$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

24 saatlik ortalama diastolik kan basıncı ile; 24 saatlik ortalama MAP ($p<0.001$, $r=0.85$), 24 saatlik ortalama kalp hızı ($p=0.01$, $r=0.27$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Çalışmaya alınan 40 Tip 1 DM'lu hasta HbA_{1c} düzeylerine göre iyi, kötü ve orta derecede glisemik kontrol grupları şeklinde üç gruba ayrılıp 24 saatlik ambulator kan basıncı değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ($p>0.05$) HbA_{1c}'ye göre oluşturulan glisemik kontrol gruplarında manuel ve ambulator kan basıncı değerlerinin minimum ve maksimum değerleri Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: Glisemik kontrolün iyi, kötü ve orta derecede olduğu gruplarda manuel ve ambulatuvar kan basıncı parametrelerinin minimum ve maksimum değerleri

	Grup I n=11 HbA1c<%8	Grup II n=10 HbA1c=%8-10	Grup III n=19 HbA1c>%10	p:I-II	p:II-III	p:I-III
Manuel sistolik	110-140	110-135	110-135	0.346	0.481	0,290
Manuel diastolik	70-80	70-85	70-85	0.230	0.346	0,330
Gündüz sistolik	109-128	101-128	106-128	0.330	0.481	0,304
Gündüz diastolik	66-80	61-78	64-87	0.670	0.398	0,395
Gündüz MAP	81-94	77-94	78-101	0.661	0.272	0,272
Gündüz kalp hızı	73-110	72-100	67-129	0.681	0.561	0,537
Gece sistolik	100-117	96-119	98-128	0.707	0.441	0,439
Gece diastolik	55-71	51-73	56-80	0.860	0.250	0,218
Gece MAP	73-86	69-88	73-94	0.626	0.171	0,168
Gece kalp hızı	62-102	66-90	52-118	0.865	0.808	0,794
24 saatlik sistolik	107-124	99-121	104-127	0.504	0.386	0,351
24 saatlik diastolik	63-73	59-76	61-84	0.856	0.327	0,302
24 saatlik MAP	79-91	76-91	77-98	0.657	0.147	0,141
24 saatlik kalp hızı	70-102	70-94	61-122	0.779	0.641	0,629

Tip 1 DM'lu hastalar ve kontroller manuel olarak ve ambulatuvar yöntemle yapılan ölçümler sonucu hipertansiyon sıklığı açısından değerlendirildi. Manuel olarak ölçülen sistolik kan basıncı hastaların %5'inde, kontrol grubunun ise %2,9'unda yüksek bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0.551) Manuel diastolik kan basıncı hastaların %5'inde, kontrollerin ise %2,9'unda yüksek bulundu Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0.551)

Ambulatuvar kan basıncı parametrelerinden gündüz ortalama sistolik kan basıncı değerleri hastaların %5'inde yüksek bulunurken kontrol grubundan hiç bir çocuk ve adolesanda yüksek bulunmadı. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.495) Gündüz ortalama diastolik kan basıncı değerleri hastaların %10'unda yüksek bulundu fakat kontrol grubunda hiç bir bireyde gündüz ortalama diastolik kan basıncı yüksek değildi. Aynı şekilde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.118) Gündüz ortalama kalp hızı değerleri hastaların %12,5'inde; kontrollerin ise %8,6'sında yüksek bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.716) Gece ortalama sistolik kan basıncı değerleri

hastaların %35'inde; kontrollerin ise %14.3'ünde yüksek bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.062$) Gece ortalama diastolik kan basıncı değerleri hastaların %42,5'inde; kontrollerin ise %2,9'unda yüksek bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p<0.001$) Gece ortalama kalp hızları hastaların %5'inde yüksek bulundu fakat kontrol grubundan hiç bir çocuk ve adolesanda gece ortalama kalp hızı yüksekliği görülmedi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0.495$) 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı değerleri hastaların %12,5'inde yüksek bulunurken kontrollerde yükseklik saptanmadı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.057$) 24 saatlik ortalama diastolik kan basıncı değerleri hastaların %10'unda yüksek bulundu, kontrol grubunda yükseklik gözlenmedi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.118$) 24 saatlik ortalama kalp hızı değerleri hastaların %5'inde yüksek bulunurken kontrol grubunda yükseklik görülmedi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.495$)

Gündüz ortalama MAP değerlerine göre gece ortalama MAP değerlerinin %10-20 düşüş göstermesi dipping olarak kabul edildi. Bu düşüşün olmaması ise non-dipping olarak kabul edildi. Tip 1 DM'lu hastaların %67,5'inde non-dipping görülürken kontrol grubunda non-dipping %25,7 idi. Aradaki fark ise istatistiksel olarak oldukça anlamlı idi. ($p<0.001$)

Tip 1 DM'lu hastalar mikroalbuminürik ve normoalbuminürik olarak iki gruba ayrıldı ve kontrol grubu ile manuel ve ambulator yöntemle yapılan ölçümlerde hipertansiyon sıklığı açısından karşılaştırıldı.

Manuel sistolik kan basıncı yüksekliği: Mikroalbuminürik Tip 1 DM'luların %6,3'ünde, normoalbuminüriklerin %4,2'sinde ve kontrollerin de %2,9'unda yüksek bulundu. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$)

Manuel diastolik kan basıncı yüksekliği: Mikroalbuminüriklerin %6,3'ünde, normoalbuminüriklerin %4,2'sinde ve kontrollerin de %2,9'unda yüksek bulundu. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$)

Gündüz ortalama sistolik kan basıncı yüksekliği: Mikroalbuminürik Tip 1 DM'luların %6,3'ünde, normoalbuminüriklerin %4,2'sinde yüksek bulundu.

Kontrollerde yükseklik tespit edilmedi. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$)

Gündüz ortalama diastolik kan basıncı: Yalnızca mikroalbuminürik Tip 1 DM'lularda %25 oranında yükseklik bulundu. ($p<0.001$)

Gündüz ortalama kalp hızı yüksekliği: Mikroalbuminürik Tip 1 DM'luların %18,8'inde, normoalbuminüriklerin %8,3'ünde, kontrollerin %8,6'sında yüksek bulundu. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p<0.05$)

Gece ortalama sistolik kan basıncı yüksekliği: Mikroalbuminüriklerin %25'inde, normoalbuminüriklerin %41,7'sinde ve kontrollerin de %14,3'ünde yüksek bulundu. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$)

Gece ortalama diastolik kan basıncı yüksekliği: Mikroalbuminüriklerin %50'sinde, normoalbuminüriklerin %37,5'inde ve kontrollerin de %2,9'unda yüksek bulundu. Arada istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark bulunuyordu. ($p<0.001$)

Gece ortalama kalp hızı yüksekliği: Yalnızca mikroalbuminürik Tip 1 DM'luların %12,5 oranında yükseklik bulundu. ($p<0.05$)

24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı yüksekliği: Mikroalbuminüriklerin %12,5'inde, normoalbuminüriklerin %12,5'inde yüksek bulunurken kontrollerde yükseklik olmadığı tespit edildi. ($p<0.05$)

24 saatlik ortalama diastolik kan basıncı yüksekliği: Mikroalbuminüriklerin %12,5'inde, normoalbuminüriklerin %8,3'ünde yüksek bulunurken, kontrollerde yükseklik bulunmadı. İstatistiksel olarak mikroalbuminürikler ile kontroller arasındaki farklılık sınırda anlamlı bulundu. ($p=0.050$)

24 saatlik ortalama kalp hızı yüksekliği: Yalnızca mikroalbuminürik Tip 1 DM'lularda %12,5 oranında yükseklik bulundu. ($p<0.05$)

Non-Dipping: Mikroalbuminüriklerin %68,8'inde, normoalbuminüriklerin %66,7'sinde, kontrollerin ise %25,7'sinde yüksek bulundu. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p=0.001$)

Gece ortalama diastolik kan basıncı değerleri ve nitrit/nitrat verileri ile yapılan Logistik Regresyon Analizinde elde edilen tahmini pozitif prediktif değer (PPD) %80, negatif prediktif değer (NPD) ise %84.5 olarak tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Tip 1 DM'lu çocuk ve adolesanlarda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile tüm kan basıncı parametrelerinde ve serum nitrit/nitrat düzeylerinde artış olduğu görüldü.

Hastalarımızın tamamında ortalama GFR değerlerinin yüksek olduğu; 143 ± 23.1 ml/dk/1,73m², kontrollerde ise GFR'nin 99.5 ± 6.5 ml/dk/1,73m² düzeyinde olduğu görüldü. Hiperfiltrasyonu yansıtan bu GFR yüksekliği istatistiksel olarak da oldukça anlamlı idi. ($p < 0.001$) GFR'deki bu artış özellikle mikroalbuminürik grupta (GFR: 170.1 ± 8.2 ml/dk/1,73m²) daha belirgin idi. Ancak normoalbuminürik grupta da GFR düzeylerinin (127.7 ± 6.0 ml/dk/1,73m²) kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. ($p < 0.001$) Hastalarımıza ait bu bulgular Tip 1 DM'lu hastalarda tanı sırasında renal fonksiyonlar normal olarak tespit edilse bile daha dikkatli değerlendirme yapıldığında %25-50'sinde GFR'nin artmış olduğu bulgusu ile uyumluluk göstermektedir. ⁽¹³⁹⁾

Mikroalbuminürik hastalarımızda GFR düzeylerinin normoalbuminüriklere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Benzer şekilde normoalbuminürik Tip 1 DM'lu hastalarda GFR düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olması hipergliseminin renal perfüzyonu artırması ve hiperfiltrasyona katkıda bulunması ile ilişkili olabilir. Ayrıca bu durum hastalarda GFR artışını takiben mikroalbuminürinin de yerleştiğini desteklemektedir. Çalışmamızda hiperfiltratif evredeki hastalarımızın %40'ında mikroalbuminüri tespit edildi.

Tip 1 DM'lu hastalardaki GFR artışı daha önce de rapor edilmiştir. ^(140,141,142) Renal perfüzyon ve GFR'de artış oluşması erken diyabetik nefropatinin bir bulgusu olup, bu durum hem deneysel hem de klinik diyabetes mellituslu olgularda gösterilmiştir. ⁽¹⁴³⁾ GFR'deki artış hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere bağlı olarak gelişmekte ve bu da mikroalbuminüriye neden olmaktadır. ^(144,145)

Normoalbuminürik gruptaki hastalarımızın GFR değerlerinin artmış olduğu ve hiperfiltrasyon evresinde oldukları gösterildi ancak persistan mikroalbuminüri olan grupta da GFR değerlerinin halen oldukça yüksek olduğu görüldü. Bu durum her ne kadar mikroalbuminüri geliştikten sonra GFR'de yıllık 10ml/dk azalma olsa da ⁽¹⁴⁶⁾ hiperfiltrasyon geliştikten sonra da GFR artışının devam edebileceği ve

mikroalbuminürinin geliştiği üçüncü evreye kadar normal değerinin %140'ı kadar artış gösterebileceği⁽¹⁴⁷⁾ yönündeki çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir.

Diyabetes mellituslu hastalarda GFR artışını başlatan birçok uyaran söz konusudur. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hipergliseminin GFR'de artışa neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.⁽¹⁴⁸⁾ Bu durum bizim bulgularımız ile uyumluluk göstermektedir. Hostetter ve arkadaşlarının⁽¹⁴⁹⁾ yaptığı deneysel bir çalışmada da özellikle orta derecede kan şekeri yüksekliğinin GFR'de artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Woods ve arkadaşları⁽¹⁵⁰⁾ hipergliseminin renal otheregölasyonu bozduğunu ve hipergliseminin tubuloglomerüler feedback mekanizması ile renal kan akımı ve GFR artışına yol açabileceğini tespit etmişlerdir. Son zamanlarda Soper ve arkadaşları⁽¹⁵¹⁾ tarafından yapılan bir çalışmada da zayıf glisemik kontrolün direk olarak hiperfiltrasyon ve renal hiperperfüzyon ile ilişkili olduğu sonucu elde edilmiştir.

Kan şekeri kontrolünün göstergesi olan HbA_{1c} değerleri mikroalbuminürik gruptaki hastalarımızda normoalbuminürik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Aynı grupta hiperlipidemi, persistan mikroalbuminüri olduğu ve hipertansiyon sıklığının da artmış olduğu görüldü. Bu bulgu glisemik kontrolün sıkı yapılması halinde diyabetes mellitusa bağlı gelişen komplikasyon sıklığının anlamlı derecede azalacağını rapor eden yayınlarla^(88,152,153,154,155) uyumluluk göstermekte ve diyabetes mellitusta glisemik kontrolün önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. DCCT grubunun⁽⁸⁸⁾ 6.5 yıl süre ile devam eden ve 1441 hastanın dahil edildiği çalışmasında da Tip 1 DM'lu hastalarda metabolik tablonun düzeltilmesiyle diğer mikrovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi nefropati gelişme sıklığında da anlamlı oranda azalmaya neden olduğu ortaya konulmuştur.

Çalışmamızda Tip 1 DM'lu olgular ve kontrol grubu kan basıncı parametreleri açısından hem manuel olarak hem de ambulatori metod ile değerlendirilmiş olup, manuel yöntemle yapılan kan basıncı ölçümleri sonucunda Tip 1 DM'lu olgularımızda sistolik kan basıncı yüksekliği %5 ve diastolik kan basıncı yüksekliği ise aynı şekilde %5 olarak bulundu. Kontrol grubunda hipertansiyon sıklığı ise hem sistolik hem de diastolik için %2.9 olarak tespit edildi.

Daha önce yapılan çalışmalarda da diyabetik hastalardaki kan basıncı yüksekliği normal popülasyona göre 1.5-2 kat daha fazla gözlenmiş olup, Tip 1

DM'lu hastalar ile Tip 2 DM'lu hastalar arasındaki hipertansiyon epidemiyolojisinin büyük farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir.^(55, 156, 157) Tip 1 DM'lu hastalarda hipertansiyon sıklıkla nefropati gelişimi ile ilişkilidir. Bu hastalarda kan basıncı yüksekliği genellikle aşikar proteinüri gelişmeden önceki mikroalbuminüri evresinde görülmektedir.^(158, 159)

Norgaard ve arkadaşları⁽¹⁶⁰⁾ 1703 Tip 1 DM'lu hastayı diyabetik olmayan 10202 sağlıklı kontrolle karşılaştırmış ve hipertansiyon sıklığını diyabetik grupta %14.7, kontrol grubunda ise %4.4 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada diyabetik gruptaki hipertansiyonun çoğu artmış üriner albumin atılımı ile ilişkili bulunmuş ve proteinürisi olmayan diyabetik hastalardaki hipertansiyon sıklığı kontrol grubu ile eşit düzeyde tespit edilmiştir. Christiensen ve arkadaşları⁽¹⁵⁸⁾ mikroalbuminürik hastalarda ortalama kan basıncı düzeylerinde yıllık %3'lük artış olduğunu rapor etmişlerdir. Çoğu yayınlanmış çalışmada çocukluk çağındaki diyabetik hastalarda diastolik kan basıncında artış vurgulanmışsa da sadece sistolik veya bizim çalışmamızda olduğu gibi hem sistolik hem de diastolik kan basıncının beraber artacağını ileri sürüldüğü çalışmalar da mevcuttur.⁽¹⁶¹⁾

Manuel yöntem ile Tip 1 DM'lu hastalarımızda kan basıncı yüksekliği %5 tespit edilirken; 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonu uygulandığında ise gündüz ortalama diastolik kan basıncının hastaların %10'unda; gece ortalama sistolik kan basıncının %35'inde; gece ortalama diastolik kan basıncının %42.5'inde, 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncının %12.5'inde ve 24 saatlik ortalama diastolik kan basıncının %10'unda yüksek olduğu; mikroalbuminürik Tip 1 DM'lu hastalarımız da ise gündüz ortalama diastolik kan basıncının %25'inde, gece ortalama diastolik kan basıncının %50'sinde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Normoalbuminürik Tip 1 DM'lu hastalarda ise gece ortalama sistolik kan basıncı yüksekliği %41.7, gece ortalama diastolik kan basıncı yüksekliği ise %37.5'inde tespit edildi. Dolayısıyla manuel yöntemlerle ortaya konulamayan yüksekliklerin olduğu görüldü.

Bizim çalışmamızla benzer olarak Hansen ve arkadaşları⁽¹⁶²⁾ ABPM'nun Tip 1 DM'lu hastalarda üriner albumin atılımı ile kan basıncı arasındaki ilişkiyi manuel olarak yapılan kan basıncı ölçümünden daha kesin bir şekilde ortaya koyacağını rapor etmişlerdir. Virdis ve arkadaşları⁽¹⁶³⁾ Tip 1 DM'lu olup mikroalbuminürisi olmayan ve normotensif olmasına rağmen erken dönemde 75. persentil üzerinde kan

basıncı düzeyleri olan bireylerin kan basınçlarının yükselmeye devam ettiğini ve bunların yarısı kadarında 3 yıllık takip sonunda hipertansiyon ve mikroalbuminüri geliştiğini gözlemlemişlerdir. Theochari ve arkadaşlarının çalışmasında⁽¹⁶¹⁾ ise Tip 1 DM'lu hastalar ve sağlıklı kardeşleri karşılaştırılmış; sonuç olarak hem gün içi hem de gece ölçülen sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Aynı çalışmada Tip 1 DM grubunda 24 saatlik kan basıncı yükleri de değerlendirilmiş ve sistolik kan basıncı yükü %43, diastolik kan basıncı yükü ise %50 olarak tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada hasta grubunun mikroalbuminürik olup olmamasına bakılmamıştır.

Normoalbuminürik Tip 1 DM'lu hastalarımızda gece ortalama sistolik kan basıncı yüksekliği %41.7 iken; mikroalbuminürik Tip 1 DM'lu hastalarımızda bu değer %25 olarak bulunmuştur. Mevcut tablo Elliot ve arkadaşları'nın yapmış olduğu çalışma ile benzer sonucu vermektedir.⁽⁸³⁾ Bu çalışmada normotensif aralıkta kalsa bile persistan mikroalbuminüri gelişimi öncesinde kan basıncında progresif artış olacağı belirtilmiştir. Benzer sonuçlar daha sonraları yapılan birçok çalışmada da gösterilmiş ve ambulatuvar kan basıncı tayininin Tip 1 DM'lu hastalarda kan basıncında meydana gelen ve manuel ölçüm yöntemleri ile ortaya konulamayan erken değişiklikleri saptayabileceği ve başlangıçta sistolik kan basıncına sınırlı olan gece kan basıncı artışının (dipping fenomeni kaybı) diyabetik nefropati gelişiminde anahtar rolü oynayabileceği sonucuna varılmıştır.^(79, 164, 165) Bizim çalışmamızda ise dipping fenomen kaybı mikroalbuminürik hastaların %68.8'inde, normoalbuminürik hastaların %66.7'sinde ve kontrol grubunun da %25.7'sinde tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda mikroalbuminüri gelişimi sonrasında hastaların ABPM ile bakılan tüm kan basıncı parametrelerinde (sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçları) artış olduğu gösterilmiştir. White ve arkadaşları⁽¹⁶⁶⁾ tarafından yapılan bir çalışmada manuel olarak ölçülen kan basınçları normal düzeylerde olan mikroalbuminürik Tip 1 DM'lu hastaların, 24-saatlik ambulatuvar ölçüm metodu kullanılarak kan basınçları değerlendirildiğinde, normoalbuminürik diyabetik hastalara göre nokturnal kan basıncı azalmasında (dipping) anormal paternler ve daha yüksek ortalama değerler tespit edilmiştir. Lafferty ve arkadaşlarının çalışmasında⁽¹⁶⁷⁾ ise intermitant mikroalbuminüri evresinde bile hastaların tüm kan basıncı parametrelerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bizim normoalbuminürik

hastalarımızdaki dipping fenomen kaybı da bu çalışma ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca mikroalbuminürik ve normoalbuminürik hasta gruplarımız arasında diyabet süresi açısından istatistiksel bir farklılık olmaması, her iki grup arasındaki dipping fenomen kaybı açısından olan benzerliği açıklayabilir.

Çalışmamızda hem mikroalbuminürik hem de normoalbuminürik Tip 1 DM grubunda manuel ölçüm ile kan basıncında yükseklik saptanan olguların tamamında sistolik ve diastolik kan basıncı yüksekliği olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu Tip 1 DM'lu hastalarda gelişen hipertansiyonun her ne kadar literatürde⁽¹⁶¹⁾ daha çok diastolik yükseklikle ilişkili olduğu rapor edilmişse de aslında her iki tip kan basıncı yüksekliğinin kombinasyonu olduğunu göstermektedir. Olgularımızın ABPM ile yapılan değerlendirmesinde mikroalbuminürik diyabetik hastalarda ölçülen kan basıncı parametreleri (sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçları) mikroalbuminürik olmayan diyabetik hastalar ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Aynı şekilde mikroalbuminürik diyabetik hasta grubunda manuel ölçüm ile kan basıncı parametreleri normal olarak tespit edilen önemli bir hasta yüzdesinde ambulator ölçüm sonrası bu parametrelerde anormallik saptanmıştır. Bu bulgular mikroalbuminüri geliştikten sonra kan basıncı değerlerinde anlamlı yükseklikler gelişebileceğinin^(158, 159) ve mikroalbuminürik olup, manuel ölçüm ile kan basıncı parametreleri normal olan diyabetik hasta grubunda ABPM ile anlamlı değişikliklerin saptanabileceğinin rapor edildiği çalışmalarla^(166, 167) uyumluluk göstermektedir.

Olgularımız ile ilgili dikkat çekici diğer bir nokta ise mikroalbuminüri gelişmemiş Tip 1 DM'lu hastalarda özellikle gece sistolik kan basıncında saptadığımız yüksekliktir (non-dipping). Her ne kadar mikroalbuminürik diyabetik hasta grubunda hem gece sistolik hem de gece diastolik kan basıncında gözlenen yükseklik oranları birbirine yakın düzeylere geliyorsa da, mikroalbuminürik olmayan hastalarda tespit edilen bu bulgu gece sistolik kan basıncı yüksekliğinin diyabetik nefropati gelişimine öncülük ettiğinin bir göstergesi de sayılabilir. Çünkü mikroalbuminürik olmayan diyabetik olgularımızın GFR değerlerinin normalden yüksek olduğu görülmüştür. Gece sistolik kan basıncı yüksekliğinin diyabetik nefropati habercisi olduğu ve mikroalbuminüri geliştikten sonra hem gece sistolik hem de gece diastolik kan basıncı değerlerinde yükseklik gelişeceğini destekleyen bir

bulgu da olgularımızda saptadığımız mikroalbuminüri ile gece diastolik kan basıncı arasındaki %80 pozitif ve %84.5 negatif prediktif değer mevcudiyetidir. Buradan da anlaşılacağı gibi gece diastolik kan basıncındaki yükseklik özellikle mikroalbuminüri evresinden sonra nefropati ile ilişkili iken, gece sistolik kan basıncı yüksekliği hiperfiltrasyon evresinden itibaren nefropati gelişimi ile ilişkili olabilmektedir. Nitekim gece sistolik kan basıncı yüksekliğinin diyabetik nefropati gelişiminin habercisi olabileceğini bildiren çalışmalar^(79, 164, 165) mevcuttur ve bizim çalışmamızın sonucu bunu destekler niteliktedir.

ABPM sonuçları; olguların cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında ise diğer parametrelerde anlamlı farklılık yok iken, erkek olgularımızda özellikle sistolik kan basıncı değerleri kızlara göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Bu farklılık muhtemelen daha önce Benhamou ve arkadaşları⁽¹⁶⁸⁾ tarafından da rapor edildiği gibi erkek çocukların daha uzun olması ve vücut kitle indekslerinin daha fazla olmasına bağlı olabilir.

Olgular kalp hızları açısından değerlendirildiğinde ise mikroalbuminürik diyabetik hasta grubunda gece ve 24 saatlik ortalama kalp hızlarının normoalbuminürik diyabetik hasta grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Her ne kadar kalp hızında tespit edilen yükseklik diğer kan basıncı parametrelerinde gelişen yükseklik ile ilişkili idiyse de; özellikle diastolik kan basıncı yüksekliği ile saptanan korelasyon daha anlamlı bulunmuştur. Diyabetik hastalarda gelişen nöropatinin parasempatik aktiviteyi azaltacağı^(169, 170) veya arttırabileceği^(170, 171) daha önce yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. Benhamou ve arkadaşları⁽¹⁶⁸⁾ manuel ölçüme göre normotensif olan mikroalbuminürik grupta ambulator kan basıncı değerleri ile birlikte kalp hızlarının da artmış olduğunu tespit etmişler ve bunun disotonomiye bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Clarke ve arkadaşları⁽¹⁷²⁾ persistan mikroalbuminürisi olan grupta istirahat halinde bile kalp hızı artışının anlamlı olarak yüksek olduğunu; yine Madacsy ve arkadaşları da⁽¹⁷³⁾ kan basıncı diurnal kaybı, nokturnal taşikardi ve otonomik nöropati arasında bir ilişki olduğunu saptamışlardır. Lubre ve arkadaşlarının⁽¹⁶⁵⁾ son zamanlarda yapmış olduğu bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda hastalar otonomik nöropati açısından

değerlendirilmemişlerdir. Ancak mevcut kalp hızı değişikliği muhtemelen diyabetik nefropatiye eşlik eden bir otonomik nöropati ile ilişkili olabilir.

Diyabetik nefropati ile ilişkili olan diğer bir parametre ise nitrik oksit sistemidir. NO'nun hem renal kan akımını hem de vasküler permeabilityi arttırarak erken diyabetik nefropatide görülen değişikliklerden sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir.⁽¹⁷⁴⁾ Deneysel diyabetik modellerde NOS'un inhibe edilmesinin GFR'yi normale getirmesi, NO artışının hiperfiltrasyona katkıda bulunduğu delil olarak gösterilmektedir.^(127, 175, 176) Ancak NOS inhibisyonunun Tip 1 DM'daki renal hemodinami üzerine etkisinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur.^(177, 178, 179) Aynı şekilde diyabetes mellitusta oluşan renal hemodinamik ve morfolojik değişikliklerin NO düzeyinde meydana gelen hangi değişiklik ile ilgili olduğu tam olarak anlaşılamamıştır.⁽¹⁸⁰⁾

Tip 1 DM'da NOS düzeyi ile ilgili olarak yapılan çalışmalar birbiriyle çelişkili sonuçlar vermektedir. Sugimoto ve arkadaşlarının⁽¹⁸¹⁾ yaptıkları bir çalışmada afferent arteriol ve glomerüler endotelial hücrelerde ecNOS ile artmış NO'nun özellikle afferent arteriolü dilate ettiği ve glomerüler büyüme ve hiperfiltrasyona neden olduğu saptanmıştır. Choi ve arkadaşlarının⁽¹⁸²⁾ yaptığı çalışmada diyabetik ratların kontrollere göre yaklaşık 5 kat daha fazla plazma ve üriner NO düzeyine sahip oldukları tespit edilmiş, NOS inhibitörü verildiğinde artmış olan GFR ve renal perfüzyon hızlarının normale gelmesi ile NO'nun erken diyabetik nefropatide gelişen hiperfiltrasyon ve hiperperfüzyona katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır. Komers ve arkadaşlarının⁽¹⁷⁵⁾ yapmış olduğu bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Tip 1 DM'lu hastalarla yapılan ve yukarıda belirtilen bulguları destekler sonuçların alındığı çalışmalar da mevcuttur. Shestakova ve arkadaşlarının⁽¹⁸³⁾ değişik düzeyde diyabetik nefropati gelişmiş 35 Tip 1 DM'lu hastada yaptıkları çalışmada diyabetik nefropati için yüksek risk altındaki bireylerde (mikroalbuminürik olanlar) NO yapımının artmış olduğu saptanmış ve hiperfiltrasyonla ilişkili olarak nitelendirilmiştir.

Yine Chiarelli ve arkadaşlarının⁽⁵⁾ benzer hasta grubu ile yaptığı çalışmada da erken diyabetik nefropati ve kronik hipergliseminin artmış NO yapımına neden

olduğu ve artmış NO biyosentezinin de glomerüler hiperfiltrasyon ve persistan mikroalbuminüriye katkıda bulunuyor olabileceği öne sürülmüştür.

Bizim çalışmamızda ise nitrit/nitrat düzeyleri hasta grubunda (mikroalbuminürik ve normoalbuminürik) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Chiarelli ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak çalışmamızda mikroalbuminürik grubun nitrit/nitrat düzeyleri normoalbuminürik gruba göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aradaki farkın anlamlı olmaması muhtemelen mikroalbuminüri gelişmemiş olsa bile normoalbuminürik grubun glomerüler filtrasyon hızlarının normale göre artmış olması ile ilişkilidir. Bu da nitrit/nitrat artışının GFR artışında muhtemel rolü olduğunun bir göstergesi sayılabilir. Mikroalbuminüri dışında nitrit/nitrat düzeyleri HbA_{1c} ve GFR ile pozitif ilişkili olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızın nitrit/nitrat ile ilgili sonuçları hiperfiltrasyon ve mikroalbuminüri ile artmış nitrit/nitrat yapımı arasında ilişki olduğunu saptayan çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Olgularımızın nitrit/nitrat düzeyleri ile ambulator olarak bakılan kan basıncı parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, nitrit/nitrat artışı ile tüm kan basıncı parametreleri (gece sistolik, gece diastolik ve ortalama kan basıncı değerleri) arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Hiperfiltrasyon ve mikroalbuminüri gelişimi sonrasında bozulmaya başlayan kan basıncı parametreleri ile nitrit/nitrat arasındaki bu ilişki nitrit/nitrat artışının hiperfiltrasyon ve mikroalbuminüri gelişimindeki katkısının bir delili sayılabilir. Literatürde NO düzeylerinin Tip 1 DM'lu hastalarda ABPM parametreleri ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışma mevcut değildir. Bu alanda bu çalışma ilk çalışma olup aradaki ilişkinin ileride yapılacak geniş çaplı araştırmalarla ortaya konması uygun olacaktır.

Sonuç olarak; Bu çalışmada Tip 1 diyabetes mellituslu çocuk ve adolesanlarda glomerüler filtrasyon hızının tüm hastalarda arttığı, bu artışın özellikle mikroalbuminürik hastalarda daha belirgin olduğu gösterildi. Manuel yöntemlerle gösterilemeyen kan basıncı değişikliklerinin 24 saatlik ambulator kan basıncı monitörizasyonu uygulandığında; erken dönemde hem sistolik hem de diastolik yüksekliğin tespit edildiği, gece dipping kaybının diyabetik hastalarda oldukça

önemli olduğu ortaya konuldu. Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda nitrit/nitrat düzeylerinin arttığı; bu yüksekliğin hem glomerüler filtrasyon hızı ile hem de ambulatuvar kan basıncı parametreleri ile pozitif korele olduğu gösterildi. Nitrit/nitrat düzeyindeki bu artışın erken diyabetik nefropati bulgularının ortaya çıkmasıyla ve kan basıncındaki değişikliklerle ilişkili olabileceği anlaşılmaktadır.

Dolayısıyla Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda kan basıncında meydana gelen değişikliklerin diyabetik nefropati gelişiminin habercisi olduğu, rutin poliklinik kontrollerinde kan basıncı değerleri normal saptansa bile ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile gün içinde meydana gelen değişikliklerin erkenden saptanabileceği ve hipertansiyona yönelik gerekli tedbirlerin önceden alınarak, nefropati gelişiminin minimale indirilebileceği veya gelişim hızının yavaşlatılabileceği akılda bulundurulmalıdır. Bu konu ile ilgili olarak bundan sonra yapılacak çalışmalar; diyabetik bireylerde NO düzeyinin azaltılmasına veya artışının engellenmesine ve uzun dönemde alınacak yanıtın değerlendirilmesine yönelik olmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Çalışmaya alınan 40 hastanın 16'sı mikroalbuminürik (7 kız, 9 erkek), 24'ü ise normoalbuminürik (13 kız, 11 erkek) idi.
- 2- Tip 1 DM grubu ile kontrol grubunun yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, LDL kolesterol açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0.05$)
- 3- Mikroalbuminürik ve normoalbuminürik hastalarda hastalık süresi ve insülin ihtiyacı açısından da fark olmadığı görüldü. ($p>0.05$)
- 4- Mikroalbuminürik Tip 1 DM grubunda bakılan GFR, HbA_{1c}, AKŞ, nitrit/nitrat düzeyleri normoalbuminürik Tip 1 DM grubu ve kontrol grubuna göre daha yüksek olup, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p<0.05$)
Bu parametreler normoalbuminürik Tip 1 DM grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek idi. ($p<0.05$)
- 5- Mikroalbuminürik Tip 1 DM grubu ile normoalbuminürik Tip 1 DM grubu arasında total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri bakımından anlamlı farklılık yok iken ($p>0.05$), her iki gruba ait bu değerler kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. ($p<0.05$)
- 6- Çalışmaya alınan 3 grupta da (mikroalbuminürik Tip 1 DM grubu, normoalbuminürik Tip 1 DM grubu ve kontrol grubu) GFR düzeyleri ile nitrit/nitrat düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. ($r^2=0.79$)
- 7- Tip 1 DM'lu olgular glisemik kontrol düzeyine göre 3 gruba ayrıldığında (glisemik kontrolün iyi olduğu grup, glisemik kontrolün orta derecede olduğu grup ve glisemik kontrolün kötü olduğu grup), gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol, trigliserid,

manuel olarak ölçülen sistolik ve diastolik kan basınçları açısından anlamlı farklılık bulunmadı. ($p>0.05$)

- 8- Glisemik kontrolün iyi olduğu grup ile glisemik kontrolün orta derecede olduğu grup arasında GFR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0.05$) Glisemik kontrolün kötü olduğu gruptaki GFR değerleri glisemik kontrolün iyi olduğu gruptan daha yüksek idi. ($p<0.05$) Ancak glisemik kontrolün kötü olduğu gruptaki GFR değerleri glisemik kontrolün orta derecede olduğu gruptan daha yüksek bulundu ise de aradaki farklılık istatistiksel olarak sınırda anlamlı idi. ($p=0.051$)
- 9- 24 saatlik idrarda mikroalbumin atılımı glisemik kontrolün kötü olduğu grupta glisemik kontrolün hem iyi hem de orta derecede olduğu gruptan daha yüksek idi. ($p<0.05$) Fakat glisemik kontrolün iyi ve orta derecede olduğu gruplar arasında mikroalbuminüri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok idi. ($p>0.05$)
- 10- Nitrit/nitrat düzeyleri glisemik kontrolün kötü olduğu grupta daha yüksek bulunmasına karşın bu yükseklik sadece glisemik kontrolün kötü ve iyi olduğu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p<0.05$) Glisemik kontrolün kötü olduğu gruptaki değerlerin glisemik kontrolün orta derecede olduğu gruptan yüksekliği ve aynı şekilde glisemik kontrolün orta derecede olduğu gruptaki değerlerin glisemik kontrolün iyi olduğu gruptan yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$)
- 11- Kan basıncı parametreleri açısından Tip 1 DM grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; manuel olarak ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin iki grup arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü. ($p>0.05$)
- 12- Ambulatuvar kan basıncı parametreleri açısından Tip 1 DM grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gündüz ortalama sistolik, diastolik, ortalama kalp

hızı ile 24 saatlik ortalama kalp hızı değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı görüldü. ($p>0.05$)

- 13- Tip 1 DM grubunda gündüz ortalama MAP, gece ortalama sistolik, diastolik, MAP, kalp hızı, 24 saatlik ortalama sistolik, diastolik, MAP değerleri daha yüksek bulundu. ($p<0.05$)
- 14- Kan basıncı parametreleri açısından kız ve erkekler karşılaştırıldığında; manuel kan basıncı parametrelerinden hem sistolik hem de diastolik kan basıncı değerlerinin erkeklerde daha yüksek olduğu görüldü fakat sadece sistolik kan basıncı yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p<0.05$)
- 15- Ambulatuvar kan basıncı parametrelerinden gündüz ortalama sistolik, diastolik kan basıncı, kalp hızı, gece ortalama kalp hızı, 24 saatlik ortalama sistolik, diastolik kan basıncı, kalp hızı erkek ve kızlar arasında farklı değildi. ($p>0.05$)
- 16- Gündüz ortalama MAP, gece ortalama sistolik, diastolik, MAP, 24 saatlik ortalama MAP değerleri erkeklerde daha yüksek bulundu. ($p<0.05$)
- 17- Ambulatuvar kan basıncı parametrelerinden ise gece ortalama sistolik, diastolik, MAP değerleri ile 24 saatlik ortalama diastolik, MAP değerleri mikroalbuminürik grupta daha yüksek saptandı. ($p<0.05$)
- 18- Glisemik kontrolün iyi, orta ve kötü olduğu gruplar ambulatuvar kan basıncı ölçüm sonuçları açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. ($p<0.05$)
- 19- Manuel olarak yapılan ölçümler sonunda Tip 1 DM ve kontrol grubu hipertansiyon sıklığı açısından değerlendirildi. Sistolik kan basıncı hastaların %5'inde, kontrollerin ise %2.9'unda yüksek bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$) Manuel diastolik kan basıncı

da aynı şekilde hastaların %5'inde, kontrollerin ise %2.9'unda yüksek bulundu. Fakat aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$)

- 20- Ambulatuvar kan basıncı ölçüm parametrelerinden gündüz ortalama sistolik kan basıncı Tip 1 DM grubunun %5'inde yüksek bulunurken kontrol grubunda yükseklik saptanmadı. Fakat aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$)
- 21- Gündüz ortalama diastolik kan basıncı değerleri hastaların %10'unda yüksek bulundu fakat kontrol grubunda hiç bir bireyde gündüz ortalama diastolik kan basıncı yüksekliği tespit edilmedi. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$)
- 22- Gündüz ortalama kalp hızı değerleri hastaların %12,5'inde, kontrollerin ise %8,6'sında yüksek bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$)
- 23- Gece ortalama sistolik kan basıncı değerleri hastaların %35'inde, kontrollerin ise %14.3'ünde yüksek bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$)
- 24- Gece ortalama diastolik kan basıncı değerleri hastaların %42,5'inde, kontrollerin ise %2,9'unda yüksek bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p<0.05$)
- 25- Gece ortalama kalp hızları hastaların %5'inde yüksek bulundu fakat kontrol grubundan hiç bir çocuk ve adolesanda gece ortalama kalp hızı yüksekliği görülmedi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$)

- 26- 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı değerleri hastaların %12,5'inde yüksek bulunurken kontrollerde yükseklik saptanmadı. Aradaki fark istatistiksel olarak sınırda anlamlılık ifade ediyordu. ($p=0.057$)
- 27- 24 saatlik ortalama diastolik kan basıncı değerleri hastaların %10'unda yüksek bulundu, kontrol grubunda yükseklik gözlenmedi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$)
- 28- 24 saatlik ortalama kalp hızı değerleri hastaların %5'inde yüksek bulunurken kontrol grubunda yükseklik görülmedi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$)
- 29- Tip 1 DM'lu hastaların %67,5'inde non-dipping görülürken kontrol grubunda non-dipping %25,7 olduğu tespit edildi. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p<0.05$)
- 30- Manuel sistolik kan basıncı yüksekliği: mikroalbuminüriklerin %6,3'ünde, normoalbuminüriklerin %4,2'sinde ve kontrollerin de %2,9'unda yüksek bulundu. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$)
Manuel diastolik kan basıncı yüksekliği: Aynı şekilde mikroalbuminüriklerin %6,3'ünde, normoalbuminüriklerin %4,2'sinde ve kontrollerin de %2,9'unda yüksek bulundu. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$)
- 31- Gündüz sistolik kan basıncı yüksekliği: Mikroalbuminüriklerin %6,3'ünde, normoalbuminüriklerin %4,2'sinde yüksek bulundu. Kontrollerde yükseklik tespit edilmedi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$)
- 32- Gündüz diastolik kan basıncı yüksekliği: Mikroalbuminürik hastalarda %25 oranında yükseklik olduğu tespit edilirken normoalbuminüriklerde ve kontrollerde gündüz diastolik kan basıncı yüksekliğinin olmadığı görüldü. ($p<0.05$)

- 33- Gündüz ortalama kalp hızı yüksekliği: Mikroalbuminüriklerin %18,8'inde, normoalbuminüriklerin %8,3'ünde, kontrollerin %8,6'sında yüksek bulundu. Fakat aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$)
- 34- Gece ortalama sistolik kan basıncı yüksekliği: Mikroalbuminüriklerin %25'inde, normoalbuminüriklerin %41,7'sinde ve kontrollerin de %14,3'ünde yüksek bulundu. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$)
- 35- Gece ortalama diastolik kan basıncı yüksekliği: Mikroalbuminüriklerin %50'sinde, normoalbuminüriklerin %37,5'inde ve kontrollerin de %2,9'unda yüksek bulundu. Arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunuyordu. ($p<0.05$)
- 36- Gece ortalama kalp hızı yüksekliği: Mikroalbuminürik hastaların %12,5'inde yüksek olduğu görüldü, normoalbuminürik hastalarda ve kontrollerde gece ortalama kalp hızı yüksekliği olmadığı görüldü. ($p<0.05$)
- 37- 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı yüksekliği: Mikroalbuminüriklerin ve normoalbuminüriklerin her ikisinde de %12,5 oranında yüksek tespit edildi, kontrollerde ise 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı yüksekliği tespit edilmedi. ($p<0.05$)
- 38- 24 saatlik ortalama diastolik kan basıncı yüksekliği: Mikroalbuminüriklerin %12,5'inde, normoalbuminüriklerin %8,3'ünde yüksek bulunurken, kontrollerde yükseklik bulunmadı. İstatistiksel olarak mikroalbuminürikler ile kontroller arasındaki farklılık sınırda anlamlı bulundu. ($p=0.050$)
- 39- 24 saatlik ortalama kalp hızı yüksekliği: Yalnızca mikroalbuminürik hastalarda %12,5 oranında yükseklik olduğu görüldü. ($p<0.05$)

- 40- Non-Dipping: Mikroalbuminüriklerin %68,8'inde, normoalbuminüriklerin %66,7'sinde, kontrollerin %25,7'sinde yüksek bulundu. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p<0.05$)
- 41- Gece ortalama diastolik kan basıncı ve nitrit/nitrat verileri ile yapılan Logistik Regresyon Analizinde elde edilen tahmini değerler ise pozitif prediktif değer (PPD) %80, negatif prediktif değer (NPD) ise %84.5 olarak tespit edildi.
- 42- Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda kan basıncında meydana gelen değişikliklerin diyabetik nefropati gelişiminin habercisi olduğu, rutin poliklinik kontrollerinde kan basıncı değerleri normal saptansa bile ambulator kan basıncı monitörizasyonu ile gün içinde meydana gelen değişikliklerin erkenden saptanabileceği ve hipertansiyona yönelik gerekli tedbirlerin önceden alınarak, nefropati gelişiminin minimale indirilebileceği veya gelişim hızının yavaşlatılabileceği akılda bulundurulmalıdır.
- 43- Bu konu ile ilgili olarak bundan sonra yapılacak çalışmalar; diyabetik bireylerde NO düzeyinin azaltılmasına veya artışının engellenmesine ve uzun dönemde alınacak yanıtın değerlendirilmesine yönelik olmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. **Sperling MA.** Diabetes Mellitus. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed, Philadelphia: W.B Saunders Company, 1996; 1646-1666
2. **Faveeuw C, Gagnerault MC, Lepault F.** Expression of homing and adhesion molecules in infiltrated islets of langerhans and salivary glands of non obese diabetic mice. *J Immunol*, 1994;152: 5969-5978
3. **Thomas HE, Kay TWH.** Beta cell destruction in the development of aotimmune diabetes in the non-obese diabetic (NOD) mouse. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000;16:251-261.
4. **Cohen CN, Albanesi FM, De Fatima Gonçalves M, De Brito Gomes M.** Ambulatory blood pressure monitoring and microalbuminuria in normotensive subjects with insulin dependent diabetes mellitus. *Arq Bras Cardiol*, 2000; 75: 200-204.
5. **Chiarelli F, Cipollone F, Romano F, Tumini S, Costantini F, Di Ricco L, et al.** Increased circulating nitric oxide in young patients with type 1 diabetes and persistent microalbuminuria. *Diabetes*, 2000; 49: 1256-1263.
6. **Ibrahim HN, Hostetter TH.** Diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 1997;8(3):487-493.
7. **Hartland A, Gosling P.** Microalbuminuria: yet another cardiovascular risk factor? *Ann Clin Biochem*, 1999;36:700-703.
8. **Kikkawa R, Koya D, Haneda M.** Progresion of diabetic nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 2003; 41(3):19-21
9. **Lopes Facury CA, Lerario CA, Mion D, Koch V, Wajchenberg LB, Rosenbloom LA.** Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in normotensive adolescents with type I diabetes. *Pediatric Diabetes*, 2002; 3:31-36
10. **Craven PA, DeRubertis FR, Melhem M.** Nitric oxide in diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 1997;52(60):46-53.
11. **Bank N, Aynedjian HS.** Role of EDRF (nitric oxide) in diabetic renal hyperfiltration . *Kidney Int*, 1993;43:1306-1312.
12. **Zatz R, Nucci G.** Effects of acute nitric oxide inhibition on rat glomerular microcirculation. *Am J Physiol*, 1991;261:360-363
13. **American Diabetes Association.** Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2002;25(1):5-20.
14. **Atkinson MA, Maclaren NK.** The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1994;331:1428-1436.
15. **Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR.** Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*, 1990;113:909-915.
16. **The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2001;24(1):5-20.

17. **Sochett E, Daneman D.** Early diabetes-related complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin*, 1999;28(4):865-878.
18. **Nagata M, Yoon JW.** Studies on autoimmunity for T-cell mediated β -cell destruction: Distinct difference in β -cell destruction between CD4+ and CD8+ T-cell clones derived from lymphocytes infiltrating the islets of NOD mice. *Diabetes*, 1992;41:998-1008.
19. **Rabinovitch A.** Immunoregulatory and cytokine imbalances in the pathogenesis of IDDM. *Diabetes*, 1994;43: 613-621.
20. **Larger E, Dubois-Laforgue D.** Type 1 Diabetes Mellitus. *Ann Int Med*, 1999;150: 254-263.
21. **Drash AL.** Diabetes Mellitus In The Child: Classification, diagnosis, epidemiology and etiology. *Pediatric Endocrinology*. 3th ed, 1996;555-565.
22. **World Health Organization DIAMOND Project Group On Epidemic.** Childhood diabetes, epidemics and epidemiology: An approach for controlling diabetes. *Am J Epidemiol*, 1992;135: 803-816.
23. **Green A, Gale EA, Patterson CC.** Incidence of childhood onset insulin dependent-diabetes mellitus: EURODIAB ACE study. *Lancet*, 1992;339: 905-909.
24. **Dochy H.** Theory and practice-introduction and overview. *Acta Paediatr*, 1998;425: 3-4.
25. **Dahlquist G.** The aetiology of type 1 diabetes. An epidemiological perspective. *Acta Paediatr*, 1998;425:5-10.
26. **Imagawa A, Tanafusa T, Miyagawa J-I, Matsuzawa Y.** A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med*, 2000;342: 301-308.
27. **Rossini AA, greiner DL, Freidman HP, Morders JP.** Immunopathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes*, 1993;41: 43-75.
28. **Warram JH, Rich SS, Krolewski AS.** Epidemiology and genetics of diabetes mellitus: *Joslin's Diabetes Mellitus*, 13th ed, 1994;201-215.
29. **Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR.** Difference in risk of insulin dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med*, 1984;311: 149-152.
30. **Kyvik KO, Green A, Beck-nielsen H.** Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: A population based study of young Danish twins. *Br J Med*, 1995;311: 913-917.
31. **Srikanta S, Ganda OP, Jackson RA, Gleason RE, Kaldany A, garovoy MR, et al.** Type 1 diabetes mellitus in monozygotic twins: Chronic progressive beta cell dysfunction. *Ann Int Med*, 1983;99: 320-326.
32. **Atkinson MA, Eisenbarth GS.** Type 1 Diabetes: New Perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*, 2001;358: 221-229.
33. **Szopa TM, Titchener PA, Partwood ND, Taylor KW.** Diabetes mellitus due to viruses some recent development. *Diabetologia*, 1993;36: 687-695.

34. **Yoon JW, Jun HS.** Role of viruses in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: *Diabetes Mellitus. 2th ed, 2000*;419-430.
35. **Paronen J, Vaarala O, Saukkonen T, Akerblom HK.** Soluble adhesion molecules and oral antigen feeding in infants. *Pediatric Research, 1996*;40: 276-279.
36. **Yu L, Gianani R, Eisenbarth GS.** Quantitation of glutamic acid decarboxylase autoantibody levels in prospectively evaluated relatives of patients with type 1 diabetes. *Diabetes, 1994*;43:1229-1233.
37. **Pak CY, Eun HM, Mc arthur RG, Yoon JW.** Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet, 1988*;2: 1-4.
38. **Eisenbarth GS, Ziegler AG, Colman PA.** Pathogenesis of insulin-dependent (Type 1) diabetes mellitus. *Joslin's Diabetes Mellitus 13th ed, 1994*;216-237.
39. **Amiel SA, Buchanan CR.** Diabetes Mellitus. *Clinical Pediatric Endocrinology, 4th ed, 2001*;411-439
40. **Tun RYM, Peakman M, Alviggi L, Hussain MJ, Lo SS, Shattock M, et al.** Importance of persistent cellular and humoral immune changes before diabetes develops: prospective study of identical twin. *Br Med J, 1994*;308: 1063-1068.
41. **Harrison LC, Campbell IL, Allison J, Miller JF.** MHC Molecules and beta-cell destruction. Immune and non immune mechanisms. *Diabetes, 1989*;38: 815-818.
42. **Buschard K, Damsbo P, Röpke C.** Activated CD4+ and CD8+ T lymphocytes in newly diagnosed type 1 diabetes: A prospective study. *Diabetic Med, 1990*;7:132-136.
43. **Eisenbarth GS.** Type 1 diabetes mellitus, a chronic autoimmune disease. *N Engl J Med, 1986*;314: 1360-1368.
44. **Palmer JP, Mc Cullah DK.** Prediction and prevention of IDDM. *Diabetes, 1991*;40: 943-947.
45. **Colman PG, Steele C, Couper JJ, Bresford SJ, powell T, Kewming K, et al.** Islet autoimmunity in infants with a type 1 diabetic relative is common but is frequently restricted to one autoantibody. *Diabetologia, 2000*;43: 203-209.
46. **Borg H, Marcus C, Sjoblad S, Fernlund P and Sundkvist G.** Islet cell antibody frequency differs from that of glutamic acid decarboxylase antibodies/IA2 antibodies after diagnosis of diabetes. *Acta Paediatr, 2000*;89: 46-51.
47. **Vardi P, Crisa L, Jackson RA.** Predictive value of intravenous glucose tolerance test insulin secretion less than of greater than the first percentile in islet cell antibody positive relatives of type 1 (insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia, 1991*;34: 93-102.
48. **Castano L, Ziegler A, Ziegler R, Shoelsen S, Eisenbarth GS.** Characterization of insulin autoantibodies in relatives of patients with type 1 diabetes. *Diabetes, 1993*;42: 1202-1209.

49. **Baekkeskov S, Nielsen JH, Marner B, Bilde T, Ludvigsson J, Lernmark A.** Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate human pancreatic islet cell protein. *Nature*, 1982;298: 167-169.
50. **Harrison LC.** Islet cell antigens in insulin-dependent diabetes: Pandora's Box Revisited. *Immunology Today*, 1992; 13: 348-352.
51. **Lapuz MHS.** Diabetic nephropathy. *Med Clin North Am*, 1997;81(3):679-688.
52. **Marks JB, Raskin P.** Nephropathy and hypertension in diabetes. *Med Clin North Am*, 1998;82(4):877-907.
53. **Ritz E, Fliser D, Siebels M.** Diabetic nephropathy. *Oxford textbook of medicine 3th ed*, 1996; 3167-3179.
54. **Parving HH, Osterby R, Ritz E.** Diabetic Nephropathy. *Brenner & Rector's The Kidney*, 6th ed, 2000; 1731-1732.
55. **Arauz-Pacheco C, Raskin P.** Hypertension in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin*, 1996;25(2):401-423.
56. **Chiarelli F, Verrotti A, Mohn A, Morgese G.** The importance of microalbuminuria as an indicator of incipient diabetic nephropathy: therapeutic implications. *Ann Med*, 1997;29:439-445.
57. **Nathan DM.** The impact of clinical trials on the treatment of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87(5):1929-1937.
58. **Odoni G, Ritz E.** Diabetic nephropathy-what have we learned in the last three decades? *J Nephrol*, 1999; 12(2):120-124.
59. **Ho KKL.** Diabetic nephropathy: a serious complication of diabetes mellitus. *The Hong Kong Practitioner*, 2001;23:548-553.
60. **Almdal T, Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Deckert T.** Microalbuminuria predicted progression to diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1994;17:120-125.
61. **Mogensen CE, Christensen CK.** Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Eng J Med*, 1984;311:89-93.
62. **Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR.** The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med*, 1985;78:785-794.
63. **Kofoed-Enevoldsen A, Borch-Johnsen K, Kreiner S, Nerup J, Deckert T.** Declining incidence of persistent proteinuria in type I (insulin-dependent) diabetic patients in Denmark. *Diabetes*, 1987;36:205-209.
64. **Abraira C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Nagel NJ, Comstock JP, et al.** Veterans Affairs cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). *Diabetes Care*, 1995;18(8):1113-1123.
65. **Herman WH, Prior DE, Yassine MD, Weder AB.** Nephropathy in NIDDM is associated with cellular markers for hypertension. *Diabetes Care*, 1993;16:815-818.
66. **American Diabetes Association.** Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 2002;25(1):85-89.

67. **American Diabetes Association.** Consensus Statement: Diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1996;19:103-108.
68. **Centers for Disease Control.** Incidence of treatment for end-stage renal disease attributed to diabetes mellitus: United States, 1980-1989. *MMWR*, 1992;41:834-837.
69. **Blohme G, Nystrom L, Arnqvist HJ, Lithner F, Littorin B, Olsson PO, et al.** Male predominance of type 1 (insulin dependent) diabetes in young adults: results from a 5-year prospective nationwide study of the 15-34 age group in Sweden. *Diabetologia*, 1993; 35:56-62.
70. **Wang J.** Diabetic nephropathy. *Semiannual Scientific Meeting, CAMS*, 2000.
71. **U.S. Renal Data System: USRDS 1997 Annual Data Report.** Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1997.
72. **Mogensen CE.** Diagnosis and management of diabetic nephropathy. *Topical Endocrinology*, 2002;19:7-10.
73. **Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C.** Similar risks of nephropathy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*, 1989;4:859-863.
74. **Ravid M, Savin H, Lang R, Jutrin I, Shoshana L, Lishner M.** Proteinuria, renal impairment, metabolic control, and blood pressure in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 1992;152:1225-1229.
75. **Telmer S, Christiansen JS, Andersen AR, Nerup J, Deckert T.** Smoking habits and prevalence of clinical diabetic microangiopathy in insulin-dependent diabetics. *Acta Med Scand*, 1984;215: 63-68.
76. **Werther GA, Jenkins PA, Turner RC, Baum JD.** Twenty-four hour metabolic profiles in diabetic children receiving insulin injections once or twice daily. *Br Med J*, 1980; 281(6237):414-418.
77. **Azar ST, Birbari A.** Nocturnal blood pressure elevation in patients with type 1 diabetes receiving intensive insulin therapy compared with that in patients receiving conventional insulin therapy. *Clin Endocrinol Metab*, 1998;83(9):3190-3193.
78. **Khan N, Couper JJ.** Diurnal variation of blood pressure in adolescents with type 1 diabetes: dippers and non-dippers. *Diabet Med*, 1996;13(6):531-535.
79. **Madacsy L, Yasar A, Tulassay T, Korner A, Kelemen J, Hobor M, et al.** Relative nocturnal hypertension in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Paediatr*, 1994;83:414-417.
80. **Trevisan R, Nosadini R, Fioretto P, Semplicini A, Donadon V, Doria A, et al.** Clustering of risk factors in hypertensive insulin-dependent diabetics with high sodium-lithium countertransport. *Kidney Int*, 1992;41:855-861.
81. **Parving HH, Hommel E, Mathiesen ER, Skott P, Edsberg B, Bahnson M, et al.** Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes. *Br Med J*, 1988;296:156-160.
82. **Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA.** Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet*, 1983;1:1175-1179.

83. Elliott WJ, Maddy R, Toto R, Bakris G. Hypertension in patients with diabetes. Overcoming barriers to effective control. *Postgrad Med*, 2000;107(3): 29-32, 35-6, 38.
84. Clark MC, Lee DA. Prevention and Treatment of the Complications of Diabetes Mellitus. *N Eng J Med*, 1995;332:1210-1217.
85. Krolewski AS, Warram JH, Freire MBS. Epidemiology of late diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin*, 1996;25(2):217-242.
86. Viberti G, Wiseman M, Mackintosh D. Microalbuminuria and marginal blood pressure changes in insulin dependent diabetes. *Diabet Nephropathy*, 1985;4:32-33.
87. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med*, 1988;318:140-145.
88. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med*, 1993;329:977-986.
89. Krolewski M, Eggers P, Warram JH. Magnitude of end-stage renal disease in IDDM: a 35-year follow-up study. *Kidney Int*, 1996; 50(6):2041-2046.
90. Friedman EA. Renal syndromes in diabetes. *Endocrinol Metab Clin*, 1996;25(2):293-324.
91. Çekmen MB, Turgut M, Türköz Y, Aygün AD, Gözükara EM. Nitrik oksit ve nitrik oksit sentazın fizyolojik ve patolojik özellikleri. *T Klin Pediatri*, 2001;10:226-236.
92. Liaudet L, Soriano FG, Szabo C. Biology of nitric oxide signaling. *Crit Care Med*, 2000;28(4):37-45.
93. Furchott RF, Zawadski JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature(Lond)*, 1980;288:373-376.
94. Ignarro JJ, Byrns RE, Wood KS. Biochemical and pharmacological properties of endothelium-derived relaxing factor and its similarity to nitric oxide radicals in vasodilatation. Vascular smooth muscle, peptides, autonomic nerves and endothelium. *Raven Press, New York*, 1988:427-436.
95. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factors. *Nature*, 1988;327:524-526.
96. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Bioynthesis of nitric oxide from L-arginine: A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol*, 1989;38:1709-1715.
97. Palmer RMJ, Moncada S. A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Com*, 1989;158:348-352.
98. Grisham MB. Reactive metabolites of oxygen and nitrogen in biology and medicine. *Biochem Biophys Res Com*, 1997;169:70-75.
99. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med*, 1994;120:227-237.
100. Yallampalli DVM, Smith MB, Sharon MS. Steroid hormones modulate the production of NO and cGMP in the rat uterus. *Endocrinology*, 1994;134(4):1971-1974.

101. **Hegesh E, Sniloah J.** Blood nitrates and infantile methemoglobinemia. *Clin Chim Acta*, 1982;125:107-115.
102. **Calles-Escandon J, Cipolla M.** Diabetes and endothelial dysfunction: A clinical perspective. *Endocrine Reviews*, 2001;22(1):36-52.
103. **Bossenge E.** Coronary vasomotor responses: role of endothelium and nitrovasodilators. *Cardiovasc Drug Ther*, 1994;8(4):601-610.
104. **Kaley G.** EDRF in the microcirculation. *Blood Vessels*, 1986;23:81-90.
105. **Drexler H, Zeiher AM, Meinzerk H.** Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic human. *J Clin Invest*, 1992;90:1248-1253.
106. **Muuruganandam A, Mutus B.** Isolation of nitric oxide synthase from human platelets. *Biochem Biophys Res Com*, 1989;165:802-809.
107. **Salvemini D, Denucci G, Gryglewski RJ.** Human neutrophils and mononuclear cells inhibit platelet aggregation by releasing a nitric oxide-like factor. *Proc Natl Acad Sci*, 1989;86:6328-6332.
108. **Sratk ME, Szurszewski JH.** Role of NO in obstetrics. *Prenat Neonat Med*, 1996;1:292-328.
109. **Pigue JM, Espluques JV, Whittle J.** Endogenous NO as a mediator of GIS peristalsis. *Gastroenterology*, 1992;102:168-174.
110. **Moncada S, Palmer RMJ, Higgs A.** Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharm Rev*, 1991;43:109-141.
111. **Dupuy PM, Shore SA, Drazem JM.** Bronchodilator action of inhaled NO in quina-pig. *J Clin Invest*, 1992;90:428-432.
112. **Stadler J, Billiar TR, Curran RD.** Effect of exogenous and endogenous nitric oxide on mitochondrial respiration of rat hepatocytes. *Am J Physiol*, 1991;260:910-916.
113. **Palmer RMJ, Hickery MS, Charles IG.** Induction of NOS in human chondrocytes. *Biochem Biophys Res Com*, 1993;193(1):398-405.
114. **Snyder SH.** Nitric oxide and neurons. *Curr Opin Neurobiol*, 1992;2:323-338.
115. **Usmar VD, Radomski M.** Free radicals in the vasculature: The good, the bad and the ugly. *The Biochemist*, 1994;16(5):15-22.
116. **Rees DD, Palmer RMJ, Schulz R, Moncada S.** Characterization of three inhibitors of endothel derived NO synthase in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol*, 1990;101:746-752.
117. **Olesen J, Thomsen LL, Iversen H.** Nitric oxide is a key molecule in migraine and other vascular headaches. *Trend Pharmacol Sci Eng*, 1994;15(5):149-153.
118. **Ohishi K, Carmines P, Inscho EW.** EDRF, Angiotensin II in rat juxtamedullary afferent and efferent arterioles. *Am J Physiol*, 1992;32:900-906.
119. **Appel RG, Wang J, Simonson MS.** A mechanism by which atrial natriuretic factor mediates its glomerular actions. *Am J Physiol*, 1989;251:1036-1042.
120. **Jaeschke H, Schini VB, Farhood A.** Role of NO in the oxidant stress during ischemia/reperfusion injury. *Life Sci*, 1992;50:1787-1796.

121. **Bachmann S, Mundel P.** Nitric oxide in the kidney: Synthesis, localisation and function. *Am J Kidney Dis*, 1994;24(1):112-129.
122. **Wilcox CS, Welch WJ, Murad F, Gross SS.** NOS in macula densa regulates glomerular capillary pressure. *Proc Natl Acad Sci*, 1992;89:11993-11997.
123. **Corbett JA, McDaniel ML.** Nitric oxide mediated autoimmune destruction of beta cells?. Possible therapeutic interventions in IDDM. *Diabetes*, 1992;41(8):899-903.
124. **Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Barnes P.** Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet*, 1994;343:133-135.
125. **Hikik Y, Yui Y, Hattori R.** Three regulation mechanism of NOS. *Eur J Pharmacol*, 1991;206:163-164.
126. **Elabbady AA, Gagnon C, Hassouna MM.** Diabetes mellitus increase NO synthase in penises but not in majority of rats. *Br J Urol Pelvic Ganglia*, 1992;76:196-202.
127. **Komers R, Allen TJ, Cooper ME.** Role of endothelium-derived nitric oxide in the pathogenesis of the renal hemodynamic changes of experimental diabetes. *Diabetes*, 1994;43:1190-1197.
128. **Pieper GM, Siebeneich W, Moore-Hilton G, Roza AM.** Reversal by L-arginine of a dysfunctional arginine/nitric oxide pathway in the endothelium of the genetic diabetic BB rat. *Diabetologia*, 1997;40:910-915.
129. **Reyes AA, Karl IE, Kissane J, Klahr S.** L-arginine administration prevents glomerularhyperfiltration and decreases proteinuria in diabetic rats. *J Am Soc Nephrol*, 1993;4:1039-1045.
130. **Reyes AA, Klahr S.** Dietary supplementation of L-arginine ameliorates renal hypertrophy in rats fed a high-protein diet. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1994;206:157-161.
131. **Ovadia H, Rosenmann H, Shezer E, Halimi M, Ofran I, Gabizon R.** Effect of scrapie infection on the activity of neuronal nitric oxide synthase in brain and neuroblastoma cells. *J Biol Chem*, 1996;271:16856-16861.
132. **Cosentino F, Luscher TF.** Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998;32(3):54-61.
133. **Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS.** Nitric oxide a physiologic mediator of penil erection. *Science*, 1992;257:401-403.
134. **Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S.** Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive NOS in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci*, 1990;87:10043-10047.
135. **Chwalisz K, Buhimschi I, Garfield RE.** Role of NO in obstetric. *Prenat Neonat Med*, 1996;1:292-328.
136. **The National High Blood Pressure Education Program.** Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the national high blood pressure education program. *Pediatrics*, 1996;98:649-658.
137. **Soergel M, Kirschtein M, Busch C, Danne T, Gallermann J, Holl R, et al.** Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: A multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr*, 1997; 130:178-184.

138. **SPSS Inc.** SPSS for windows. Version 11.0, Chicago: SPSS inc., 2001.
139. **Hostetter TH.** Diabetic nephropathy. Metabolic versus hemodynamics. *Diabetes Care*, 1992;15:1205-1215.
140. **Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW.** Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med*, 1994;331: 854-860.
141. **Ditzel J, Schwartz M.** Abnormally increased glomerular filtration rate in short-term insulin-treated diabetic subjects. *Diabetes*, 1967;16:264-267.
142. **Ellis EN, Steffes MW, Goetz FC, Sutherland DE, Mauer SM.** Glomerular filtration surface in type I diabetes mellitus. *Kidney Int*, 1986;29: 889-894.
143. **Berrut G, Hallab M, Bouhanick B, Chameau AM, Marre M, Fressinaud P.** Value of ambulatory blood pressure monitoring in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with incipient diabetic nephropathy. *Am J Hypertens*, 1994;7(3):222-227.
144. **Castellino P, Shohat J, DeFronzo RA.** Hyperfiltration and diabetic nephropathy: Is it the beginning? Or is it the end? *Semin Nephrol*, 1990;10:228-241.
145. **Cohen RA.** Dysfunction of the vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation*, 1993;87:67-76.
146. **Parving HH, Rossing P, Hommel E, Smidt UM.** Angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy: Ten years experience. *Renal Disease Progression and Management*, 1996;58-66.
147. **Mogensen CE.** Glomerular filtration rate and renal plasma flow in short term and long term juvenile diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*, 1971;28:91-100.
148. **Morgensen CE, Christensen CK, Vittinghus E.** The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incident diabetic nephropathy. *Diabetes*, 1993;32(1 2): 64-78.
149. **Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM.** Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int*, 1981;19(3):410-415.
150. **Woods LL, Mizelle HL, Hall JE.** Control of renal hemodynamics in hyperglycemia: possible role of tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol*, 1987;252(2):65-73.
151. **Soper CB, Barron JL, Hyer SL.** Long-term glycaemic control directly correlates with glomerular filtration rate in early type 1 diabetes mellitus before the onset of microalbuminuria. *Diabet Med*, 1998;15:1010-1014.
152. **Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, Lauritzen T, Deckert T.** Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type I (insulin-dependent) diabetic patients: An update of the Steno studies. *Diabetologia*, 1991;34:164-170.
153. **Engerman R, Bloodworth JM, Nelson S.** Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control. *Diabetes*, 1997;26(8):760-769.
154. **Kroc Collaborative Study Group.** Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria: a preliminary multicenter trial. *N Engl J Med*, 1984;311:365-372.
155. **Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenqvist U.** The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993;329:304-309.

156. **A Multicenter Study.** United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Hypertension*, 1985;7:II8-13.
157. **Drury PL.** Diabetes and arterial hypertension. *Diabetologia*, 1983;24:1-9.
158. **Christensen CK, Mogensen CE.** The course of incipient diabetic nephropathy: Studies of albumin excretion and blood pressure. *Diabetic Med*, 1985;2:97-102.
159. **Wiseman M, Viberti G, Mackintosh D, Jarrett RJ, Keen H.** Glycemia, arterial pressure and microalbuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1984;26(6):401-405.
160. **Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Saelan H, Deckert T.** Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1990;33:407-410.
161. **Theochari MA, Vyssoulis GP, Toutouzas PK, Bartsocas CS.** Arterial blood pressure changes in children and adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. *J pediatr*, 1996;129(5):667-670.
162. **Hansen KW, Christensen CK, Andersen PH, Pedersen MM, Christiansen JS, Mogensen CE.** Ambulatory blood pressure in microalbuminuric type 1 diabetic patients. *Kidney Int*, 1992;41:847-854.
163. **Virdis R, Vanelli M, Street M, Zampolli M, De Fanti A, Cantoni S, et al.** Blood pressure racking in adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hum Hypertens*, 1994;8:313-317.
164. **Hansen KW, Poulsen PL, Ebbelohj E, Mogensen CE.** What is hypertension in diabetes? Ambulatory blood pressure in 137 normotensive and normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabet Med*, 2001;18:370-373.
165. **Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D.** Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Eng J Med*, 2002;347:797-805.
166. **White WB.** Diurnal blood pressure and blood pressure variability in diabetic normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens*, 1992;10(1): 35-41.
167. **Lafferty AR, Werther GA, Clarke CF.** Ambulatory blood pressure, microalbuminuria and autonomic neuropathy in adolescent with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2000;23(4):533-538.
168. **Benhamou PY, Halimi S, De Gaudemaris R, Boizel R, Pitiot M, Siche JP, et al.** Early disturbances of ambulatory blood pressure load in normotensive type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care*, 1992;15:1614-1619.
169. **Molgaard H, Christensen PD, Sorensen KE, Christensen CK, Mogensen CE.** Association of 24-h cardiac parasympathetic activity and degree of neuropathy in IDDM patients. *Diabetes*, 1992;41:812-817.
170. **Spallone V, Menzinger G.** Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes*, 1997;46(2):67-76.
171. **Hansen HP, Rossing P, Tarnow L, Nielsen FS, Jensen BR, Parving HH.** Circadian rhythm of arterial blood pressure and albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 1996;50:579-585.

172. **Clarke CF, Eason M, Reilly A, Boyce D, We rther GA.** Autonomic nerve function in adolescents with type 1 diabetes: relationship to microalbuminuria. *Diabet Med*, 1999;16: 550–554.
173. **Madacsy L, Yasar A, Tulassay T, Korner A, Kelemen J, Hobor M, Miltenyi M.** Association of relative nocturnal hypertension and autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetic children. *Acta Biomed Ateneo P a r m e n s e*, 1995;66:111–118.
174. **Pugliese G, Tilton RG, Williamson JR.** Glucose-induced metabolic imbalances in the pathogenesis of diabetic vascular disease. *Diabetes Metab Rev*, 1991;7:35-59.
175. **Komers R, Lindsley JN, Oyama TT, Allison KM, Anderson S.** Role of neuronal nitric oxide synthase (NOS1) in the pathogenesis of renal hemodynamic changes in diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000;279:573-583.
176. **Tolins JP, Shultz PJ, Raij L, Brown D, Mauer SM.** Abnormal renal hemodynamic response to reduced renal perfusion pressure in diabetic rats: Role of nitric oxide. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol*, 1993;265:886-895.
177. **Pflueger AC, Osswald H, Knox FG.** Adenosine-induced renal vasoconstriction in diabetes mellitus rats: Role of nitric oxide. *Am J Physiol Renal Physiol*, 1999;276:340-346.
178. **Mathis KM, Banks RO.** Role of nitric oxide and angiotensin II in diabetes mellitus-induced glomerular hyperfiltration. *J Am Soc Nephrol*, 1996;7:105-112.
179. **Goor Y, Peer G, Iaina A, Blum M, Wollman Y, Chernihovsky T, Silverberg D, Cabili S.** Nitric oxide in ischaemic acute renal failure of streptozotocin diabetic rats. *Diabetologia*, 1996;4:1327-1336.
180. **Keynan S, Hirshberg B, Levin-Iaina N, Wexler ID, Dahan R, Reinhartz E, et al.** Renal nitric oxide production during the early phase of experimental diabetes mellitus. *Kidney Int*, 2000;58:740-747.
181. **Sugimoto H, Shikata K, Matsuda M, Kushiro M, Hayashi Y, Wada J, et al.** Increased expression of endothelial cell nitric oxide synthase (NOS) in afferent and glomerular endothelial cells is involved in glomerular hyperfiltration of diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 1998;41(12):1426-1434.
182. **Choi KC, Lee SC, Kim SW, Kim NH; Lee JU, Kang YJ.** Role of nitric oxide in the pathogenesis of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Intern Med*, 1999;14(1):32-41.
183. **Shestakova MV, Severina IS, Dedov II, Ragozin AK, Belushkina NN, Riaposova IK.** Endothelial relaxation factor in the development of diabetic nephropathy. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 1995;5:30-34.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Özden ÖZGÜR

Doğum Tarihi ve Yeri : 19.03.1974 / KAYSERİ

Medeni Durumu : Evli

Adres : Mahfesiğmaz mah. 94 sok. Atakent 3 Sitesi.
İ Blok. No:7 Seyhan / ADANA

Telefon : 0322 232 51 44

Fax : -

E. mail : oozgurhoroz@yahoo.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Varsa Mezuniyet Derecesi : -

Görev Yerleri : Doktor Sami Ulus Çocuk Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ANKARA
Ç.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
ADANA

Dernek Üyelikleri : 1- Türk Pediatri Derneği
2- Çukurova Pediatrik Metabolizma ve
Beslenme Derneği
3- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mezunlar Derneği

Alınan Burslar : -

Yabancı Dil : İngilizce

Diğer Hususlar :-