

T. C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ

DİYABETİK HASTALARIN BÖBREK
FONKSİYONLARININ
NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ
LİPOKALİN (NGAL) İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Murat YILDIRIM
Tbp.Yzb

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
2011

T. C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ

**DİYABETİK HASTALARIN BÖBREK FONKSİYONLARININ
NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ
LİPOKALİN (NGAL) İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Murat YILDIRIM

Tbp. Yzb.

UZMANLIK TEZİ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim
Hastanesi'nin İç Hastalıkları Servisi Programı
için öngördüğü **UZMANLIK TEZİ** olarak hazırlanmıŐtır

TEZ DANIŞMANI
T.Rıfki EVRENKAYA
Prof. Tbp. Kd. Alb.

İSTANBUL

2011

Gülhane Askeri Tıp Akademisi / Haydarpaşa Eğitim
Hastanesi Komutanlığına;

‐Diyabetik Hastaların, Böbrek Fonksiyonlarının, Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) ile Değerlendirilmesi‐ konulu bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Prof.Tbp.Kd. Alb.T.Rıfkı EVRENKAYA , GATA
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

 ye : Prof.Tbp.Kd.Alb.Cihan TOP

 ye : Prof.Hv.Tbp.Kd.Alb.Emin  NDE

 ye : Prof.Tbp.Kd. Alb.T.Rıfkı EVRENKAYA

 ye :

 ye :

ONAY:

Tbp.Yzb. Murat YILDIRIM’ın 27.06.2011 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri  yeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Dekan

TEŞEKKÜR

“Diyabetik Hastaların, Böbrek Fonksiyonlarının Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) ile Değerlendirilmesi” konulu uzmanlık tezi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servis Şefliği’nin emri ile verilmiş ve çalışmaya Mayıs 2008’de başlanmıştır.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince yetişmemde büyük katkıları ve emekleri olan başta İç Hastalıkları Servis Şefi Prof.Hv.Tbp.Kd.Alb.M. Emin ÖNDE olmak üzere, İç Hastalıkları Kısım Şefi Prof.Tbp.Kd.Alb.Cihan TOP’a, tez çalışmamın belirlenmesi ve ilerlemesinin her basamağında yanımda olan sevgili hocam Doç.Tbp.Kd.Alb.(E).Enes Murat ATASOYU’na ve desteğini esirgemeyen eğitimimde olduğu kadar tezimin hazırlanmasında da bana yol gösterip, bilgi ve deneyimlerini aktaran, tez sorumlu öğretim üyesi Prof.Tbp.Kd.Alb.T.Rıfki EVRENKAYA’ya ve değerli hocalarım; Prof.Tbp.Kd.Alb.Levent DEMİRTÜRK, Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.(E)Çağatay ÖKTENLİ, Prof.Tbp.Kd.Alb.E.Gökhan KANDEMİR, Doç.Tbp.Kd.Alb.Yusuf YAZGAN, Doç.Tbp.Kd.Alb. Arif YÖNEM, Doç.Tbp.Alb.Gökhan ÖZİŞİK, Doç.Tbp.Yb. Bülent KARAGÖZ, Doç.Hv.Tbp.Yb.Oğuz BİLGİ, Doç.Tbp.Yb.Muammer URHAN, Doç.Dz.Tbp.Yb.Sinan ÇAĞLAYAN, Doç.Dz.Tbp.Yb.Alev AKYOL ERİKÇİ, Yrd.Doç.Hv.Tbp. Kd.Alb.Özkan SAYAN, Yrd..Doç.Hv.Tbp.Yb.Yalçın ÖNEM, Tbp.Yb.Can KİNALP, Yrd.Doç. Dz.Tbp.Kd.Bnb.Hakan TEREKECİ ‘ye saygılarımı ve şükranlarımı arz ederim. Eğitim rotasyonlarım sırasında eğitimime olan katkılarından dolayı Prof.Tuğamiral B.Sıtkı CEBECİ, Prof.Ecz.Kd.Alb. Mustafa GÜLTEPE, Prof.Tbp.Kd.Alb. Levent GÖRENEK ve Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb Zafer KARTALOĞLU’na teşekkürlerimi arz ederim. Aynı ekipte çalışma mutluluğuna eriştiğim tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana her konuda destek olup varlıklarıyla güven veren anneme, babama ve kardeşime; huzurlu ve sevgi dolu bir ortam sağlayan sevgili eşim Zehra YILDIRIM’a sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Murat YILDIRIM

ÖZET

Tbp.Yzb.Murat YILDIRIM, “Diyabetik Hastaların,Böbrek Fonksiyonlarının, Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) ile Değerlendirilmesi” .

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2003 yılında tüm dünyada 191 milyon diyabet hastası olduğu ve 2030 yılında yaklaşık 330 milyon kişinin diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir. Türk Nefroloji Derneği Ulusal Kayıt Sistemine göre 2009 yılında hemodiyalize giren hastaların % 35'i diyabetik nefropati kaynaklıdır. Diyabetik nefropatinin takibinde GFH (Glomerüler Filtrasyon Hızı) değeri önemli bir parametredir. Günümüzde güvenilir, kolay uygulanabilir bir GFH ölçüm yöntemi henüz ortaya konamamıştır.

NGAL, nötrofillerden ve böbrek tubulus hücrelerinden köken alan, nötrofil jelatinaza kovalent olarak bağlanan, 25 kDa molekül ağırlığında bir proteindir. Akut böbrek hasarı tanısında çok duyarlı bir belirteç olan NGAL'in GFH belirteci olarak kullanımına dair yayınlar kısıtlıdır. Bu tez çalışmasında henüz üre-kreatinin retansiyonu gelişmemiş diyabetik hastalarda serum ve idrar NGAL düzeyleri GFH belirteci olarak ve diyabetik nefropatinin erken döneminde kullanımı açısından araştırılmıştır. Çalışmamızda diyabetik grupta idrar NGAL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve GFH düzeyi ile idrar NGAL düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. İdrar NGAL düzeyinin diyabetik nefropatinin erken dönemde tespitinde tarama testi olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin(NGAL), böbrek fonksiyon belirteci, glomerüler filtrasyon hızı, diyabetik nefropati.

Yazar : Tbp.Yzb. Murat YILDIRIM
Danışman : Prof.Tbp.Kd.Alb.T.Rıfkı EVRENKAYA
Destekleyen Kurumlar : Çalışmayı destekleyen kuruluş yoktur.

SUMMARY

Captain Murat YILDIRIM M.D., “Evaluation of Renal Function with Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) in Diabetic Patients”.

According to the World Health Organization data, at least 191 million patients have diabetes worldwide in 2003 and it is estimated that about 330 million people will have diabetes in 2030. According to 2009 National Registry data of Turkish Society of Nephrology 35 % of patients undergoing hemodialysis have diabetes-related kidney failure.

GFR(Glomerular Filtration Rate) is an important parametric value for diabetic nephropathy follow-up. Today, a reliable, easy GFR measurement method hasn't been found yet. NGAL is an 25 kDa weight protein, derived from neutrophils, kidney tubuli cells and it binds covalently neutrophil gelatinase. NGAL is accepted as a very sensitive biomarker of acute renal failure, but scientific data on NGAL's usage as a GFR marker, are limited. In this study, diabetic patients with normal serum urea-creatinine levels, serum and urinary NGAL levels were studied as a GFR marker and biomarker for diagnosis early period of diabetic nephropathy. In diabetic group urinary NGAL levels were significantly higher than that of the control group and negative correlation was found between urinary NGAL and GFR. We thought that urinary NGAL can be used as a screening test for the diagnosis of early diabetic nephropathy.

Key words: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL), renal function marker, diabetic nephropathy, glomerular filtration rate.

Author: :Captain, Murat YILDIRIM, M.D.

Advisor: :Colonel, Professor.T.Rıfki EVRENKAYA, M.D.

Supporting Institutions: :There is no organization that supports the study.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BOŞ SAYFA	i
İÇKAPAK SAYFASI	ii
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii-viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix-xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiii-xiv
FORMÜLLER	xv
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1.Diyabetin tanımı	3
2.2.Diyabetin tarihçesi	3
2.3.Diyabet epidemiyolojisi	4
2.4.Diyabet temel fizyopatolojisi	6
2.5.Diyabet temel semptomları	6
2.6.Diyabet sınıflaması	6
2.7.Diyabetin tanı kriterleri	9
2.8.Tip 1 diyabet	10
2.9.Tip 2 diyabet	10
2.10.Gestasyonel diyabet	11
2.11.Prediyabet	11
2.12.Diyabet komplikasyonları	11
2.12.1.Diyabetik nefropati	12
2.13.Mikroalbuminüri	18
2.14.Kreatinin klirensi ve GFH	19
2.14.1.GFH ölçümü	20
2.14.2.GFH saptanmasında kullanılan yöntemler	20

2.14.3. ^{99m} Tc-DTPA Ve Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) Ölçümü	28
2.14.4. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) Ölçümünde Proteomiklerin Yeri	29
2.14.5. Sistatin-C	29
2.14.6. NGAL	32
3-GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1. Dışlama kriterleri	38
3.2. Seçilen hastaların değerlendirilmesi	38
3.3. Radyofarmasotik ve Standart Hazırlanması	42
3.3.1. Standart hazırlama	42
3.4. Plazma Örneklem Yöntemi	43
3.5. ^{99m} Tc-DTPA sonuçları ile GFH ölçümü yapılması	43
3.6. İstatistiksel değerlendirme	43
4-BULGULAR	45
5-TARTIŞMA	66
6-SONUÇ	77
7-KAYNAKLAR	79

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE-I	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ADA	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Cemiyeti)
ADMA	Asimetrik Dimetil Arjinin
AKO	Albumin / Kreatinin Oranı
Anti-GAD	Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz
Anti-IA	Anti-İnsülin Antikor
Anti-ICA	Anti-Islet Cell Antibody (Adacık hücre antikor)
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokörleri
ATP	Adenozin Tri Fosfat
CAIX	Karbonik Anhidraz 9
CarbHb	Karbamile Hemoglobin
CDC	Hastalık Kontrol Merkezi (Center of Disease Control)
Cr	Kreatinin
Cr+	Krom
Co	Kobalt
CRP	C Reaktif Protein
CTGF	Connective Tissue Growth Factor(Bağ Dokusu Büyüme Faktörü)
DAG	Diaçil gliserol
DIDMOAD	Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DECODE	Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe
dl	Desilitre
DM	Diyabetes Mellitus
DTPA	Dietilen Triamin Penta-asetik Asit
EASD	European Association for Study Diabetes
eGFH	Estimated GFH(Tahmini Glomerüler Filtrasyon hızı)
ELISA	Enzyme Linked Immun Assay

FGF	Fibroblast Growth Factor (Fibroblast Büyüme Faktörü)
GATA	Gülhane Askeri Tıp Akademisi
GBM	Glomerül Bazal Membranı
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı(Glomeruler Filtration Rate)
GIP	Gastrik İnhibitör Polipeptid
GLP-1	Glucagon Like Peptide-1(Glukagon benzeri peptid-1)
HbA1c	Hemoglobin A1-c
HDL	High Density Lipoprotein
HEH	Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
HMWK	High Molecular Weight Kininogen(Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen)
HLA	Human Leucocyte Antigen
HNF	Hepatik Nükleer Faktör
HSP	Heat Shock Protein
IDDM	Insulin Depended Diabetes Mellitus
IDF	International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
IDNT	Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial(İrbesartan Diyabetik Nefropati Çalışması)
IFG	Impaired Fasting Glycose (Bozulmuş Açlık Glukozu)
IGF-1	Insuline Like Growth Factor (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)
IGF-Beta	Insuline Like Growth Factor –Beta(İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)
IGT	Impaired Glucose Tolerance (Bozulmuş Glikoz Toleransı)
IL	İnterlökin
ITA	Immunoturbidimetric Assay (İmmünoturbidometrik Ölçüm)
IU	International Unit (İnternasyonal Ünite)
İAAH	İdrarda Albumin Atılım Hızı
JNC	Joint National Commitee(Ulusal Birleşik Komite)
kD	Kilodalton
KIM-1	Kidney Injury Molecule (Böbrek Hasar Molekülü-1)

KVH	Kardiyovasküler hastalık
LADA	Latent Autoimmune Diabetes of Adult (Latent Otoimmün erişkin Diyabeti)
LDL	Low density lipoprotein (Düşük Dansiteli lipoprotein)
LMWK	Light Molecular Weight Kininogen(Düşük Molekül Ağırlıklı Kininojen)
MA	Moleküler Ağırlık
MASP-2	Mannan Binding Lectine Serin Protease-2 (Mannan Bağlayıcı Lektin Serin Proteaz-2)
mcg	Mikrogram
MCP-1	Metil Siklo Propen-1
MDRD	Modification of Diet in end-stage Renal Disease(Son Dönem Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu)
MELAS	Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic acidosis, Stroke(Mitokondriyal Ensefalomiyopati,Laktik Asidoz,İnme)
mg	Miligram
MHC	Major Histocompatibility Complex
mIU	Mili International Unit (Mili İnternasyonal Ünite)
MMIF	Macrophage Migration Inhibitor Factor (Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör)
MMP-9	Matriks Metalloproteinaz 9
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
M.Ö.	Milattan Önce
MPO	Myeloperoksidaz
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
M.S.	Milattan Sonra
NAG	N-Asetil Glukoaminidaz
NGAL	Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin)
NHE-3	Sodium Hydrogen Exchanger -3(Sodyum Hidrojen Değiştirici-3)
NICE	National Institute for Clinical Excellence(İngiltere Ulusal Klinik Mükemmellik Enstitüsü)

NSAI	Non-Steroid Anti-İnflamatuar
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PCI	Percutan Coronary Intervention (Perkutan Koroner Girişim)
PKBH	Polikistik Böbrek Hastalığı
PPAR- γ	Peroxisome Proliferator Activated Receptor-gamma
Rbp	Retinol Binding Protein (Retinol Bağlayıcı Protein)
RIA	Radio Immun Assay
RID	Radio Immuno Diffusion
rpm	Revolutions per minute (Dakikada dönüş sayısı)
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SUR	Sülfonilüre Reseptör
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TEMD	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TGF-Beta	Transforming Growth Factor –Beta
TND	Türk Nefroloji Derneği
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırma Projesi
TZD	Thiazolidinedionlar
TxA2	Tromboksan A2
UAE	Üriner Albumin Ekskresyonu
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study(Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VYA	Vücut Yüzey Alanı
VKI	Vücut Kitle İndeksi
yy.	Yüz yıl
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)
$^{\circ}\text{C}$	Santigrad Derece
μ	mikro

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1: NGAL kaliks yapısı ve nötrofil granüllerinin içerisinde NGAL birikimi	32

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1: Tanı anında temel semptomlar	6
2.2: Diyabetik nefropatide görülen morfolojik değişiklikler .	16
2.3: Glomerül filtrasyon hızı ölçümünde kullanılan moleküller	21
2.4: Nefroloji pratiğinde, proteomiklerin kullanımı	29
2.5: Sistatin süper ailesi	31
2.6: Lipokalin süper ailesi	33
4.1: Gruplara göre cinsiyet dağılımı	45
4.2: Gruplara göre yaş dağılımı ve ortalaması	45
4.3: Hasta ve kontrol grubu genel tanımlayıcı istatistikleri	46
4.4: Hasta ve kontrol grubu albuminüri yüzdeleri	47
4.5: Albuminüri alt gruplarına göre idrar ve serum NGAL ortalamaları.	47
4.6: Serum NGAL karşılaştırması (Hasta ve Kontrol grubu toplam).	48
4.7: İdrar NGAL karşılaştırması (Hasta ve Kontrol grubu toplam)	49
4.8: Serum NGAL düzeyinin karşılaştırması	50
4.9: İdrar NGAL düzeyinin karşılaştırması	51
4.10: Serum-idrar NGAL, proteinüri-albuminüri korelasyonu	52
4.11: Serum-idrar NGAL, lojistik regresyon analizi	52
4.12: Albuminüri alt gruplarına göre NGAL korelasyonu.	53
4.13: GFH ölçümünde kullanılan testlerin birbiri ile korelasyonu	53
4.14: Endojen kreatinin klirensi>90/ml/dk olan hastalarda GFH ölçümü ile diğer parametreler arasındaki korelasyon.	55
4.15: Yaş alt grup incelemesinde Serum Sistatin-C ve diğer yöntemler arasında korelasyon.	56
4.16: Albuminüri derecelerine göre alt grup analizinde GFH ölçümünde kullanılan testlerin birbiri ile korelasyonu.	57

4.17: Endojen kreatinin klirensinin 120ml/dk'dan yüksek olduğu alt grup analizinde GFH ölçümünde kullanılan testlerin birbiri ile korelasyonu	58
4.18: Endojen kreatinin klirensinin 90-119,9 ml/dk aralığında olduğu alt grup analizinde GFH ölçümünde kullanılan testlerin birbiri ile korelasyonu	59
4.19: Endojen kreatinin klirensinin 60-89,9 ml/dk aralığında olduğu alt grup analizinde GFH ölçümünde kullanılan testlerin birbiri ile korelasyonu.	60
4.20: MDRD-4'e göre alt grup analizinde GFH ölçümünde kullanılan testler ile serum ve idrar NGAL korelasyonu	61
4.21: Çeşitli GFH ölçüm düzeylerine göre idrar-serum NGAL spesifite ve sensitivite değerleri.	62
4.22: Çeşitli GFH ölçüm aralıklarında, idrar-serum NGAL spesifite ve sensitivite değerleri.	63
4.23: Altın standart test MDRD-4 kabul edildiğinde albuminüri derecelerine göre alt grup analizinde idrar-serum NGAL spesifite ve sensitivite değerleri.	64
4.24: Mikroalbuminüri sınırı cut-off noktası olarak alındığında MDRD-4, idrar ve serum NGAL duyarlılık, seçicilik ve predikativite sonuçları.	65
4.25: GFH değerlerine göre idrar NGAL ortalamaları.	65

FORMÜLLER:

- Vücut kitle indeksi: Vücut ağırlığı(kg)/Boy x Boy (m²)
- Vücut Yüzey alanı: [(ağırlık)^{0.425} x (boy)^{0.725}] x 0.007184
- MDRD-7= 170 × [serum kreatinin(mg/dL)]^{-0.999} × [yaş]^{-0.176} × [0.762 kadın ise] × [1.18 siyah ise] × [albumin (g/dL)]^{-0.318} × [serum üre nitrojeni (g/d)]^{-0.170}
- MDRD-4= 186 × [serum kreatinin (mg/dL)]^{-1.154} × [yaş]^{-0.203} × [0.742 kadın ise] × [1.21 siyah ise]
- Cockcroft-Gault: [(140 – yaş) x yağsız vücut ağırlığı (kg)]/[72 x serum kreatinin]
- KlirensCr (ml/dk)= İdrar kreatinin (mg/dl) x günlük idrar volümü (ml)
Plazma kreatinin (mg/dl) x 1440
- Tc-99m DTPA iki plazma örneği ile GFH hesaplama formülü:
$$GFH = (D \ln (P_1 / P_2) / (T_2 - T_1)) \times e^{((T_1 \ln P_2 - T_2 \ln P_1) / (T_2 - T_1))}^{0.979}$$

D :Enjekte edilen doz (sayım/dakika)
T₁ :İlk örneğin alınma zamanı (60. dk)
T₂ :İkinci örneğin alınma zamanı (180. dk)
P₁ :İlk örnek aktivitesi (sayım/dk)
P₂ :İkinci örnek aktivitesi (sayım/dk)

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olan diyabetes mellitusta glomerüler filtrasyon hızı (Glomerular Filtration Rate = GFH) ölçümü önemlidir. Günümüzde güvenilir, kesin ve doğru sonuç veren, kolay uygulanabilir bir GFH ölçüm yöntemi henüz ortaya konamamıştır. Altın standart GFH ölçüm yöntemi olan inulin klirensi zaman alıcı, pratik olmayan, test süresince hastadan 10-12 kez kan örneği almayı gerektiren bir yöntem olup sadece araştırma amacıyla kullanılmaktadır (1, 2). Eksojen olarak tek bir enjeksiyon ile verilen radyonükleer maddeler (Dietilen triamin penta-asetik asit, Etilen triamin tetra-asetik asit, İyotalamat) ile yapılan GFH ölçümleri de yapılan merkezlerin sınırlı sayıda olması, işlemin uzun sürmesi, radyofarmasotiğin her zaman temin edilememesi nedeni ile genellikle araştırma amaçlı kullanılmaktadır (3, 4). Günümüzde en yaygın kullanılan belirteç serum kreatinin düzeyi ölçümü olup, böbrek yetmezliğinin erken dönemlerini belirlemede bu inceleme tek başına yeterli değildir. Son yıllarda gündeme gelen serum Sistatin-C düzeyi ölçümünün duyarlılığının kreatinin klirensine göre daha az olduğu bildirilmiştir (5-7). Kronik böbrek hastalığı rehberleri GFH'nın belirlenmesinde kreatinin temel alan formüllerin (Cockcroft-Gault, MDRD gibi) kullanılmasını önermektedirler. Ancak bu formüllerden elde edilen sonuçların da vücut içeriğindeki değişikliklerden etkilendiği bildirilmiştir.

Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin=NGAL) nötrofillerden ve böbrek tubulus hücrelerinden köken alan, adını veren nötrofil jelatinaza kovalent olarak bağlanan 25 kDa molekül ağırlığında bir proteindir. Çeşitli dokularda (akciğer, mide ve kolon) çok düşük miktarda eksprese olur. Renal epitel hasarlanmalarında NGAL ekspresyonu belirgin şekilde indüklenir (8, 9). İnsanda toksik ve iskemik akut böbrek hasarı durumlarında erken dönemde kan ve idrarda NGAL düzeylerinde yaklaşık 100-1000 kat yükselme olduğu gösterilmiş olup, akut böbrek hasarının bir göstergesi olarak kullanılmasını öneren çalışmalar vardır (9-12). Plazma ve idrar NGAL

düzeylerinin diyabetik hastalar ile kronik böbrek hastalığında nasıl bir profil gösterdiğine dair yayınlar kısıtlıdır. Ayrıca bu çalışmalarda NGAL ile karşılaştırmak üzere referans GFH yöntemleri (inulin, radyonükleer yöntemler gibi) kullanılmadığı gibi, hasta sayıları da sınırlıdır (10, 12-16). Bu çalışmadaki amaç, son yıllarda akut böbrek hasarının erken dönem tanısında kullanılmakta olan serum ve idrar NGAL düzeylerinin diyabetik hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunun belirlenmesindeki yerinin ve endojen kreatinin klirensi, (MDRD-4, MDRD-7, Cockcroft-Gault formülleri ile hesaplanmış) tahmini GFH(eGFH), serum Sistatin-C ve çift plazma örneklemeli ^{99m}Tc-DTPA ile belirlenmiş GFH ile olan ilişkisinin incelenmesidir.

2-GENEL BİLGİLER

2.1.Diyabetin Tanımı

Diyabetes mellitus (DM) glukoz toleransının bozulmasına yol açan bir çok etyolojik ve fizyopatolojik mekanizmalar sonucunda, insülin hormon sekresyonunun bozulması ve/veya mevcut insülinin etkisine gelişen direnç sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır (17).

2.2.Diyabetin Tarihçesi (18-21)

Tarihte, Diyabetes Mellitusla (DM) ilgili ilk tanımlamalara bundan 3000 yıl önceki kaynaklarda rastlanır. Diyabetin ilk klinik tanımı Aulus Cornelius Celsus tarafından M.Ö. 50 yıllarında, ayrıntılı klinik tanımı ise Kapadokyalı Yunan hekim Aretaeus tarafından M.S. 2.yy döneminde yapılmıştır. Diyabetin tedavisi ile ilgili ilk kayıtlar M.S. 6.yy dönemine aittir. M.S. 960 yılında İbni Sina diyabeti tarifleyerek, çeşitli tedavi rejimleri belirtmiştir. Avrupa literatüründe 17.yy kadar diyabetten bahsedilmez, 1766 yılında Mathew Dobson, diyabetik idrarın tadının şekerden kaynaklandığını ispatlamış, düşük karbonhidrat içerikli diyetler vererek tedavide oldukça başarılı olmuştur. 1870 yılında Fransız doktor Bouchard Fransa-Rusya savaşında diyabetik hastaların savaş esnasında yetersiz beslenmeye bağlı düşük şeker alımı sonucunda iyileştiğini tespit etmiştir. Fransız araştırmacı Claude Bernard (1813-1878), karaciğerde aşırı glikojenolizis sonucu ortaya çıkan aşırı glukozun idrara atıldığı ve aşırı glukozun diyabete neden olduğu hipotezini ortaya atmıştır. 1869 yılında Paul Langerhans, pankreas dokusunda daha sonradan kendi adı verilen adacık hücrelerini keşfetmiş, ancak keşfinin önemini öğrenemedi 1888 yılında vefat etmiştir. Von Mering (1849-1908) ve Oscar Minkowski (1858-1931) tarafından pankreası çıkarılan bir köpekte diyabet geliştiği tespit edilmiştir. Alman bilim adamı, Georg Zuelzer ilk enjektabl insülin ekstresini üretmiş ancak aşırı yan etkiler oluşmuştur. 1921 yılında Frederick Grant Banting ve Charles H. Best pankreastan özel

kimyasal yöntemlerle ilk saf insülini elde etmiş ve 11 ocak 1922 de 14 yaşındaki Leonard Thomson'un tedavisinde başarıyla kullanmıştır. 1926 yılında guanidin analogu ilk oral hipoglisemik ajan Synthalin kullanılmaya başlanmış, ancak ciddi yan etkileri nedeni ile bırakılmıştır. 1936'da Hagedorn kristalize insüline bir balık proteini olan protamini ilave ederek daha uzun etkili insülini bulmuştur. 1940 yılında diyabet ve uzun dönem komplikasyonlar arasındaki ilişki tespit edilmiştir. 1955-1957 yıllarında geniş kapsamlı kullanımı olan oral hipoglisemik ajanlar Fenformin ve Sülfonilüreler piyasaya sürülmüştür. 1959 yılında ilk kez insülin bağımlı Tip 1 ve insülin bağımsız Tip 2 kavramları kullanılmaya başlanmış, 1966'da ilk pankreas nakli yapılmıştır. 1970 yılında kapiller insülin ölçüm cihazları ve insülin pompaları kullanılmaya başlanmıştır. 1972'de Lilly saf insülini piyasaya sürmüş, aynı yıllarda Amerika'da oral antidiyabetik ilaçların kardiovasküler komplikasyonlardaki faydalı etkisi heyecanla karşılanmış ve ardından ikinci jenerasyon oral antidiyabetikler bulunmuştur. 1983 yılında ilk biyosentetik insan insülini bulunmuş ve 1986 yılında ilk kez insülin preparatları kalem haline getirilmiştir. 1990'da ilk ciddi adacık hücre transplantasyonu yapılmıştır. Son yıllardaki gelişmelerle de çok kısa etkili ve uzun etkili insülin analogları kullanımına başlanmıştır (18-21).

2.3.Diyabet Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2003 yılında tüm dünyada en az 191 milyon diyabet hastası (toplam dünya nüfusunun %2,8'i) vardır ve 2030 yılında yaklaşık 330 milyon kişinin diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir (22, 23). Amerikada tüm diyabet vakalarının %5-10'u tip 1 diyabettir. Prevalansı Asya, Karayipler ve Latin Amerika'da oldukça düşükken (0.1-3.5/100.000), Kuzey Avrupa ülkeleri (Finlandiya), İngiltere, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Yeni Zelanda, İtalya'nın Sardinya adaları, Portekiz gibi ülkelerde yüksektir (21-60 /100.000)(23). Diyabet görülme sıklığının artması ile kentleşme eğilimi, hayat tarzı değişiklikleri, beslenme alışkanlığı değişimi, obezite arasında bir paralellik olduğu tespit edilmiştir. ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi

(CDC), diyabeti salgın (epidemik) hastalıklar sınıfına sokmuştur. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) tarafından, 2000 yılından sonra doğan her Amerikalı erkeğin üçte biri ve her kadının beşte ikisinin diyabete yakalanacakları değerlendirilmesine dikkat çekmektedir (24, 25).

ADA verilerine göre (26.01.2011), ABD’de diyabet prevalansı 25,8 milyondur (toplam nüfusun %8,3 ü). Aynı verilere göre 79 milyon prediyabetik hasta bulunmaktadır ve yıllık yeni vaka sayısı 1,9 milyondur. 2011 yılı verilerine göre, 65 yaş üstünde 12,8 milyon (toplam nüfusun %26,9’u) diyabet hastası olduğu tespit edilmiştir (26). Diyabetin görülme sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır ve yaşlı nüfusun sayısının artmasına paralel olarak diyabetik hasta sayısının artacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırma Projesi (TURDEP-1) (1997) verilerine göre, ülkemizin erişkin toplumunda diyabet %7,2 (kadınlarda %8, erkeklerde %6,2); bozulmuş glukoz toleransı ise % 6,7 sıklıktadır. Aynı araştırma ülkemiz için hipertansiyon sıklığını % 30, obezite sıklığını ise % 22 olarak saptamıştır (27). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması’nın ikincisi [Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırma Projesi-2 (TURDEP-2)], 18 Ocak - 15 Haziran 2010 tarihleri arasında, 5 coğrafi bölgedeki 15 kent, 90 ilçesi, 270 mahallede, 20 yaş üstü 16 bin 696’u kadın ve 9 bin 327’si erkek olmak üzere 26 bin 499 kişi incelenerek yapılmıştır. TURDEP-2 çalışmasının ön raporuna göre, diyabet prevalansının, %13.7’ye ulaştığı görülmüştür (27). TEKHARF kohortu 5-yıllık takibine göre, Türk erişkinlerinde diyabet prevalansında artış hızı %6,7 olup, bu diyabetli popülasyonun 10-11 yılda ikiye katlanması anlamına gelmektedir (28). Ulusal Hastalık Yüğü çalışmasının mortalite verilerine göre, diyabet Türkiye’de ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında %2,2 ile 8.sırada yer almaktadır; cinsiyetlere göre bakıldığında erkeklerde 11nci, kadınlarda ise 7nci sıradaki ölüm sebebidir (29).

2.4.Diyabetes Mellitus Temel Fizyopatoloji

Diyabet insülin eksikliği ile sonuçlanan otoimmün pankreas beta hücre yıkımından, insülin etkisine direnç gelişimine neden olan anormalliklere kadar geniş bir çerçevede oluşmaktadır (17, 30-33). Diyabette gelişen yağ, karbonhidrat, protein metabolizma anormalliğinin temelinde insülinin hedef dokuda etkisine gelişen direnç yer almaktadır. İnsülin salgılanma bozukluğu ve insülin etkisindeki defektler sıklıkla hastada aynı anda bulunur ve hangi anormalliğin hipergliseminin temel nedeni olduğu genellikle belli değildir (32).

2.5.Diyabetes Mellitus Temel Semptomları (32)

Tanı anında olan bulgu ve belirtiler Tablo 2.1’de özetlenmiştir.

Tablo 2.1: Tanı anında temel semptomlar.

Tanı anında temel semptomlar		
	Tip 1 Diyabet	Tip 2 Diyabet
Poliüri, susuzluk hissi	+2	+1
Güçsüzlük, yorgunluk	+2	+1
Polifaji ve kilo kaybı	+2	-
Geçici görme bulanıklığı	+1	+2
Vulvovajinit ve kaşıntı	+1	+2
Periferal nöropati	+1	+2
Enürezis nokturna	+2	-
Asemptomatik	-	+2

2.6.Diyabetes Mellitus Sınıflaması

2008 ADA kılavuzuna göre DM sınıflaması, aşağıdaki gibidir (34).

1. Tip 1 Diyabetes Mellitus: Beta hücre yıkımına bağlı mutlak insülin eksikliği. **A. İmmun nedenli (%90).**

B. İdiopatik (%10).

2. Tip 2 Diyabetes Mellitus: Rölatif insülin eksikliği ile birlikte insülin direncinin baskın olduğu tipten insülin direnci ile beraber insülin salınım kusurunun baskın olduğu tip

3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus: Gebelik esnasında tanı konulmuş glukoz intoleransının her bir derecesi gestasyonel diyabet olarak tanımlanır.

4. Diğer Spesifik Tipler

A-Beta Hücre Fonksiyonunda Genetik Defektler;

1. Kromozom 20q, Hepatik Nükleer Faktör(HNF)-4 Alfa (MODY 1)(%3)
2. Kromozom 7p, Glukokinaz (MODY 2)→(%14)
3. Kromozom 12q, HNF-1 alfa (MODY 3)→En sık formu.(%69)
4. Kromozom 13, İnsülin Promotor Faktör – 1 (MODY 4)(<%1)
5. Kromozom 17, HNF-1 Beta (MODY 5)(%^)
6. Kromozom 2 Neuro D1 / BETA 2 (MODY 6)(%1)
7. Mitokondrial DNA defekti
8. Mutant insülinler
9. Hiperproinsülinemi
10. Diğerleri (Wolfram(DIDMOAD) sendromu, MODYx(%11))

B. İnsülin Etkisinde Genetik Defektler;

1. Tip-A insülin direnci
2. Leprehaunizm
3. Rabson-Mendenhall Sendromu
4. Lipoatrofik diyabet
5. Diğerleri

C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları;

1. Pankraetit
2. Travma / Pankreatektomi
3. Neoplazi
4. Kistik Fibrozis
5. Hemokromatozis
6. Fibrokalkülöz pankreatopati

7. Diğerleri

D. Endokrinopatiler;

1. Akromegali
2. Cushing Sendromu
3. Glukagonoma
4. Hipertiroidizm
5. Somatostatinoma
6. Aldosteronoma
7. Feokromasitoma
8. Diğerleri

E. İlaça ve Diğer Kimyasallara Bağlı;

1. Vakar
2. Pentamidin
3. Nikotinik Asit
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonu
6. Diazoksid
7. β -Adrenerjik agonistler
8. Tiyazidler
9. Dilantin
10. α -interferon
11. Proteaz inhibitörleri (İndinavir, Saquinavir, Ritanavir, Nelfinavir)
12. Atipik antipsikotikler (Klozapin, Alanzapin, Ketiapine, Risperidon)
13. Diğerleri

F. Enfeksiyonlar;

1. Konjenital Rubella
2. Sitomegalovirüs
3. Diğerleri (Coxsackie, Adeno virüs, Mumps virüs)

G. İmmün Aracılıklı Diyabetin Nadir Formları;

1. Stiff-Man Sendromu
2. Anti-insülin reseptör antikorları
3. Diğerleri

H. Bazen Diyabetle İlişkili Olan Diğer Genetik Bozukluklar;

1. Down sendromu
2. Klinefelter sendromu
3. Wolfram sendromu
4. Friedrich ataksisi
5. Huntington ataksisi
6. Laurence-Moon-Biedl sendromu
7. Myotonik distrofi
8. Porfiri
9. Prader Willi sendromu
10. Diğerleri (Alström sendromu)

5. Prediyabet: Bozulmuş açlık glukoz seviyesi veya glukoz tolerans testi sonuçları olan bu hastalar ileride diyabet geliştirme riski fazla olduğu için sınıflamaya alınmıştır. Ancak diyabet için tanısal değildir. (Açlık kan şekeri 100-125 mg/dl, OGTT: 2. saat 140-199 mg/dl).

2.7.Diyabetin Tanı Kriterleri

ADA(Amerikan Diyabet Cemiyeti)'nin diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için, 2008 yılı revizyonunu da kapsayan yeni tanı kriterleri aşağıdaki gibidir;

1-Açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l) ölçülmesi (Açlık, son 8 saattir kalorik gıda alınmaması olarak tariflenir) veya,

2-Günün herhangi bir saatinde son öğünden sonra geçen zamana bakılmaksızın, rastgele alınan venöz plazma örneğinde gliseminin ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) olması ve diyabetik semptomların oluşu(diyabetik semptomlar poliüri, polidipsi, kilo kaybı olarak; rastgele tabiri ise son öğünden sonra geçen herhangi bir zaman olarak tariflenmiştir.) veya,

3-75 gram OGTT sırasında 2. saat plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl olması. (Test WHO 'nun tariflediği üzere su içerisinde çözünmüş 75 gr anhidroz glukoz ile yapılmalıdır).

Belirgin hiperglisemisinin olmadığı durumlarda bu kriterler başka bir günde testin tekrarı ile teyit edilmelidir (34, 35).

2.8.Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet, insülin salınımının neredeyse hiç olmadığı, beta hücre yıkımı ile karakterize katabolik bir hastalıktır. Tüm diyabetlerin %5-10'luk kısmını oluşturur (34). TURDEP-1 e göre ülkemizde tip 1 diyabet insidansı 2,8/100000 olarak tespit edilmiştir (27).

A-İmmün Nedenli Tip 1 Diyabetes Mellitus: Tip 1 diyabetin % 90'lık kısmını oluşturur. Pankreasın beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile oluşur. Hastalık yatkınlığının 2/3'ü çevresel (virüsler, toksinler, emosyonel kaynaklı), 1/3'ü genetik kaynaklıdır. Annesi tip 1 diyabet olan bir çocuk yaşamı boyunca %3, babası tip 1 diyabet olan bir çocuk %6 risk artışı ile karşı karşıyadır. Risk dizigotik ikizlerde %5'e, monozigotik ikizlerde %12-25 'e kadar çıkmaktadır (34).

LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adult): Latent otoimmün erişkin diyabeti, klasik tip 1 diyabetin aksine, beta hücre fonksiyonunun kısmen korunmasına bağlı olarak erişkin çağa kadar semptom vermeyen veya tip 2 diyabet olarak, takip edilen, yavaş seyirli tip 1 diyabet formudur.

B- İdiopatik Tip 1 Diyabet: Tip 1 diyabetiklerin çok az bir kısmı, idiyopatik tip 1 diyabet kategorisine girer. Bilinen bir etiyoloji yoktur.

2.9.Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tüm diyabetlerin % 90-95'ini oluşturur, toplumda en sık görülen diyabet tipidir. Gelişmiş ülkelerde toplumun % 5-10'nunda tip 2 diyabet vardır. Genellikle 30 yaşından sonra tanı konur, özellikle 45 yaş üstünde sıklığı artar (32). IDF(International Diabetes Federation) 'nin 2007 verilerine göre, 20-79 yaş arası dünya nüfusunda tip 2 diyabet prevalansı %6, bozulmuş glukoz toleransı %7,5 (IGT) olarak belirtilmiştir (36).

Tip 2 diyabet insülin direnci ve relatif insülin eksikliği olan bireyleri kapsar. Bu hastalar sıklıkla yaşamın devamı için insülin replasmanına ihtiyaç duymazlar.

Obezite tek başına insülin direncine neden olabilmektedir. Hastaların %85'i kilolu veya obezdir. Diyabet oluşumunda genetik etki yanı sıra, genetik olmayan etkiler de yer alır. Otoimmün tip 1 diyabetten daha fazla genetik yatkınlık ile ilişkili olduğu bilinmektedir, ancak insülin direncinin gelişimi ve beta hücre ölümüne neden olan genetik yapıyı ortaya çıkarmaya dair çalışmalar başarısız olmuştur. Bu tür hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon gelişme riski artmıştır. Tip 2 diyabet hastalarında genellikle diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları birlikte bulunur. Beta hücre fonksiyonları normal olan bu hastalarda, yüksek glukoz seviyeleri yüksek insülin düzeylerine neden olarak, diyabetin komplikasyonlarının gelişimine katkıda bulunur (32).

2.10.Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabet, ilk kez hamilelikte tespit edilen glukoz intoleransının hertürlü derecesi olarak tanımlanabilir. Konsepsiyondan önce diyabeti olduğu bilinen kadınlar bu sınıfa ait değildir (34).

2.11.Prediyabet

Daha önce 'Sınırdaki Diyabet' ya da 'Latent Diyabet' diye anılan IGT ve IFG, artık 'Prediyabet' olarak kabul edilmektedir (34). Açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl olması(IGT); ve 75 gr oral glukoz ile yapılan OGTT'de 2. saat ölçümünün veya 2.saat PG 140-199 mg/dl bulunması(IFG); normalden yüksek, fakat diyabet tanısı için düşük kan şekeri olan bireyleri tanımlamaktadır.

2.12.Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabetes mellitus geç klinik belirtileri küçük ve büyük kan damarlarında, beyin ve periferik sinirlerde, deri ve gözde gelişen bir dizi patolojik değişimi içerir. Bu lezyonlar hipertansiyon, böbrek yetmezliği, retinopati, otonom ve periferik nöropati, alt ekstremitte amputasyonu, miyokard infarktüsü ve

serebrovasküler hastalığa yol açarlar. Bu geç bulguların gelişimi, diyabetin süresi ile ilişkilidir.

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) tip 1 diyabetli hastalarda % 40 oranında gözlenirken, tip 2 diyabeti olan hastaların % 20'sinden azında gelişir. Retinopati, her iki diyabet tipinde görülse de tip 1 diyabetik hastalarda biraz daha yüksek yaygınlığa (15 yıldan sonra % 25) sahiptir (32). Tip 1 diyabetli hastalarda, SDBH önemli bir ölüm nedeni iken, tip 2 diyabet gibi makrovasküler komplikasyonların daha fazla görüldüğü hastalarda myokard infarktüsü ve inme ölümlerin başlıca nedenleri olarak izlenmektedir (32). Diyabetin akut komplikasyonlarının sıklığı, tedavi olanaklarının gelişmesi ile beraber önemli ölçüde azalmıştır ve eskisi kadar önemli bir mortalite nedeni değildir.

Diyabetin Komplikasyonları;

A. Akut (Metabolik) Komplikasyonlar

1. Diyabetik ketoasidoz
2. Hiperosmolar non-ketotik koma
3. Hipoglisemi koması

B. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar

1. Makrovasküler komplikasyonlar
 - a. Kardiyovasküler hastalıklar
 - b. Serebrovasküler hastalıklar
 - c. Periferik damar hastalıkları
2. Mikrovasküler komplikasyonlar
 - a. Diyabetik nefropati
 - b. Diyabetik retinopati
 - c. Diyabetik nöropati

2.12.1.Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati tüm dünyada SDBH'na yol açan faktörler arasında ilk sırada yer almaktadır. 1999 yılında ABD de yapılan bir çalışmada ilk kez diyaliz yapılan olguların hastalıklara göre dağılımı incelendiğinde, diyabet %43 ile ilk

sırada yer almaktadır (32, 37). Türk Nefroloji Derneği Ulusal Kayıt Sistemine göre 1991 yılında hemodiyalize giren hastaların % 4.7 si diyabete bağlı böbrek yetmezliği iken bu oran 2009'da % 35'e çıkmıştır (32, 38). Tip 1 diyabette, diyabet yaşına bağlı olarak % 30-40 oranında diyabetik nefropatiye rastlanır. Tip 2 diyabette diyabetik nefropati prevalansı % 5-10'dur, diyabet yaşı 20 yıl olduğunda oran % 25-60'a çıkmaktadır (32, 39). Diyabetik nefropatinin kümülatif insidansı tip 1 DM ve tip 2 DM'de birbirine yakındır. Diyabetik nefropati, diyabetli hastalarda önemli bir mortalite nedenidir, tip 1 diyabet hastalarında proteinürisi olanların 40 yıl sonra sağ kalma olasılıkları % 10 iken, olmayanların % 70 civarındadır (32). Makroproteinürisi olan diyabetli hastaların 10 yıllık sağ kalım oranı % 50 iken, olmayanlarda ölüm oranı % 82 dir.

Diyabetik Nefropati Risk Faktörleri

Hastalık süresi diyabetik nefropati gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Diyabet kontrol ve komplikasyonlar çalışmasında (DCCT) hipergliseminin nefropati gelişimine katkısı vurgulanmıştır (40). Anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE) geninin intron 16 bölgesindeki polimorfizm ile nefropati gelişme riski arasında ilişki bulunmuştur (41, 42). Sigara nefropatinin başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir etki gösterir, sigara içen hastalarda içmeyenlere göre GFH kaybının 2 kat hızlı olduğu izlenmiştir. Nefropati başladıktan sonra tablonun ilerlemesine yol açan en önemli risk faktörü hipertansiyondur (40).

Diyabetik Nefropati Patofizyolojisi

Molekül ağırlığı küçük olan maddeler, suya benzer şekilde kapiller duvarı serbestçe geçerler. Plazma proteinlerinin molekül ağırlığı arttıkça, glomerüler membrandan geçişleri giderek azalır. Ig M gibi (M.A.~ 900.000) yüksek molekül ağırlıklı maddeler, glomerüler filtratta eser miktarda bulunurken, albumin gibi daha küçük molekül ağırlıklı maddeler, yüksek plazma konsantrasyonu nedeni ile biraz daha fazla bulunurlar.

Glomeruler bazal membranın molekülere karşı yüksek seçiciliği iki temel mekanizmaya dayanır. Birincisi membran porlarının çaplarıdır: Membran deliklerinin büyüklüğü ancak çapları 8 nanometreye (80 Å) kadar olan moleküllerin geçmesine elverişlidir. İkincisi negatif yüklü glomerüler bazal membran yapısıdır: glomerüler porlar çok kuvvetli ve elektriksel negatif yükleri olan bir glukoz ve protein kompleksi (sialik asit) ile döşenmiştir. Albumin gibi 6 nanometre boyundaki küçük moleküller bu negatif bariyer sayesinde plazma içerisinde tutulur (32).

Glomerüller tarafından filtre edilen az miktardaki albuminin % 97'ye yakın bir bölümü, böbrekteki proksimal tübülüslerde seçici olmayan bir biçimde geri emilir. Bu geri emilim işlemi maksimum kapasitede çalıştığı için, glomerül filtrasyon bariyerindeki herhangi bir hasar veya filtre edilen albumin miktarındaki hafif bir artış, idrarla atılan albumin miktarında artışa neden olur.

Diyabetin erken döneminde morfolojik değişiklikler oluşmadan önce, glukoz artışının indüklediği metabolik, hormonal, humoral faktörlerin etkileşimi ile böbrek plazma kan akımı, glomerüler hidrostatik basıncı artar ve bu olaylar diyabetik nefropatinin temelini oluşturur (32).

Glomerül bazal membranında ve mezengial matrikste, sülfürlenmiş proteoglikanların ve anyonik bölgelerin kaybı sonrasında, bu bölgelere kondrotin sülfat gibi proteoglikanların birikmesi renal yük selektif bariyerin yapısının bozulmasına ve bazal membran kalınlaşmasına yol açmaktadır (32, 39, 41).

Glukoz alımının insülininden bağımsız olduğu dokularda fazla olan glukoz, polyol yolağında aldoz redüktaz ile sorbitole metabolize edilir. Sorbitol mikrovasküler komplikasyonların oluşmasına neden olmaktadır (32, 39, 41).

Diaçil gliserolden yeniden glukoz sentezlenmesi ve bu olaya sekonder gelişen protein kinaz-C aktivite artışı beraberinde fosfolipaz-A2, vazodilatör prostaglandinler, TxA2, Bağ Dokusu Büyüme Faktörü (CTGF/Connective Tissue Growth Factor), IGF-1, VEGF, TGF-beta salınımında artışa yol açmaktadır (32, 41). Bu moleküller hem hiperfiltrasyon, hem de kan basıncı değişikliklerine böbrek yanıtını değiştirmektedir. TGF-beta tip1 kollajen, tip 4 kollajen,

fibronektin, laminini de içeren ekstraselüler matriks moleküllerinin yapımını arttırır (32).

Yüksek glukoz seviyelerinde glomerül bazal membranı non-enzimatik olarak glukozillenmektedir. Glukozilasyonu izleyen dönemde ileri glukozilasyon son ürünleri oluşur. Bu ürünlerin birikimi kollajen çapraz bağlanmasına yol açarak bazal membran kalınlaşması ve permeabilite artışına neden olurlar (32, 39, 41).

Diyabetik Nefropatide Morfolojik Değişiklikler

Diyabetik nefropatide ortaya çıkan yapısal değişiklikler tüm renal kompartmanları etkileyebilmektedir. Aşağıda özetlenen bu değişikliklerin bir kısmı diyabet için spesifik olmasına rağmen, bir kısmı non-spesifiktir (Tablo 2.2). En önemli glomerüler lezyonlar kapiller bazal membran kalınlaşmaları, diffüz glomerüloskleroz ve nodüler glomerülosklerozdur(Kimmelsteil–Wilson lezyonu) (32).

Diffüz glomerüloskleroz mezengial hücre proliferasyonu ve beraberinde mezangial matrikste diffüz artış olarak tanımlanabilir ve her zaman bazal membran kalınlaşması ilişkilidir. Nodüler lezyondan daha sık görülür. Sıklığı 10 yıldan uzun tip 1 diyabetes mellitus’lu hastalarda % 90, tip 2 diyabetes mellitus’lu olanlarda ise % 25-50 olarak bildirilmiştir (32).

Noduler glomerüloskleroz (Kimmelstiel–Wilson lezyonu), lobülün mezengial merkezinde tabakalanmış matriksin top şeklindeki birikimleri ile karakterize, iyi sınırlanmış eozinofilik ve PAS (+) glomerül lezyonudur. Bu nodüller mezangiumdan kaynaklanmaktadır. Bu değişiklikler diyabetik nefropati için patognomoniktir (32).

Diyabetik Nefropati Klinik Seyir ve Evreleri

Mogensen tarafından tanımlanan Diyabetik nefropatinin klinik seyri tip 1 diyabette, tip 2 diyabete göre daha iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Bu sürecin gelişme süresi ve zamanı farklı olmakla birlikte tip 2 diyabetik hastalar için de benzer şekilde işlediği kabul edilmektedir (32, 43).

Tablo 2.2:Diyabetik nefropatide görülen morfolojik değişiklikler.

Glomerüler lezyonlar
-Kapiller bazal membran kalınlaşmaları
-Difüz glomerüloskleroz
-Nodüler glomerüloskleroz
Renal vasküler lezyonlar
-Renal ateroskleroz ve arterioskleroz
Piyelonefrit
-Akut ve kronik pyelonefrit
-Nekrotizan papillit

Diyabetik bir hastada diyabetik nefropati tanısı 3 ile 6 ay arasında 3 idrar tahlilinin en az ikisinde, >300 mg/gün veya >20 µg/dk albuminüri veya >500 mg/gün proteinüri saptanması ile konur. Mikroalbuminüri, diyabetik nefropatinin en erken ve en basit tayin edilme yöntemi olarak kabul edilmektedir. İdrar albumin atılım hızının başlangıç düzeyi ve yıllık artım miktarı, kalıcı mikroalbuminüriden aşikar nefropatiye ilerleme için önemli risk faktörleridir. Makroalbuminüri oluşması sırasında renal fonksiyon henüz normal olabilir, fakat bu sırada genellikle hipertansiyon vardır ve bir süre sonra (ortalama 3 yıl) serum kreatinin yükselmesi ile kendini belli eden GFH azalması olur. Bu evrede masif proteinüri ve nefrotik sendrom sık olarak görülür ve böbrek yetmezliğine paralel ilerler. Serum kreatinin yükselmesi (GFH'nın % 40-50 azalması anlamına gelir) ile 10 yıl içinde SDBH gelişir. Mikroalbuminüri tip 2 diyabetiklerde tanı anında mevcut olabilir.

Diyabetik Nefropatinin Evreleri

Evre 1 (Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi Evresi)(eGFH ≥90 ml/dk/1.73 m²).

Diyabet tanısının konduğu anda renal hipertrofi ve hiperfiltrasyon vardır. GFH % 20-40 artabilir(GFH>135ml/dk/1.73m²). Renal plazma akımı ve filtrasyon

yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranında hafif kalınlaşma ve glomerül hipertrofisi dışında önemli bir morfolojik değişme olmadığı ortaya konulmuştur.

Evre 2 (Sessiz Dönem)(eGFH 60-89 ml/dk/1.73 m²) Klinik bulgu yoktur. Başlangıçta hiperfiltrasyon devam eder, sonra normale döner. Kan basıncı ve idrar albumin atılımı normal sınırlarda seyreder. Bazal membranda kalınlaşma ve fraksiyonel mezengial volümde artma mevcuttur.

Evre 3 (Başlangıç Halindeki Nefropati Dönemi)(Mikroalbuminürik Evre)(eGFH 30-59 ml/dk/1.73 m²) İnatçı bir mikroalbuminüri vardır. Diyabetin başlangıcından 5-15 yıl sonra başlar. İdrarda albumin atılım hızı (İAAH) dakikada 20-200 µg veya 24 saatte 30-300 mg'dır. Mikroalbuminüri kan basıncında hafif bir yükselme ile birlikte dir. Bu devrede GBM ve fraksiyonel mezengial volüm daha da artar, filtrasyon yüzeyinde azalma oluşur. GFH yüksek veya normal olabilir. Bu evre 1-20 yıl sürebilir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (< 0.8 g/kg/gün) ve antihipertansifler (özellikle ACE-l'ler ve ARB'ler) ile İAAH artışı azaltılarak, klinik nefropatiye gidiş süreci geciktirilebilir.

Evre 4 (Klinik (Âşık ar) Diyabetik Nefropati Dönemi)(Azotemik Evre) (eGFH 15-29 ml/dk/1.73 m²). Hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 17 yılda bu evreye ulaşılır. Bu evre âşık ar veya yerleşik nefropati diye de anılır. Histolojik değişiklikler belirgindir (difüz noduler glomeruloskleroz) ve hipertansiyon yerleşmiştir. Klasik olarak inatçı proteinüri (>0.5gr/gün) ile karakterizedir, proteinüri yılda % 15-40 artar, GFH ayda ortalama 1 ml/dk azalır. GFH'deki azalma kan basıncı düzeyi ile koreledir. Antihipertansif tedavi ile GFH'deki azalma hızı % 60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Tercihen ACE-l ve ARB'ler kullanılır. Morfolojik olarak glomerüllerde skleroz da izlenmeye başlanır. Devamlı proteinürinin yedinci yılında kendini gösterir.

Evre 5 (Son Dönem Böbrek Yetmezliği)(Üremik Devre)(eGFH <15 ml/dk/1.73 m²). Tabloya son dönem böbrek yetmezliği hakimdir, 25-30 yıl veya daha sonrasında gelişir. Sıvı retansiyonu, ödem, ağır hipertansiyon, üre,

kreatinin yüksekliği vardır. Hipoalbuminemi ve yaygın ödem nefrotik sendrom ile birlikte bulunabilir. Kan basıncını kontrol etmek güçleşir. Koroner vasküler hastalık en sık ölüm nedenidir. GFH 15-20 ml/dk'nın altına indiğinde hastalar renal replasman (peritoneal diyaliz, hemodiyaliz, böbrek nakli) programına alınmalıdır.

Diyabetik Nefropatinin Önlenmesi ve Tedavisi

Diyabetik nefropatinin tedavisine yönelik tedavi yaklaşımları 3 ana başlık altında toplanabilir (32, 39, 40).

1-Birincil Önleme: Normoalbuminürik olan risk altındaki tüm hastaların tedavisi için glisemik kontrolün temini, hipertansiyonun agresif kontrolü, ACE-I ile renin anjiyotensin sisteminin blokajı gerekir (32, 39, 40, 44).

2-İkincil Önleme: Mikroalbuminürik hastaların tedavisi için glisemik kontrolün temini, hipertansiyonun agresif kontrolü, albumin atılım miktarı ve serum kolesterol düzeyinin kontrolü gerekir(32, 39). Diyet tedavisinde NO prekürsörü olan L-Arjinin'den zengin diyet listesinin verilmesi önerilmektedir (45).

3-Üçüncül Önleme: Aşıkâr nefropati ve makroalbumünürili hastaların tedavisi için kan basıncı kontrolü, glisemik kontrol, albuminürinin ilerlemesinin önlenmesi sağlanmalıdır (32, 39). Hipertansiyonun agresif tedavisi ile özellikle tip 1 diyabet hastalarında SDBY'nin 7 yıl yerine 30 yıla kadar gecikmesi sağlanabilmektedir (46). Hedef kan basıncı değerleri 130/80 mmHg hatta 120/75 mmHg olmalıdır.

2.13.Mikroalbuminüri

Üriner albumin ekskresyonunun sürekli olarak 20-200µg/dk(30-300mg/gün) sınırları içinde bulunması, mikroalbuminüri olarak tanımlanır. Klinik proteinüri ise, albumin atılım hızının 300 mg/gün(200 µg/dk) veya spot idrar albumin/kreatinin oranının 300 µg/mg sınırının üzerinde olmasıdır (47). Diyabette ortaya çıkan vasküler lezyonların temelinde mikroanjiyopati bulunur. Mikroalbuminürinin varlığı sadece nefropati ile ilişkili olmayıp kardiyovasküler

sistem, glisemik kontrol, kan basıncı, lipid anormallikleri, hemostaz anormallikleri, proliferatif retinopati, diğer vasküler komplikasyonlar ve otonom nöropati ile de yakın ilişkilidir (47-49).

2.14.Kreatinin, Kreatinin Klirensi ve Glomerüler Filtrasyon Hızı

Klirens; böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesindeki temel kavramdır. Birim zamanda belirli bir maddeden temizlenen plazma miktarı o maddenin plazma klirensi olarak adlandırılır. Plazma klirensi aşağıdaki formülle ifade edilir:

Plazma Klirensi = İdrar miktarı (ml/dk) x İdrar konsantrasyonu / plazma konsantrasyonu.

Klirensi ölçülen madde su kadar etkin bir şekilde glomerüllerden filtre oluyor ve plazmada herhangi bir değişime uğramadan tubuler sistemden geçiyorsa, bu maddenin plazma klirensinin ölçülmesi glomerüler filtrasyon hızını yansıtacaktır. Buna göre, klirens çalışmalarında glomerüllerden serbestçe filtre olabilen, tubulustan geri emilmeyen veya atılmayan, plazma proteinlerine bağlanmayan, böbrekte sentezlenmeyen veya metabolize olmayan maddeler kullanılmalıdır:

Her iki böbrekte bir dakikada oluşan glomerüler filtrat miktarına Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) adı verilir, normal bir şahısta 125 ml/dk kadardır. Filtratın % 99'u tubulustan geri emilirken, geri kalan 1-2 litrelik kısım günlük idrar olarak atılır.

GFH aşağıdaki şekilde formüle edilebilir:

$$GFH = LpS \times (\Delta \text{ Hidrostatik Basıncı} - \Delta \text{ Onkotik Basıncı})$$

$$= LpS \times ((P_{gc} - P_{bs}) - (p_{ip} - p_{ibs}))$$

Lp :Kapiller duvar permeabilitesi

S :Filtrasyon alanı

Pgc :Glomerül kapiller hidrostatik basıncı

Pbs :Bowman aralığı hidrostatik basıncı

pi p :Glomerül onkotik basıncı

pi bs :Bowman aralığı onkotik basıncı

2.14.1.GFH Ölçümü:

Fonksiyone böbrek kitlesinin göstergesi olup, GFH'de saptanan düşüş böbrek hastalığının en erken klinik belirtisidir. Klinik önemine rağmen, diğer tetkiklerin daha pratik olmaları nedeniyle, yaygın olarak kullanılmamaktadır. GFH ölçümünde kullanılacak ideal maddenin, fizyolojik olarak inert, böbrek fonksiyonlarını etkilemeyen, glomerüllerden serbestçe filtre edilen, tubuluslardan geri emilmeyen veya atılmayan, böbrekte metabolize olmayan, depolanmayan veya sentezlenmeyen bir madde olması gereklidir.

Yukarıda sözedilen koşulları yerine getiren bir maddenin klirensi GFH'nı yansıtır. Klirens çalışmalarında kullanılacak madde ve yöntemlerle ilgili tartışmalar halen sürmektedir.

2.14.2.GFH Saptanmasında Kullanılan Yöntemler:

Klirens çalışmalarında kullanılan belli başlı moleküller ve yöntemler aşağıda özetlenmiştir (Tablo 2.3).

İnülin klirensinin ölçümü: İnülin yaklaşık 5000 Dalton molekül ağırlığında, D-fruktoz ünitelerinden oluşan bir polisakkarittir. Renal tubuler reabsorbsiyon veya sekresyonu olmaması tamamen glomerüler filtrasyon ile atılması nedeniyle, GFH ölçümü için ideal ajan olarak kabul edilir. İnülin kan proteinlerine minimal düzeyde bağlanır. Biyolojik yarı ömrü yenidoğanda 10.5 saat, 1 yaş üzeri ve erişkinde 2-4 saat olup, herhangi bir organ veya dokuda metabolize olmaz. Vücuttan başlıca böbreklerden glomerüler filtrasyonla ve eser miktarlarda biliyer sistemden atılır. Çok yüksek dozlarda kullanılmadıkça, hiç bir yan etkisi yoktur. İnülin kullanılarak yapılan çalışmalar GFH ölçümü için “ Altın Standart” olarak kabul edilir (1, 2).

Endojen kreatinin klirensi ve tahmini kreatinin klirensinin ölçümü:

Endojen kreatinin klirensi: GFH hesaplanmasında en sık kullanılan yöntem endojen kreatinin klirensidir (50). Kreatinin kastaki kreatin metabolizmasının bir ürünüdür ve plazma konsantrasyonu nispeten sabittir. Kreatinin

klirensinin normal değerleri; kadında 95±20 ml/dk, erkekte 120±25 ml/dk'dır. Kreatinin glomerülden serbestçe filtre olur, böbrekte geri emilmez veya metabolize edilmez. Kreatinin klirensi aşığıdaki formülle hesaplanır 24 saatlik idrar biriktirilerek hesaplanır:

$$\text{Klirens Cr (ml/dk)} = \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl) x günlük idrar volümü (ml)}}{\text{Plazma kreatinin (mg/dl) x 1440 (Bir gündeki dakika miktarı)}}$$

Tablo 2.3:Glomerül filtrasyon hızı ölçümünde kullanılan moleküller.

	AVANTAJLARI	DEZ AVANTAJLARI
ENDOJEN		
Kreatinin	Ucuz, kolay	Duyarlılık ve özgüllüğü düşük
Üre	Ucuz, kolay	Duyarlılık ve özgüllüğü düşük
B2 Mikroglobulin	Salgılanmaz, geri emilir	Üretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir
Retinol Bağlayıcı Protein	Salgılanmaz, geri emilir	Üretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir.Serbest filtrasyonu β2 mikroglobulinden daha azdır.
α1-Mikroglobulin	Salgılanmaz, geri emilir	Üretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir, serbest filtrasyonu RBP'den daha azdır.
Sistatin-C	Salgılanmaz, geri emilir	İmmunolojik ölçüm gerektirir
EKSOJEN		
İnülin	Altın standart	Zaman alıcı ve yapılması zor.Ekstrarenal klirens:0.83 ml/dk/10kg
51Cr – EDTA	İzotopik(basit ölçüm)	Zaman alıcı. Teknesyumdan daha az bulunur, pahalıdır.
131I-İyodoasetat	İzotopik	Daha fazla zaman gerektirir
131 I -Hippurat	İzotopik	% 30 proteine bağlanır
99 m Tc –DTPA	İzotopik	Daha fazla zaman gerektirir. Proteine bağlanma sorunu
İyohekzol	İzotopik	Ekstrarenal klirens : 0.87ml/dk/10kg

Tahmini kreatinin klirensi ve GFH: Klinik pratikte yatak başında serum kreatinin ve bazı klinik değişkenler (vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet) kullanılarak çeşitli formüllerle hesaplanabilir. Bu formüller içinde en yaygın kullanılanı Cockcroft-Gault formülüdür.

$$(140 - \text{yaş}) \times \text{yağsız vücut ağırlığı (kg)}$$

$$\text{KlirensCr} = \frac{\text{KlirensCr}}{\text{KlirensCr}}$$

$$72 \times \text{Serum Kreatinin}$$

Bu formül böbrek fonksiyonlarının belirli bir dengede olduğu hastalar için geçerlidir. Bulunan değerler felçli hastalarda % 20-40 azaltılmalı kadınlarda 0,85 ile çarpılmalıdır. Böbrek fonksiyonlarının hızla değiştiği hastalarda, çok zayıflarda ve çok şişmanlarda kullanılmamalıdır.

GFH'nın tahmininde MDRD (Modification of Diet in Renal Disease/Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu) formülleri de sık kullanılmaktadır. En sık da MDRD-4 formülü kullanılır (51-53).

$$\text{MDRD-7} = 170 \times [\text{serum kreatinin (mg/dl)}]^{-0.999} \times [\text{yaş}]^{-0.176} \times [0.762 \text{ kadın ise}] \times [1.18 \text{ siyah ise}] \times [\text{albumin (g/dl)}]^{-0.318} \times [\text{serum üre nitrojeni (g/d)}]^{-0.170}$$

$$(\text{MDRD-4}) = 186 \times [\text{serum kreatinin (mg/dl)}]^{-1.154} \times [\text{yaş}]^{-0.203} \times [0.742 \text{ kadın ise}] \times [1.21 \text{ siyah ise}]$$

Kreatinin Klirensi Ölçümünün Dezavantajları:

1. İdrarın toplanmasında hatalar (özellikle yaşlı hastalarda),
2. Nefron kaybına rağmen sağlam olanlarda kompensatuar hipertrofi ve hiperfiltrasyonun total GFH düşmesini engellemesi,
3. Çeşitli glomerüler hastalıklarda, progresif glomerüler hasara rağmen, arterioler direnç değişiklikleri yoluyla artan glomerüler kapiller hidrostatik basıncın GFH düşmesini engellemesi,
4. GFH düştükçe proksimal tubuluslardan organik baz sekresyon pompası ile kreatinin sekresyonunun artması (Normalde idrarda tubuler sekresyonla atılan kreatinin oranı % 10-20'dir. GFH % 40-80 ml/dk'ya düştüğünde % 50'yi geçen değerlere ulaşır. Bu yüzden serum kreatininde ve kreatinin klirensinde düşme gözlenmeyebilir),
5. GFH'daki hafif ve orta derecedeki değişimleri saptamada kreatinin analizinin hassas olmaması(GFH 50 ml/dk/1,73m²'nin altına düşmedikçe serum kreatinin konsantrasyonu değişmez) ,

6.Kreatinin klirens ölçümü için kan örneği alınması zorunluluğu.

Plazma Kreatinin Konsantrasyonu:

GFH 'de olması muhtemel değişiklikler kreatinin klirensine nazaran daha basit bir test olan plazma kreatinin ölçümü ile kontrol edilebilir. Normal kreatinin değerleri yetişkin erkekte 0.8-1.3 mg/dl, kadında 0.6-1 mg/dl arasında değişir.

Kreatinin atılımı ile kreatinin üretimi birbirine eşittir. Böbrek patolojisi söz konusu olduğunda atılan miktarda azalma olur ve plazma kreatinin konsantrasyonu yükselir.

Plazma kreatinin konsantrasyonu; atılım oranlarında düşüş olmasa bile üretimdeki artış ve diyet değişiklikleri nedeniyle yükselebilir. Ancak yüksek proteinli diyet aynı zamanda GFH ve kreatinin ekskresyonunda da artışa neden olacağı için, plazma kreatinin konsantrasyonu beklenen değerlerde artış göstermez. Öte yandan etsiz bir diyet gerçek GFH'de değişime neden olmaksızın plazma kreatinininde % 15'e varan düşüşe neden olabilir (50). GFH ve plazma kreatinin arasındaki sıkı ilişkiye rağmen plazma kreatininini ani GFH değişimlerine uyum sağlayamaz ve yükselmesi günler alabilir. Akut böbrek hasarında, GFH'de 120 ml/dk'dan 12 ml/dk'ya kadar olan ani düşüşe rağmen, kreatininin tubuler sekresyon ile atılımının artması nedeniyle plazma kreatinin değerlerinde değişiklik izlenmeyebilir (50).

Kan üre konsantrasyonunun ölçümü:

GFH'daki değişiklikler üre ve tamamına yakını üre tarafından oluşturulan BUN(Blood Urea Nitrogen) konsantrasyonunun ölçümü ile saptanabilir. Kreatinin gibi, üre de esasen glomerüllerden atılır ve kan konsantrasyonları GFH ile ters orantılı olarak değişiklik gösterir.

Üre protein sentezi için kullanılmayan aminoasitlerin karaciğerdeki metabolizması sonucunda veya aminoasit deaminasyonu sonucu ortaya çıkan amonyaktan üretilir. Üretimi sabit değildir. Karaciğerde aminoasit metabolizması arttıkça BUN ve üre üretimi artar. Filtre olan ürenin yaklaşık % 40-50'si

tubuluslardan geri emilir. Emilim işlemi pasiftir, sodyum ve su absorsiyonu ile ilişkilidir. Hipovolemide sodyumun artmış emilimine bağlı olarak üre transportunda artış görülebilir. Genel olarak plazma kreatinin/BUN oranı 1:10-15'tir. Bu oranın 1:20'yi aştığı durumlarda üre üretimini arttıran veya dolaşan sıvı volümünün azaldığı bir durumdan şüphelenilmelidir. Üre düzeyi GFH'nın yeteri kadar hassas bir göstergesi değildir.

Radyoizotopik yöntemler:

Glomerüler patolojilerin % 50'sinde kreatinin ve üre gibi endojen GFH belirteçlerinde klinik olarak anlamlı düşüşler olmamaktadır. İnülin gibi ideal ajanlar kullanarak GFH ölçümü yapmak ise günlük uygulamada kullanılamayacak derecede zahmetli ve zaman alıcıdır (1, 3, 4).

Diğer teknikler ile karşılaştırıldığında, radyonüklid kullanarak GFH ölçümü yapmak radyoaktivitenin ölçümündeki doğruluğu, basitliği ve tekrarlanabilirliği nedeniyle daha avantajlıdır (1-3). Ancak dikkat edilmesi gereken bir kaç nokta vardır. Öncelikle, koşullar sabit olmalıdır, anksiyete, ani gürültü veya ağrı böbrek kan akımında değişikliklere neden olarak, sıvı kayıpları, aşırı hidrasyon, postür değişiklikleri ve ilaçlar ise böbrek fonksiyonlarını etkileyebilecekleri için dikkate alınmalıdır. Ayrıca, İVP'den sonraki 8 saat, anjiyografi ve böbrek biyopsisinden sonraki 24 saat ölçüm için güvenilir değildir.

Klirens çalışmalarında kullanılan belli başlı klirens yöntemleri

1-Sabit İnfüzyonlu Standart Klirens Yöntemi

2-Tek Enjeksiyon Klirens Çalışmaları:

- a-İdrar ve plazma konsantrasyonuna dayanan yöntemler,
- b-Sadece plazma sayımının kompartman analizine dayanan yöntemler.

3-Eksternal sayım yöntemleri.

- a-Vasküler sayım,
- b-Mesane sayımı,
- c-Böbrek sayımı.

Klirens çalışmalarında kullanılan belli başlı radyofarmasötikler:

- 1-Radyoaktif işaretli inülin türevleri,
- 2-⁵⁷Co/⁵⁸Co-Vit-B₁₂ ve Siyanokobalamin,
- 3-¹²⁵I ve ¹³¹I ile işaretli diatrizoat,
- 4-¹²⁵Iyotalamat,
- 5-⁵¹Cr-EDTA ,
- 6-^{99m}Tc-DTPA,

1-Sabit İnfüzyonlu Standart Klirens Yöntemi:

Bu yöntemde yükleme dozu sonrası sürekli IV infüzyon ile beraber plazma ve idrar örnekleri toplanır. Her bir klirens değeri;

Klirens x = (UxV_x/Δt) / P formülünden hesaplanır.

U: Ölçülen maddenin idrardaki konsantrasyonu

Δt: İki örnek alımı arasındaki zaman farkı

P: Ölçülen maddenin plazma konsantrasyonu

V: İdrar hacmi

Genelde sabit infüzyon yöntemi; sürekli IV infüzyon yapılması ve sık plazma ve idrar örneğinin alınması gibi nedenlerden dolayı radyoaktif madde kullanım avantajlarını azaltır (3).

2-Tek Enjeksiyon Klirens Çalışmaları:

a-İdrar ve Plazma Konsantrasyonu Ölçümüne Dayalı Yöntemler: Tek bir enjeksiyondan sonra, plazmadaki radyofarmasötik konsantrasyonu zamanla azalır. Plazma azalım eğrisi kullanılarak klirens aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$\text{Klirens x} = U_1 V_1 / t_2 - t_1 / \int_{t_1}^{t_2} P dt$$

Klirens hesabı için aralıklı olarak idrar ve kan örnekleri alınır. İdrar toplamaksızın yapılan ölçümlerle karşılaştırıldığında, idrar örnekleri alınarak yapılan tek enjeksiyon GFH ölçümünün bazı avantajları vardır. Böbrek plazma klirensi asit, ağır ödem veya radyofarmasötüğün ekstrarenal atılımı gibi faktörlerden etkilenmeksizin GFH ölçülebilir ve işlem diğerlerinden daha kısadır. Ancak, idrar inkontinansı, vezikal malformasyon, vezikouretral reflü ve obstrüktif

üropatili olgularda hatalı sonuçların elde edilebilmesi, idrar toplamalı tüm yöntemlerin dezavantajıdır (53).

b-Sadece Plazma Sayımının Kompartman Analizine Dayanan Yöntemler: İdrar toplamaksızın sadece plazma konsantrasyonunun ölçümüne dayalı GFH ölçümleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu teknikte tek bir enjeksiyon sonrası radyofarmasotiğin plazmadaki konsantrasyonunun azalım eğrisi kullanılarak GFH ölçümü yapılır (54).

3-Eksternal Sayım Yöntemleri: Eksternal sayım yöntemleri başlıca üç grupta toplanır (55).

a-Vasküler Sayım Yöntemleri: Göğüs veya kranium gibi böbrek dışı vasküler bir alan sintilasyon detektör probuyla izlenir. Seçilen alan bol kanlı olmalı ve diğer doku kompartmanlarına ait çok az katkı içermelidir. Bu yolla elde edilen plazma azalım eğrisine kompartman modellerinden birisi uygulanarak klirens hesaplanabilir.

b-Mesane sayım yöntemleri: İdrar toplama hatalarından sakınmak için eksternal mesane sayımı önerilmektedir. Ancak plazma örneğinin alınması ve mesaneyle ilgili kalibrasyon problemleri vardır.

c-Böbrek Sayım Yöntemleri: Eksternal böbrek sayım yöntemi: Toplam veya her bir böbrek fonksiyonunun ayrı ayrı saptanmasını sağlar. Bu yöntemin temel prensibi; üreterlerle radyofarmasötik uzaklaştırılmadan önce, IV enjeksiyonu takiben 1-2 veya 2-3ncü dakikalarda böbreklerde toplanan aktivite miktarını hesaplayarak, GFH değerinin bulunmasıdır.

Kullanılan Radyofarmasötikler (53).

a-Radyoaktif İşaretli İnülin Türevleri: İnülinin ^3H , ^{14}C , ve radyoaktif iyot ile işaretlenmesi mümkündür. GFH ölçümlerinde altın standart olarak kabul edilmesine rağmen işaretlemede kullanılan radyonüklidlerin fiziksel özelliklerinin uygun olmaması nedeniyle artık bu radyofarmasötikler kullanılmamaktadırlar.

b- ^{57}Co / ^{58}Co - Vit-B₁₂ ve Siyanokobalamin: Vit-B₁₂ siyanokobalamin veya hidrosikobalaminin renal klirensi, bu maddelerin Co-57 ile işaretlenerek

GFH ölçümü için kullanılmaları fikrini doğurmuştur. Vit-B12 'nin renal klirensinin inülin ile olan benzerliğine rağmen, bu ajanın proteine bağlanması ve maliyet ile ilgili sorunlar nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır.

c-¹²⁵I ve ¹³¹-I ile İşaretli Diatrizoat: Diatrizoat; ¹²⁵-I veya ¹³¹-I ile işaretlenerek renal fonksiyon çalışmalarında kullanılan bir kaç ürolojik kontrast ajandan biridir. Diatrizoate'ın hayvanlarda ve insanlardaki biyodistribüsyon çalışmalarına göre; hem tubuler geri emilimi, hem de sekresyonu vardır. Plazmada proteine bağlanma oranı düşüktür. Radyoaktif diatrizoat'ın tek enjeksiyonu ve tek plazma örneği tekniği ile GFH'nın hesaplanması çoğunlukla doğru sonuç vermekteyse de ajan yaygın olarak kullanılmamaktadır.

d-İyotalamat: ¹²⁵-I ve ¹³¹-I ile işaretli iyotalamat kolay elde edilebilmesi (<%2 serbest iyot) ve serbest iyotun ortamda bulunmasından doğan hatalı sonuç verme dezavantajının olmaması nedeniyle yaygın kullanım alanı bulabilmiştir. İşaretli İyotalamat'ın klirens çalışmalarında kullanılmasıyla elde edilen sonuçların inülin ile korelasyonu oldukça iyidir. Ancak İyotalamat proteine bağlanması ve tubuler sekresyonu nedeniyle gerçek GFH'nı iyi yansıtmaz.

e-⁵¹Cr EDTA: Şelat yapan ajanlar toksik ağır metal zehirlenmeleri için kullanılan ve üriner sistemden hiç bir metabolik değişime uğramaksızın atılan maddelerdir. Çoğunlukla glomerüler filtrasyon, minimal düzeyde de tubuler sekresyonları olur. Bu grubun en fazla bilinen örneklerinden birisi EDTA (etilen daimin tetra asetik asit)'dir (2, 4).

Radyokimyasal saflığı ve stabil oluşunun yanında, uzun raf ömrü GFH ölçümleri için ⁵¹Cr EDTA'yı uygun bir seçenek yapar. Devamlı infüzyon ve tek enjeksiyon teknikleri kullanarak yapılan eş zamanlı inülin ve ⁵¹Cr-EDTA klirens çalışmalarında çok yüksek oranda korelasyon saptanması nedeniyle, ⁵¹Cr-EDTA gerçek GFH ajanı olarak kabul edilmektedir.

f-^{99m}Tc-DTPA: DTPA (Dietilen Triamin Penta-asetik Asit) şelat yapıcı bir madde olup; toksik ağır metal zehirlenmelerinde kullanılır. Glomerüler filtrasyonla vücuttan atılması ve hiçbir metabolik değişime uğramaması nedeniyle, 1970'li yıllardan itibaren renal nükleer tıpta kullanılmaya başlanmıştır.

^{99m}Tc -DTPA; IV enjeksiyon sonrası ekstrasellüler aralığa geçer ve 2 saat içerisinde tüm ekstrasellüler kompartmanlara dağılır. ^{99m}Tc -DTPA; tubuler sekresyon veya reabsorbsiyona uğramaz. Kullanılan ticari kite göre değişmekle beraber, % 5-15 arasında değişen proteine bağlanma oranları ölçülen GFH değerlerinin hatalı bulunmasına neden olmaktadır(56). GFH ölçümü için proteine bağlı kesirin % 1' den fazla olmaması gereklidir. Ayrıca, ^{99m}Tc -DTPA'nın renal klirensi idrar akım hızından etkilenmez. Bu özellik idrar toplama ile yapılan klirens çalışmalarına göre bir avantajdır (56, 57).

2.14.3. ^{99m}Tc -DTPA ve Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) Ölçümü:

Endojen serum kreatinin klirensi yeterli duyarlılığa sahip bir test değildir. Özellikle böbrek fonksiyonlarının bozuk olduğu durumlarda tubuluslardan kreatininin salınımının artması nedeniyle, ölçümü hatalı sonuçlar verebilir(58). İnülin klirensi, pahalı ve işlemin zahmetli oluşu, test süresince sabit plazma konsantrasyonu ve idrar toplanmasının gerekliliği nedeniyle pratikte kullanılması mümkün olmayan bir testtir (1, 2). Klirens çalışması için kullanılan diğer radyofarmasotiklerden iyotalamat pahalı oluşu ve idrar toplamayı gerektirmesi, ^{51}Cr -EDTA ise teminindeki güçlükler nedeniyle yaygın kullanım alanları bulamamışlardır (1).

^{99m}Tc -DTPA bir GFH ajanı olarak inuline olan benzerliği, temin edimesindeki kolaylık ve ucuzluğu, ^{131}I -İyotalamat ve ^{51}Cr -EDTA ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda her iki ajanla klirens değerlerinin çok yakın korelasyon göstermesi nedeniyle GFH ölçümleri için pratik ve ekonomik olduğu kadar, duyarlı bir seçenek olarak düşünülmüştür (59). Kamera esasına dayanan yöntemler, kan örneği alımına dayalı yöntemler (çok sayıda örnek alımına dayalı yöntemler, tek kan örneği alımına dayalı yöntemler) ile ^{99m}Tc -DTPA kullanılarak GFH hesaplanabilir.

2.14.4.Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) Ölçümünde Proteomiklerin Yeri

Proteom; belli bir zaman ve mekânda bir organizmanın sahip olduğu ve ifade ettiği tüm farklı proteinlerin toplamı; proteomik ise belli bir zamanda belli bir yerde bulunan tüm proteinlerin yapılarını, yerleşimlerini, miktarlarını, translasyon sonrası modifikasyonlarını, doku ve hücrelerdeki işlevlerini, diğer proteinlerle ve makro moleküllerle olan etkileşimini aydınlatmak anlamına gelmektedir.

Proteomiklerin nefroloji pratiğinde kullanılmaya başlaması idrar, böbrek, glomerül, tubulus, intrarenal damarlar ve çeşitli hücrelerde proteom incelenmesinde teknik gelişmeler sayesinde olmuştur. Bir kaç yıl öncesine kadar, böbrek ve idrar proteomiklerin incelenmesi için uygun protokol ve tekniklerin bulunamaması nedeni ile yavaş ilerlemeler olurken günümüzde bu alanın ileride gelişmesine katkıda bulunacak tatmin edici sonuçlar veren teknikler geliştirilmiştir. Bugün nefroloji pratiğinde, Tablo 2.4 'de yer alan böbrek hastalıkları ile proteomikler ilişkilendirilemeye başlamıştır (60).

2.14.5.Sistatin-C

Sistatin-C 122 aminoasitli, 13 kDa ağırlığında, non-glikozile polipeptidli bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilmektedir. Sabit bir üretim hızı olup, üretim hızı inflamatuvar ve immunolojik süreçler, vücut kas kitlesi gibi diğer faktörlerden etkilenmez. Düşük moleküler ağırlığı, bazik pH'sı nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre olur ve serum düzeyleri sabittir. Sistatin-C bütün üyelerinin sistein proteinaz inhibitörü olduğu Sistatin süper ailesine aittir (60-63)(Tablo 2.5).

Sistatin-A epidermal hücrelerde ve polimorfonükleer lökositlerde, Sistatin-B skumöz epitel hücrelerinde ve lenfositlerde, Sistatin-C özellikle adrenal medullada, pankreas adacıklarında, tiroid bezinde ve adeno hipofizde yoğun olarak bulunmuştur. Ayrıca beyin kortikal nöronlarında da varlığı tespit edilmiştir. Sistatin-C bütün dokularda ve biyolojik sıvılarda ölçülebilir miktarlardadır.

Sistatin-S, tükürük ve gözyaşı gibi temel sekresyonlarda, kininojenler ise plazmada, sinovyal sıvı ve amniyotik sıvıda bulunur.

Tablo 2.4: Nefroloji pratiğinde proteomiklerin kullanımı (60).

Böbrek Hastalığı yada işlem	Proteomik
Akut böbrek yetmezliği	<u>NGAL</u> , KIM-1, IL-18, Sistatin-C, alfa-1-mikroglobulin, fetuin-A, Gro-alfa, Rbp ve meprin, MMP-9, NHEi-3, CarbHb, CD11b
Çocukluk çağı nefrotik sendromu	J-vitronektin, fibulin, MASP, fibrinogen
Steroid dirençli nefrotik sendrom	CNTF(BDGF) ve alfa/beta kristalin
Diyabetik nefropati	Kalbindin, mikroalbumin, enolaz-1, anneksin-6, kalmodulin, C4A, proapo A-I, MASP-2-ilişkili protein, retinol-binding protein, beta-2 mikroglobin
Renal transplantasyon	Beta-2 mikroglobin, defensin-1, alfa1-antikimotripsin
Renal hücreli karsinom	Grim-19, agmatinaz, karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein, adifofilin, CAIX, IGFB-3
Yeni doğan obstruktif nefropatisi	TGF-Beta, EGF, MCP-1
Böbrek taşı	Kalgranülin, MPO, alfa difensin
Kronik böbrek yetmezliği	L-FABP, endotelin -1, B2 –mikroglobin, NAG, <u>NGAL</u> , ADMA, apolipoprotein-A4, FGF-23, B-natriüretik peptid
Glomerül filtrasyon hızı ölçümü	Sistatin-C, <u>NGAL</u>

Sistatinlerin Fizyolojik Fonksiyonları

Sistatin-C'nin primer yapısı, fizikokimyasal ve immunolojik özellikleri belirlenmişse de, biyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. Ancak sistein proteinaz ailesinin üyeleri birçok hücrel prosedürde rol oynarlar:

1. İntraselüler peptid ve proteinlerin katabolizması,

2. Prohormonların proteolitik parçalanması,
3. Kollagen metabolizması,
4. Malign hücrelerin normal dokulara penetrasyonu,
5. Kemotaktik ve kemokinetik etki ile viral, bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunma.

Tablo 2.5: Sistatin süper ailesi (60, 61, 64, 65)

Aile-1	Aile-2	Aile-3
Sistatin-A Sistatin-B	Sistatin-C Sistatin-D Sistatin-S Sistatin SU=SN Sistatin SA	Düşük Molekül Ağırlıklı Kininojen (LMWK) Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen (HMWK)

Sistatin-C'nin üretimi inflamasyonla değişmez. Bu yüzden bir akut faz proteini değildir. Dokulardan serbestlenen Sistatin-C düşük molekül ağırlıklı ve fizyolojik pH'da pozitif yüklü olması nedeniyle glomerüllerden kolaylıkla filtre olur.

Daha sonra proksimal tubuler hücrelerden tamamı reabsorbe edilir ve burada katabolize olur. Sistatin-C'nin vücut sıvılarındaki dağılımı normal erişkinde; 0,6-2,5 mg/lt, ortalama 1,0 mg/lt'dir (60, 63-65)

Sistatin-C'nin Klinik Tanısal Kullanımı

Sistatin-C, GFH değerlendirilmesinde, vasküler anevrizmaların belirlenmesi ve takibinde, hiperhomosisteinemide, lenfoproliferatif hastalıkların tespitinde kullanılmaktadır (60, 62, 64, 65).

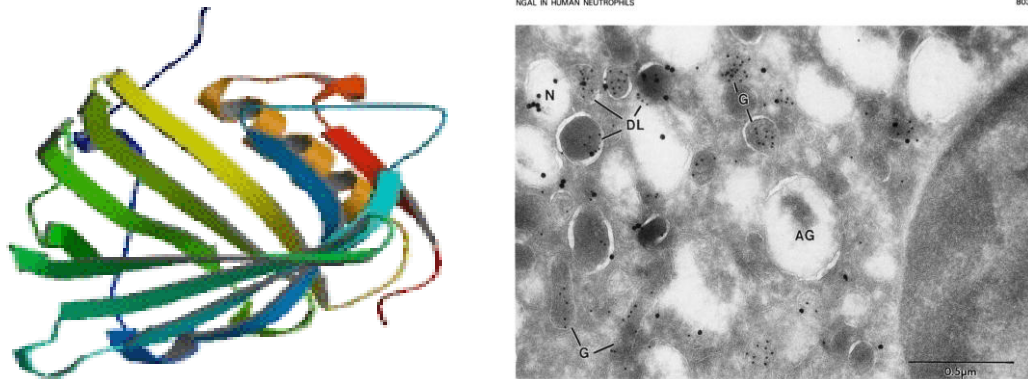
Sistatin-C ile GFH Değerlendirilmesi: Sistatin-C düzeyi inflamatuvar, immünolojik ve neoplastik bozukluklardan etkilenmez, diurnal ritmi yoktur, düşük molekül ağırlığı ve bazik pH'ından (yaklaşık 9.0) dolayı glomerüllerden kolayca filtre olur, proksimal tubuluslardan tamamına yakını geri emilerek katabolize

edilir. Sistatin-C serum düzeyleri yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik göstermez. Bu yüzden GFH için yeni bir belirteç olarak kullanılması söz konusudur. Altın standart kabul edilen eksojen maddelerle (51Cr-EDTA, 99mTc-DTPA, iyoheksol, inülin vb) yapılan çalışmalarda, Sistatin-C ile GFH arasında yüksek korelasyon saptanmıştır (60-63, 65).

Sistatin-C Ölçüm Yöntemleri: Sistatin-C 'ye spesifik antikorlarla istenen materyal içerisindeki Sistatin-C düzeyi ölçülebilmektedir.

2.14.6.NGAL (Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin-Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin).

NGAL, lipokalin süper ailesinin 21 kD ağırlığında bir üyesidir. Merkezinde hidrofobik ligand taşır (Tablo 2.6). NGAL, 8 beta halkasının, namlu şeklinde kıvrılarak oluşturduğu kaliks yapısından oluşmaktadır. Bu kaliks düşük molekül ağırlıklı molekülleri bağlar ve taşır. Retinol bağlayıcı protein vitamin A'yı bağlar ve taşır, lipokalin olan alfa-1 mikroglobin "hem"i hapseder, nitroforin tipi lipokalin "hem" gruplarını bağlar ne nitrik oksid ile kompleks oluşturur. Renal proksimal tubulus hücreleri, endotel, düz kas hücreleri, lökositler tarafından üretilen bir proteindir. İnsan nötrofil jelatinazına kovalent bağlanması ile keşfedildiği için, NGAL adını almıştır (66-68). Proteazlara dirençlidir, parçalandığında N-asetilglukozaminidaz ve [beta]2-mikroglobuline metabolize olur (66).



Şekil 2.1:NGAL kaliks yapısı ve nötrofil granüllerinin içerisinde NGAL birikimi (66).

NGALin Fizyolojik Fonksiyonları

NGAL ilk olarak E.coli bakterisinin üzerinde renksiz veya hafif gül rengi boyanma gösteren bir protein olarak tespit edilmiştir (Goetz ve ark.)(67). Daha sonradan, bu rengin demir ve demir bağlayan bir protein olan enteroşelin tarafından oluşturulduğu tespit edildi. Bakteriler çoğalabilmeleri için demire ihtiyaç duyarlar, NGAL molekülü de demiri bağlayarak, bakterilerin sideroforları aracılığı ile demiri absorbe etmelerini engeller (66-68).

Tablo 2.6: Lipokalin süper ailesi (66).

Lipokalinler	Ligand Bağlayıcı Protein
Bilin bağlayıcı protein	Hem derivesi
İnsekti ve Krustasiyanin	Astaksantin
Alfa -2-μ-globin	Feromon,petrol
Afrodizin	Feromon
Nitroforin	Hem
Alfa-1-μ-globin	Hemoglobin
MUP	Feromon
Retinol Bağlayıcı Protein	Retinoidler
Purpurin	Retinoidler
Rat epididimal retinoik asit	Retinoidler
NGAL	?
Lipokalin 12	?
Lipokalin 13	?

NGAL bağışıklık sisteminin bir bileşeni olarak bakteriyel enfeksiyonlara karşı immünitete önemli rol oynamaktadır (67). Ayrıca tubuler hasar durumunda, bakteriyel etkisinden bağımsız olarak, 100-1000 kat düzeyinde artış

gösterebilir ve bu yönüyle akut böbrek hasarının erken belirteci olarak kullanılmaktadır.

NGAL'in hücre proliferasyonu, apoptoz, diferansiyasyon üzerindeki etkilerinin mekanizması tam olarak anlaşılamamışsa da, bu mekanizmanın demir bağlayıcı etkisi üzerinden geliştiği düşünülmektedir. Kronik böbrek hastalıklarında kullanımı da hücre proliferasyonu, apoptoz, diferansiyasyon üzerindeki etkileri nedeni ile söz konusu olmuştur.

NGAL'in renal epitel hücrelerinde diferansiyasyon ve yapısal organizasyon üzerine etkisi: Metanefritik mezenşimin renal epitelyum hücrelerine dönüşümünün incelendiği bir çalışmada, metanefritik mezenşime dışarıdan NGAL eklendiğinde bu hücrelerin proliferasyon olarak nefron benzeri yapılar, glomerül, proksimal tubul, henle kulpu, distal tubul oluşturdıkları gözlenmiştir. Bu bulgu farklılaşmaya olan etkisi olarak kabul edilmiştir (66, 68, 69). Aynı çalışmanın başka bir kolu içerisinde NGAL seviyelerinin ortamda baskılandığında düzgün tubulus yapılarının yerine kistik yapılar geliştiği izlenmiş, bu bulguda yapısal organizasyona etkisi olarak değerlendirilmiştir (66, 68, 69).

NGAL'in hücre yüzeyindeki reseptörleri vasıtası ile selüler uptake üzerine etkisi: NGAL'in hedef hücrelerde etkisi göstermesini sağlayan bilinen iki adet reseptörü mevcuttur (Megalin-cubulin, 24p3r). 24p3r reseptörü NGAL'i bağlayarak hücre içine alınmasından ve bu yolla hücre içi etkilerinin başlatılmasından sorumludur (66, 68, 69). Megalin-cubulin reseptörü ise renal tubulus hücrelerinde bulunur ve NGAL'in böbrek üzerindeki etkilerinden ana sorumlu reseptördür. Bu reseptörü eksik olan fareler ile yapılan çalışmalar, idrar ile NGAL atılımının artışının yanında alfa-1-mikroglobin, transferrin, serbest hemoglobin gibi demir bağlayan proteinlerin atılımlarının arttığı izlenmiştir (66, 68, 69).

Sistemik hastalık ve Renal hasarda NGAL artışı: Çeşitli hücre tiplerinde bakteriyel enfeksiyonlarda NGAL seviyesinde artış gösterilmiştir (66,

68). NGAL, iskemik hasar sonrasında hasar bölgesinde apoptozisi azaltır ve renal protektif bir enzim olan hemoksijenaz-1'in düzeyini artırır. NGAL, NGAL: Siderofor kompleksi(enteroşelin) şeklinde iskemik hasar bölgesinde bulunduğu, dalak ve karaciğerden hasarlı böbrek bölgesine demir taşınımına neden olur (66, 68).

NGAL'in Klinik Tanısal Kullanımı

NGAL düzeyinin aşağıdaki hastalıklarda renal fonksiyon belirteci olarak kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur:

- a-İskemik veya Nefrotoksik(perkutan koroner işlem yapılan hastalarda, kontrast nefropatisi) akut böbrek hasarı (68, 70, 72-81),
- b-Hemolitik Üremik Sendrom (71),
- c-Proteinürik hastalıklar (82),
- d-Glomerulonefritler (83),
- e-Hipertansif ve normotansif koroner arter hastalığı (84),
- f-Septik şok (85),
- g-Akut miyokard enfarktüsü sonrasında (86) ,
- h-Kardiyak cerrahi işlem sonrasında(erişkin ve çocuk) (87),
- i-Diyaliz ihtiyacının belirlenmesinde evre 4 KBH (88),
- j-Akut Lösemiler (89),
- k-Renal transplant hastaları (90),
- l-Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (91, 92),
- m-Kronik böbrek yetmezliği (8, 83, 93-97),
- n-Çeşitli maligniteler (98, 99),

NGAL ile Glomerüler Filtrasyonun Değerlendirilmesi:

NGAL'in akut böbrek hasarında artması ve renal epitel hücrelerinde diferansiyasyon ve yapısal organizasyon üzerine etkili olduğu düşünüldüğünde, NGAL düzeylerinin diyabetik nefropatinin derecesi ile korele olabileceği düşünülmektedir (8, 60). Ancak NGAL'in böbrek işlevlerinin belirlenmesinde bir

belirteç olarak kullanımı konusunda çok az sayıda yayın vardır ve yetersiz hasta popülasyonu ile yapılmıştır (100).

Böbrek işlevleri normal, 26 non-diyabetik hastada koroner anjiyografi sonrası Sistatin-C, MDRD4 ile eGFH, NGAL düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, eGFH, Sistatin-C ve NGAL düzeyleri arasında korelasyon bulunmuş ve Sistatin-C ile beraber böbrek işlev belirteci olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (80).

Allojenik kalp nakli yapılan çeşitli kronik böbrek yetmezliği evrelerindeki 165 hasta ile yapılan bir çalışmada Sistatin-C, MDRD4 ile eGFH, serum NGAL düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılmış ve 65 yaş altı grupta NGAL düzeylerinin MDRD4 ile bakılan eGFH ve Sistatin-C düzeyleri ile korelasyon göstermiş; böbrek işlev belirteci olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (87).

Evre 2-4, KBH olan 46 hastalık bir çalışmada, serum NGAL düzeyleri, iyoversol klirensi ile elde edilen eGFH, Sistatin-C düzeyleri, Schwartz formülü ile elde edilen eGFH ölçümleri ile karşılaştırılmıştır. Serum Sistatin-C ve NGAL düzeylerinin KBH evresi ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (94).

Steroide dirençli ve duyarlı nefrotik sendromlu, tubuler disfonksiyonlu hastaların serum ve idrar NGAL seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış. GFH değerleri düştükçe serum ve idrar NGAL seviyelerinin arttığı izlenmiştir. Ancak, üriner NGAL seviyesinin artışının, serum NGAL seviyesinden daha anlamlı olduğu belirtilmiştir. Üriner NGAL'in daha iyi bir KBH belirteci olduğu sonucuna varılmıştır (83).

Evre 2-4 KBH olan 92 hastanın, serum ve idrar NGAL düzeyleri ile eGFH (MDRD-4) ölçümleri karşılaştırılmıştır. Serum ve idrar NGAL düzeylerinin kronik böbrek hastalarında arttığı, ancak bu artışın eGFH ile korele olmadığı, NGAL düzeyindeki artışların GFH'nı tahmin etmek yanında hastalığın progresyonunu da belirttiği için tek başına bir hastalık takip belirteci olduğu belirtilmiştir (97).

Membranöz nefropati ve membranoproliferatif nefropatiye bağlı kronik böbrek hastalığı olan 33 hastalık bir çalışmada, proteinüri derecesi ile üriner

NGAL seviyeleri karşılaştırılmıştır. Proteinüri derecesi ile üriner NGAL seviyeleri arasında korelasyon bulunmuştur (82).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan 26 hastalık bir çalışmada, serum ve idrar NGAL düzeyleri endojen kreatinin klirensi ile karşılaştırılmış, serum ve idrar NGAL düzeylerinin kreatinin klirens sonuçları ile ters korelasyon gösterdiği bulunmuştur (91).

Çeşitli düzeylerde proteinürisi olan (normo-mikro-makro albuminürik) tip 2 diyabetli 56 hastayı içeren bir çalışmada, serum kreatinin değeri, diyabetik nefropati evresi, endojen kreatinin klirensi, proteinüri düzeyi ile idrar NGAL ve serum NGAL düzeyleri karşılaştırılmıştır. İdrar ve serum NGAL düzeyleri, serum kreatinin düzeyi, diyabetik nefropati evresi ve proteinüri ile doğru orantılı olarak yüksek, GFR düzeyi ile ters orantılı olarak bulunmuştur. Normalbuminürik hastalarda da yüksek olarak bulunması, glomerüler hasarın erken belirtisi olarak değerlendirilmiş; NGAL düzeyinin, diyabetik hastaların renal tutulumunun gösterilmesinde hatta yeni başlayan nefropatinin tespitinde kullanışlı non-invaziv bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (101).

Tip 1 diyabetli 78 hastayı içeren 4 yıllık bir takip çalışmasında, diyabetik nefropati evresi, üriner NGAL ve Cr51-EDTA kullanılarak ölçülen eGFH değerleri ile karşılaştırılmıştır. Üriner NGAL artışı, eGFH düşüşü ile korele bulunmamış, ancak üriner NGAL seviyelerinin artışının SDBH gelişimi ve ölüm son noktası açısından bakıldığında prediktif değeri olduğu belirtilmiştir (95).

3-GEREÇ VE YÖNTEM

24.11.2008 tarihinde GATA Etik Kurul onayı alınarak hastanemiz İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Nefroloji polikliniklerine, 2008 Aralık-2010 Aralık tarihleri arasında müracaat eden, serum kreatinin değerleri normal sınırlarda, proteinürik veya non-proteinürik, WHO kriterlerine göre diyabetes mellitüs tanısı konmuş, dışlama kriterlerine göre seçilmiş 186 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 42 kontrol olmak üzere toplam 228 kişi çalışmaya alınmıştır. Çalışma öncesi hastalardan onay alınmış ve kesitsel, kontrollü, prospektif bir klinik çalışma olarak tasarlanmıştır.

3.1. Dışlama kriterleri

1. Serum kreatinin düzeyi normalin üstünde olan hastalar,
2. Tiroid hormonları anormal olanlar,
3. Tetkikten önceki 1 hafta içinde nefrotoksik ilaç (NSAİ ilaç, kontrast madde, aminoglikozid, diüretik, siklosporin, kortikosteroid gibi) kullananlar,
4. Akut enfeksiyon, inflamasyon bulguları olanlar, (ateş, lökositoz, CRP yüksekliği, piyüri, piyodermi, solunum yolları enfeksiyonu, gastroenterit, artrit gibi)
5. Bilinen malignitesi olanlar,
6. Tam idrar tetkikinde pyüri, bakteriüri veya idrar kültüründe üreme olanlar çalışma dışında bırakıldılar.

3.2. Seçilen hastaların değerlendirilmesi

Tip 1 ve 2 diyabetik hastalardan yukarıdaki dışlama kriterleri dışında kalan hastalara ve kontrol grubu için seçilen kişilere aşağıdaki işlemler yapıldı:

1. Kimlik bilgileri (ad-soyad, yaş, otomasyon numarası, adres ve telefon numarası) alındı,
2. Kullandığı ilaçlar kayıt edildi,

3. Tıbbi özgeçmişi (Koroner arter bypass greft operasyonu, periferik arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon, koroner anjiyografi ile saptanmış iskemik kalp hastalığı, serebro vasküler aksedan öyküsü) kayıt edildi,

4. Antropometrik ölçümler ve fizik muayene yapıldı.(Boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, vücut yüzey alanı, kan basıncı, nabız, ateş ölçümü yapıldı, genel sistemik muayene yapıldı)

5.Hemogram, AKŞ, üre, kreatinin, albumin, T.kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, CRP, sT4, TSH, HbA1c, tam idrar tetkiki yapıldı,

6.24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, proteinüri, mikroalbuminüri ölçümleri yapıldı,

7. MDRD-4, MDRD-7, Cockcroft-Gault formülleri ile e-GFH hesaplandı,

8. Serum Sistatin-C ölçümü, serum ve idrarda NGAL ölçümü için örnekler alındı. İdrar örneği 3000 devirde 8 dk, serum örnekleri 5000 devirde 5 dk santrifüj edildikten sonra epandorf içine mikropipet yardımı ile alınarak -80 derece soğutucuda test gününe kadar saklandı.

9.Çift plazma örneklemeli ^{99m}Tc-DTPA ile GFH ölçümü yapıldı.

(Kontrol grubunda tahmini GFH ölçümü yapıldı.)

JNC-7 kriterlerine göre arter kan basıncı 130/85 mmHg üstü olan hastalar hipertansif olarak sınıflandırıldı.

Serum kolesterol >200 mg/dl, trigliserid düzeyleri >150 mg/dl veya daha önceden ispatlanmış hiperlipidemisi olan ve tedavi alan hastalar hiperlipidemik olarak kabul edildi. Tam idrar tetkiki için orta idrar vermeleri istendi.

Tam kan sayımı: Abbot Sapphire Cell-dyn (ABD) otomatik tam kan sayımı cihazı ile yapıldı.

Açlık Kan Şekeri: Abbot Architech C8000 (ABD) cihazında, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya servisinde üretilen glukoz kitleri kullanılarak serumda glukoz oksidaz yöntemi ile çalışıldı. Normal değerlerin referans aralıkları 65-100 mg/dl kabul edildi.

Mikroalbuminüri: Beckman Coulter Synchron Lx cihazında, 24 saatlik idrarda Beckman Coulter(ABD) mikroalbuminüri kitleriyle immunoturbidimetrik

yöntemle çalışıldı; 30 mg/gün'ün altı değerler normoalbuminüri, 30-300 mg/gün'ün arasındaki değerler mikroalbuminüri, 300 mg/gün'ün üstü değerler makroalbuminüri olarak değerlendirildi. 24 saatlik idrar mikroalbuminüri tetkiki için hastalara sabah ilk idrarın tuvalete yapılmasını takiben, plastik şişelere 24 saatlik tüm idrarları toplatıldı. Hastalara biriktirme işleminden önce en az 24 saat süreyle egzersizden sakınmaları söylendi.

Sistatin-C: Serum örnekleri 5000 devirde 5 dk santrifüj edildikten sonra epandorf içine mikropipet yardımı ile alınarak -80 derece soğutucuda test gününe kadar saklandı. Weida 2006 Reader mikro-eliza okuyucu cihazında plazma örneği, BIOVENDOR(Çek Cumhuriyeti) Sistatin-C kitleri (kod No: RD191009100-R) ile Micro-Enzyme-Linked Immunosorbant Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı. Referans aralıkları 0.53-0.95 mg/lt kabul edildi.

NGAL: İdrar örneği 3000 devirde 8 dk., serum örnekleri 5000 devirde 5 dk santrifüj edildikten sonra epandorf içine mikropipet yardımı ile alınarak -80 derece soğutucuda test gününe kadar saklandı. Plazma ve idrar örneği, Weida 2006 Reader mikro-eliza okuyucu cihazında, BIOVENDOR(Çek Cumhuriyeti) NGAL kitleri (kod No: RD191102200-R) ile micro-ELİSA yöntemi ile çalışıldı. İdrar ve serum düzeyleri için belirlenmiş bir referans aralığı yoktu. Serum ve idrar düzeyleri Micro-Enzyme-Linked Immunosorbant Assay (ELISA) yöntemi kullanılarak ng/ml olarak ölçüldü.

Üre: Abbot Architech C8000 (ABD) cihazında, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya servisinde üretilen üre kitleri kullanılarak serumda üreaz yöntemi ile çalışıldı. Normal değerlerin referans aralıkları 15-44 mg/dl kabul edildi.

Kreatinin: Abbot Architech C8000(ABD) cihazında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya servisinde üretilen kreatinin kitleri ile serum ve idrarda jaffe yöntemi ile çalışıldı. Normal değer aralıkları kadınlar için 0.6-1.2 mg/dl, erkekler için 0.6-1.4 mg/dl olarak kabul edildi.

Albumin: Abbot Architech C8000(ABD) cihazında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya servisinde üretilen albumin kitleri kullanılarak Brom-

Cressol Gren yöntemi ile çalışıldı. Normal değerlerin referans aralıkları 3,5-5,5 g/dl kabul edildi.

Kreatinin Klirensi: Technikon RA-1000 cihazında, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya servisinde üretilen kreatinin kitleri kullanılarak serum ve idrarda jaffe yöntemi ile çalışıldı. Hastalara sabah ilk idrarın tuvalete yapılması takiben, plastik şişelere 24 saatlik tüm idrarları toplatıldı. Hastalara biriktirme işleminden önce en az 24 saat süreyle egzersizden sakınmaları söylendi.

$$\text{KlirensCr (ml/dk)} = \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{günlük idrar volümü (ml)}}{\text{Plazma kreatinin (mg/dl)} \times 1440}$$

Kreatinin klirensi yukarıdaki formül ile hesaplandı, normal değerlerin referans aralıkları 80-120ml/dk kabul edildi.

Hemoglobin A1c: Abbot Architect C8000 cihazında, Architect aerosol-multi-gent Hba1c kiti (Abbott, ABD) ile spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Normal referans aralıkları % 4-6 olarak alındı.

HDL Kolesterol: Abbot Architech C8000 cihazında, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya servisinde üretilen kitler ile kolesterol oksidaz yöntemi ile çalışıldı. Normal değerlerin referans aralıkları 30-70 mg/dl kabul edildi.

CRP: Siemens XP Immulite 2000(Almanya) cihazında, Siemens 2000 Immulite CRP kitleri kullanılarak çalışıldı.

TSH: Siemens Advia Centaur cihazında, Siemens Xp TSH İmmuno Assay Kit ile çalışıldı, Normal değerlerin referans aralıkları 0,55-4,78 mIU/L olarak kabul edildi.

sT4: Siemens Advia Centaur cihazında, Siemens Xp sT4 İmmuno Assay Kit ile çalışıldı. Normal değerlerin referans aralıkları 0,88-1,72 ng/dl olarak kabul edildi.

Total Kolesterol: Abbot Architech C8000 cihazında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya servisinde üretilen kitler ile kolesterol oksidaz

yöntemi ile çalışıldı. Normal değerlerin referans aralıkları 125-240 mg/dl kabul edildi.

Trigliserid: Abbot Architech C8000 cihazında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya servisinde üretilen kitler ile gliserol oksidaz yöntemi ile çalışıldı. Normal değerlerin referans aralıkları 50-150 mg/dl kabul edildi. .

LDL-Kolesterol: Total kolesterol–(HDL kolesterol+VLDL kolesterol) formülü ile hesaplandı, normal değerlerin referans aralıkları 65-160 mg/dl kabul edildi.

^{99m}Tc-DTPA ile GFH ölçümü: Çift plazma örnekleme ^{99m}Tc-DTPA ile GFH ölçümü için, yeterli hasta sayısına ulaşılan her çarşamba günü nükleer tıp servisinde sabahı 09:00 itibarıyla teste başlandı, saat 10:00 civarında 1.saat kan örnekleri, 12:00 civarında 3.saat kan örnekleri alındı. İntravasküler volüm değişiminin minimuma indirilmesi için hastalar bekleme salonunda istirahat Zettirilerek, test süresince 500 ml'den fazla sıvı almalarına müsaade edilmedi. Radyofarmasötik enjeksiyonu sırasında subkutan enjeksiyon yapılanlar ve damar dışına farmasötik ekstrevasyonu gelişenler, dağılım süresinin değişmesi nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

3.3.Radyofarmasötik ve Standart Hazırlanması:

Radyofarmasötik olarak kullanılan ^{99m}Tc-DTPA, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nükleer Tıp servisi radyofarmasi bölümü tarafından, 2-4 ml hacimde 50-100 mCi ile bağlanarak hazırlandı. Hazırlanan radyofarmasötikten 0.5 ml volümde, 1 adet 5 mCi ^{99m}Tc-DTPA içeren şırınga hasta dozu için, 0.5 ml volümde 5 mCi 1 adet şırınga standart hazırlanması için ayrıldı.

3.3.1.Standart Hazırlama: Standart için kullanılacak enjektörün aktivite ve volümleri kaydedildi. Standart enjektör aktivitesi test tüpüne aktarıldı (tüp A).

100 ml'lik balon joje su ile dolduruldu. 100 µl'lık standart aktivite tüp A'dan balon jojeye aktarıldı ve iyice karıştırıldı. Başka bir tüpe (tüp B) 1 ml su eklendi

ve balon joje'den 100 µl tüp B'ye aktarılarak karıştırıldı. Bu 11,011 dilüsyonda orijinal standart olarak kabul edildi.

3.4. Plazma Örnekleme Yöntemi:

Hastadan enjeksiyondan sonraki 60 ve 180'nci dakikalarda, radyofarmasötik enjekte edilmeyen koldan 10 ml kan örneği EDTA'lı tüpe alındı. 180. dakikada örnek alınamayan olgularda 2-4 saatler arasında değişen bir zamanda alınan kan örneği kabul edildi. Kan alım zamanları kaydedildi. Alınan kan örnekleri 2000 rpm'de 10. dk santrifüj edilerek plazma örnekleri ayrıldı. Plazma ve standarttan eşit miktarlarda örnek alınarak LKB(Avusturalya) marka gama sayıcıda 5'er dakika sayıldı.

3.5. ^{99m}Tc-DTPA sonuçları ile GFH ölçümü yapılması:

Russel'in çift plazma örneği ile GFH hesaplama formülüne göre, aşağıdaki formüller baz alınarak Q-basic tabanında hazırlanmış, otomatik program ile ayrı ayrı GFH hesapları yapıldı.

İki plazma örneği ile GFH hesaplama formülü:

$$GFH = (D \ln(P_1 / P_2) / (T_2 - T_1)) \times e^{((T_1 \ln P_2 - T_2 \ln P_1) / (T_2 - T_1))^{0.979}}$$

D :Enjekte edilen doz (sayım/dakika)

T₁ :İlk örneğin alınma zamanı (60. dk)

T₂ :İkinci örneğin alınma zamanı (180. dk)

P₁ :İlk örnek aktivitesi (sayım/dk)

P₂ :İkinci örnek aktivitesi (sayım/dk)

3.6. İstatistiksel Değerlendirme:

İstatistiksel analiz için Microsoft Windows 2003 ile uyumlu SPSS 15.0 programı kullanıldı, veriler Microsoft Office Excell tabanında hazırlanarak SPSS programına aktarıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak sunuldu. Normal dağılıma uymayan değişkenlerde etkileşimi test etmek için Spearman korelasyon

katsayısı bakıldı. Korelasyon saptanan parametrelerdeki rastlantısallık ve tahmin etme gücü lojistik regresyon analizi(Hosmer ve Lemeshow Testi/Kikare) ve lineer regresyon analizleri kullanılarak hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi “p” değerinin 0,05’ten küçük olması durumu olarak kabul edildi. Spesifite, sensitivite düzeylerinin belirlenmesi için Roc analizi yapıldı.

4- BULGULAR

24.11.2008 tarihinde GATA Etik Kurul onayı alınarak hastanemiz İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Nefroloji polikliniklerine, 2008 Aralık-2010 Aralık tarihleri arasında müracaat eden serum kreatinin değerleri normal sınırlarda, proteinürik veya non-proteinürik, WHO kriterlerine göre diyabet tanısı konulmuş dışlama kriterlerine göre seçilmiş, 11 tip 1(10 erkek,1 kadın) ve 175 tip 2 (87 erkek, 88 kadın) diyabetik olan 186 hasta ve yaş , cinsiyet uyumlu 42 kontrol (22 erkek, 20 kadın), toplamda 228 (119 erkek, 109 kadın) kişi çalışmaya alındı (Tablo 4.1). Çalışma öncesi hastalardan onay alındı.

Çalışma ve kontrol grubunun toplam yaş ortalaması 56,4, hasta grubun yaş ortalaması 59,4 $\pm$ 13,81, kontrol grubunun yaş ortalaması 52,52 $\pm$ 15,77 yıldır. (Tablo 4.2). Gruplara göre olguların yaş ortalamaları, cinsiyet durumu, vücut yüzey alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$)(Tablo 4.3)

Tablo 4.1: Gruplara göre cinsiyet dağılımı

	Cinsiyet		Toplam
	Kadın	Erkek	
Hasta	89 (%47,9)	97 (%52,1)	186
Kontrol	20(%47,6)	22(%52,4)	42
Toplam	109 (%47,9)	119 (%52,1)	228

Tablo 4.2:Gruplara göre yaş dağılımı ve ortalaması

	Yaş (yıl)		Ortalama
	Minimum	Maksimum	
Hasta	21	84	59,4
Kontrol	20	71	52,5
Genel	20	84	56,4

Hasta ve kontrol grubu açlık kan şekeri, hemoglobin, hematokrit, serum üre, serum kreatinin, HbA1c düzeyi, endojen kreatinin klirensi ile ölçülen GFH, MDRD-4, MDRD-7, Cockcroft Gault yöntemi ile ölçülen eGFH, serum Sistatin-C düzeyi, serum-idrar NGAL düzeyi, albuminüri düzeyleri açısından karşılaştırıldığında her parametre için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$)(Tablo 4.3).

Tablo 4.3:Hasta ve kontrol grubu genel tanımlayıcı istatistikleri.

	Hasta	Ortalama±ss	Kontrol	Ortalama±ss	p
Yas(yıl)	186	59,43±13,81	42	52,52±15,77	0,6575
VKI(kg/m ²)	186	26,88±3,51	42	27,07±5,86	0,4542
BK x10 ⁶ /L	186	6816,85±1580,1	42	7264,05±2118	0,2486
Hgb(gr/dl)	186	14,01±1,17	42	14,99±1,31	0,0000
Htc(%)	186	40,67±4,45	42	42,64±4,5	0,0004
Üre(mg/dl)	186	34,45±9,34	42	26,43±7,24	0,0000
Kreatinin(mg/dl)	186	1,02±0,23	42	0,87±0,21	0,0004
AKŞ(mg/dl)	186	149,08±60,22	42	84,38±10,33	0,0000
Trig.(mg/dl)	186	167,58±120,86	42	115,02±55,45	0,0005
LDL(mg/dl)	186	159,46±85,27	42	112,74±27,3	0,0000
HDL(mg/dl)	186	45±13,35	42	47,62±15,94	0,6343
TKOL.(mg/dl)	186	230,03±46,42	42	183,4±32,44	0,0000
TSH(mU/L)	186	1,87±1,45	42	1,64±0,76	0,9566
sT4(ng/dl)	186	1,26±0,37	42	1,18±0,19	0,0482
HbA1c(%)	186	7,19±1,89	42	5,13±0,35	0,0000
24 Sa.İd. Protein(mg/g)	185	270,25±2928,03	42	48,77±61,34	0,2529
24 Sa.İd. Mikroalb.(mg/g)	166	27,39±40,22	38	18,54±33,5	0,0000
24 Sa.İd. Kr.Kl.(ml/dk)	185	100,18±38,88	42	128,86±33,02	0,0000
MDRD-7. (ml/dk/1,73m ²)	186	69,64±19,62	42	99,34±32,01	0,0000
MDRD-4 (ml/dk/1,73m ²)	186	68,02±19,88	42	94,53±34,76	0,0000
Cockcroft-Gault (ml/dk)	186	75,16±26,65	42	121,32±44,88	0,0000
DTPA GFH (ml/dk)	148	164,11±133,57	0	0±0	0,0000
Serum Sistatin-C (mg/L)	186	2728,67±823,68	42	878,76±205,4	0,0000
İdrar NGAL(ng/ml)	186	5,02±4,35	42	0,45±0,23	0,001
Serum NGAL(ng/ml)	186	3,69±3,67	42	0,65±0,24	0,04

24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyi ölçülen 166 hastanın 131'i normalbuminürik, 33'ü mikroalbuminürik, 2'si makroalbuminürikti(Tablo 4.4). 24 saatlik idrar protein düzeyi bakılan 185 hastanın birinde nefrotik, birinde nefritik düzeyde proteinüri saptandı.

Tablo 4.4: Hasta ve kontrol grubu albuminüri yüzdeleri

	Albuminüri (%)		
	Normalbuminüri	Mikroalbuminüri	Makroalbuminüri
Hasta	131(%75,7)	31(%23,3)	2(%1)
Kontrol	38(%99,5)	2(%0,5)	0
Toplam	169(%82,7)	33(%16,1)	2(%1,2)

Mikroalbuminürik hastaların serum ve idrar NGAL düzeyleri normalbuminürik hastalardan anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Albuminüri alt gruplarına göre idrar ve serum NGAL ortalamaları.

	Albuminüri		
	Normalb. Otalaması ng/ml	Mikroalb. ortalaması ng/ml	p
Hasta serum NGAL	1,63	4,05	p<0,02
Hasta idrar NGAL	1,48	6,71	p<0,001
Kontrol serum NGAL	0,59	0,61	**
Kontrol idrar NGAL	0,42	0,58	**

** Mikroalbuminürik kontrol grubu sayısı iki kişi olduğu için istatistiksel fark bakılamadı.

Hasta ve kontrol gruplarının gruplara ayrılmadan yapılan korelasyon analizinde serum NGAL düzeyleri ile endojen kreatinin klirensi ile ölçülen GFH, eGFH(MDRD-4, MDRD-7, Cockcroft-Gault, Tc99m-DTPA), serum sistatin-c

sonuçları ile karşılaştırıldığında sistatin-c ile pozitif diğer parametreler ile negatif korelasyon tespit edildi ($r > -0,106$, $p < 0,02$)(Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Serum NGAL karşılaştırması (Hasta ve Kontrol grubu toplam).

Serum NGAL	Hasta+Kontrol:Toplam		
	Korelasyon katsayısı	P*	N
Yas(yıl)	0,372	0,000*	228
Boy(m)	-0,70	0,293	228
VKI(kg/m ²)	0,22	0,738	228
VYA	-0,02	0,760	228
BK x10 ⁶ /L	0,084	0,207	228
Hgb(gr/dl)	-0,156	0,018*	228
Htc(%)	-0,119	0,073	228
Üre(mg/dl)	0,229	0,000*	228
Kreatinin(mg/dl)	0,157	0,048	228
AKŞ(mg/dl)	0,343	0,000*	228
Trig.(mg/dl)	0,125	0,60	228
LDL(mg/dl)	0,168	0,011*	228
HDL(mg/dl)	-0,278	0,241	228
TKOL.(mg/dl)	0,185	0,005	228
TSH(mU/L)	0,36	0,589	228
sT4(ng/dl)	0,71	0,286	228
HbA1c(%)	0,360	0,000*	228
24 Sa.İd. Protein(mg/g)	0,037	0,575	227
24 Sa.İd. Mikroalb.(mg/g)	0,137	0,07	204
24 Sa.İd.Kr.Kl.(ml/dk)	-0,196	0,003	227
MDRD-7 (ml/dk/1,73m ²)	-0,289	0,002	228
MDRD-4 (ml/dk/1,73m ²)	-0,256	0,000*	228
Cockcroft-Gault(ml/dk)	-0,324	0,001*	228
DTPA GFH (ml/dk)	-0,106	0,020	148
Serum Sistatin-C (mg/L)	0,622*	0,001*	228

Hasta ve kontrol gruplarının gruplara ayrılmadan yapılan korelasyon analizinde idrar NGAL düzeyleri ile endojen kreatinin klirensi ile ölçülen GFH, eGFH(MDRD-4, MDRD-7, Cockcroft-Gault, Tc99m-DTPA), serum sistatin-c

sonuçları ile karşılaştırıldığında, sistatin-c ile pozitif diğer parametreler ile negatif korelasyon tespit edildi ($r>-0,169$, $p<0,04$)(Tablo 4.7).

Tablo 4.7: İdrar NGAL karşılaştırması (Hasta ve Kontrol grubu toplam)

İdrar NGAL	Hasta+Kontrol:Toplam		
	Korelasyon katsayısı	P*	N
Yas(yıl)	0,171	0,009	228
Boy(m)	-0,84	0,207	228
VKI(kg/m ²)	0,152	0,022*	228
VYA	0,24	0,701	228
BK x10 ⁶ /L	-0,20	0,768	228
Hgb(gr/dl)	-0,27	0,690	228
Htc(%)	-0,14	0,08	228
Üre(mg/dl)	0,104	0,117	228
Kreatinin(mg/dl)	-0,03	0,959	228
AKŞ(mg/dl)	0,273	0,0001*	228
Trig.(mg/dl)	0,14	0,835	228
LDL(mg/dl)	0,137	0,039*	228
HDL(mg/dl)	-0,60	0,369	228
TKOL.(mg/dl)	0,137	0,013*	228
TSH(mU/L)	-0,14	0,833	228
sT4(ng/dl)	0,41	0,536	228
HbA1c(%)	0,290	0,000*	228
24 Sa.İd. Protein(mg/g)	0,064	0,338	227
24 Sa.İd. Mikroalb.(mg/g)	0,088	0,21	204
24 Sa.İd.Kr.Kl.(ml/dk)	-0,178	0,011*	227
MDRD-7 (ml/dk/1,73m ²)	-0,266	0,002*	228
MDRD-4 (ml/dk/1,73m ²)	-0,360	0,000*	228
Cockcroft-Gault(ml/dk)	-0,258	0,001*	228
DTPA GFH (ml/dk)	-0,169	0,04*	148
Serum Sistatin-C (mg/L)	0,310*	0,001*	228

Serum NGAL düzeyleri ile (hem kontrol hem hasta gruplarında) endojen kreatinin klirensi ile ölçülen GFH, eGFH(MDRD-4, MDRD-7, Cockcroft-Gault, Tc99m-DTPA) sonuçları ile karşılaştırıldığında korelasyon tespit edilmezken ($p>0,05$); serum Sistatin-C düzeyleri ile karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grubunda korelasyon tespit edildi ($r=0,35$, $p<0,0001$)(Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Serum NGAL düzeyinin karşılaştırması

Serum NGAL	Hasta			Kontrol		
	Korelasyon katsayısı	P*	N	Korelasyon katsayısı	P*	N
Yas(yıl)	0,08	0,26	186	-0,19	0,24	42
Boy(m)	0,08	0,29	186	-0,07	0,65	42
VKI(kg/m2)	-0,03	0,70	186	-0,07	0,67	42
VYA	0,10	0,18	186	-0,25	0,11	42
BK x10 ⁶ /L	0,20	0,01*	186	0,02	0,88	42
Hgb(gr/dl)	0,06	0,43	186	-0,06	0,72	42
Htc(%)	0,04	0,55	186	0,00	0,99	42
Üre(mg/dl)	0,03	0,66	186	-0,19	0,23	42
Kreatinin(mg/dl)	0,02	0,77	186	-0,14	0,36	42
AKŞ(mg/dl)	-0,06	0,41	186	-0,18	0,25	42
Trig.(mg/dl)	-0,05	0,52	186	0,21	0,19	42
LDL(mg/dl)	-0,13	0,09	186	0,01	0,97	42
HDL(mg/dl)	-0,08	0,30	186	-0,19	0,24	42
TKOL.(mg/dl)	-0,14	0,06	186	0,09	0,56	42
TSH(mU/L)	-0,04	0,55	186	-0,19	0,24	42
sT4(ng/dl)	-0,04	0,60	186	0,26	0,10	42
HbA1c(%)	-0,04	0,57	186	0,02	0,90	42
24 Sa.İd. Protein(mg/g)	0,11	0,15	185	-0,05	0,73	42
24 Sa.İd. Mikroalb.(mg/g)	0,05	0,51	166	-0,18	0,28	38
24 Sa.İd. Kr.Kl.(ml/dk)	0,04	0,54	185	-0,06	0,69	42
MDRD-7 (ml/dk/1,73m2)	-0,01	0,84	186	-0,07	0,67	42
MDRD-4 (ml/dk/1,73m2)	-0,02	0,83	186	-0,04	0,82	42
Cockcroft-Gault (ml/dk)	-0,04	0,60	186	-0,14	0,36	42
DTPA GFH (ml/dk)	-0,11	0,20	148	.	.	0
Serum Sistatin-C (mg/L)	0,35	0,001*	186	0,40	0,01*	42

Hasta grubunda idrar NGAL düzeyleriyle tüm GFH ölçümleri (MDRD-4, MDRD-7, Cockcroft-Gault, Tc99m-DTPA) arasında negatif korelasyon olduğu belirlendi(Tablo 4.9). Kontrol grubunda Tc99m DTPA ile GFH ölçümü yapılmadı;

diğer tüm GFH ölçümleri ile idrar NGAL düzeyleri arasında negatif korelasyon belirlendi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: İdrar NGAL düzeyinin karşılaştırması

İdrar NGAL	Hasta			Kontrol		
	Korelasyon katsayısı	P*	N	Korelasyon katsayısı	P*	N
Yas(yıl)	-0,12	0,12	186	0,45	0,003*	42
Boy(m)	0,05	0,49	186	-0,44	0,003*	42
VKI(kg/m ²)	0,10	0,17	186	0,32	0,04*	42
VYA	0,12	0,11	186	-0,16	0,32	42
BK x10 ⁶ /L	0,02	0,75	186	-0,08	0,61	42
Hgb(gr/dl)	0,20	0,01*	186	-0,36	0,02*	42
Htc(%)	0,21	0,00*	186	-0,25	0,10	42
Üre(mg/dl)	-0,05	0,46	186	0,08	0,61	42
Kreatinin(mg/dl)	0,15	0,04	186	0,09	0,55	42
AKŞ(mg/dl)	0,03	0,71	186	0,35	0,02*	42
Trig.(mg/dl)	-0,10	0,15	186	0,07	0,68	42
LDL(mg/dl)	-0,05	0,50	186	0,28	0,07	42
HDL(mg/dl)	-0,06	0,38	186	0,09	0,59	42
TKOL.(mg/dl)	-0,05	0,49	186	0,23	0,14	42
TSH(mU/L)	0,02	0,80	186	-0,26	0,10	42
sT4(ng/dl)	-0,04	0,63	186	0,12	0,44	42
HbA1c(%)	0,05	0,47	186	0,04	0,79	42
24 Sa.İd. Protein(mg/g)	-0,04	0,56	185	0,01	0,96	42
24 Sa.İd. Mikroalb.(mg/g)	0,07	0,038	166	0,21	0,20	38
24 Sa.İd. Kr.Kl.(ml/dk)	-0,12	0,11	185	-0,21	0,17	42
MDRD-7 (ml/dk/1,73m ²)	-0,19	0,01*	186	-0,37	0,02*	42
MDRD-4 (ml/dk/1,73m ²)	-0,21	0,0036*	186	-0,37	0,02*	42
Cockcroft-Gault (ml/dk)	-0,19	0,01*	186	-0,53	0,0003*	42
DTPA GFH (ml/dk)	-0,17	0,04*	148	.	.	0
Serum Sistatin-C (mg/L)	0,05	0,52	186	0,19	0,24	42

Hasta grubunda ^{99m}Tc-DTPA ile tespit edilen GFH ile serum NGAL düzeyleri karşılaştırıldığında korelasyon tespit edilmezken(p>0,05)(Tablo 4.8),

idrar NGAL düzeyi ile negatif korelasyon tespit edildi ($r=-0,17$, $p<0,04$)(Tablo 4.9). Kontrol grubunda, ^{99m}Tc -DTPA ile GFH ölçümü yapılmadı. Hem hasta, hem kontrol grubunda, endojen kreatinin klirensi ile ölçülen GFH ile idrar-serum NGAL düzeyleri ile arasında korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$)(Tablo 4.8, 4.9).

24 saatlik idrar proteinüri düzeyleri serum ve idrar NGAL seviyeleri ile karşılaştırıldığında korelasyon tespit edilmezken, albuminüri düzeyi ile karşılaştırıldığında idrar NGAL zayıf pozitif korelasyon gösterdi ($p>0,05$)(Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Serum-idrar NGAL, proteinüri-albuminüri korelasyonu

	İdrar NGAL	Serum NGAL
24 saatlik idrar proteinüri	$r=-0,04$ $p<0,56$	$r=0,11$ $p<0,15$
24 saatlik idrar albuminüri	$r=0,07$ $p<0,038$	$r=0,15$ $p<0,51$

Serum NGAL ile korelasyon gösteren parametrelerin(MDRD-4, MDRD-7, Cockcroft-Gault, $\text{Tc}^{99m}\text{DTPA}$ ile eGFH, Kreatinin klirensi, mikroalbumin) (Tablo4.6) lineer regresyon analizinde Backward modelleme yöntemi ile değerlendirildiğinde, parametrelerin serum NGAL üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmazken($p>0,05$), Sistatin-c eklenerek yapılan modelleme yöntemlerinde tüm modelleme gruplarında sistatin-c istatistiksel olarak anlamlı etki gösterdi($p<0,001$). Bu değişkenler ile yapılan modellemeler neticesinde r^2 değeri 0,231 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubundaki serum NGAL düzeyi farkı hastalık risk artışı açısından Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde serum NGAL'indeki bir birimlik artışın hastalık riskini 14,8 arttırdığı gözlemlendi(Tablo4.11)

İdrar NGAL ile korelasyon gösteren parametrelerin(MDRD-4, MDRD-7, Cockcroft-Gault, $\text{Tc}^{99m}\text{DTPA}$ ile eGFH, mikroalbumin)(Tablo4.9) lineer regresyon analizinde Backward modelleme yöntemi ile değerlendirildiğinde, parametrelerin idrar NGAL üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi

saptanmadı($p>0,05$). Bu değişkenler ile yapılan modellemeler neticesinde r^2 değeri 0,22 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubundaki idrar NGAL düzeyi farkı hastalık risk artışı açısından Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde idrar NGAL'indeki bir birimlik artışın hastalık riskini 14,8 arttırdığı gözlemlendi(Tablo4.11)

Tablo 4.11: Serum-idrar NGAL, lojistik regresyon analizi

		B	Odd's Ratio	Sig.	Güven Aralığı	
1	İdrar NGAL	2,611	13,616	,000	Alt değer	Üst değer
	Constant	-,290	,749	,020	4,080	45,442
		B	Odd's Ratio	Sig.	Güven Aralığı	
2	Serum NGAL	5,003	14,815	,000	Alt değer	Üst değer
	Constant	-4,794	0,008	,000	30,316	431,489

Albumin atılım düzeyine göre hastalar normalalbuminüri, mikroalbuminüri, makroalbuminüri olarak üçe ayrıldı. Normalalbuminürik grupta idrar NGAL düzeyi ile albuminüri düzeyi arasında zayıf korelasyon bulunurken ($p<0,027$), mikroalbuminürik grupta serum ve idrar NGAL düzeyi ile albuminüri derecesi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu($r=0,340$ $p<0,018$, $r=0,388$ $p<0,009$)(Tablo 4.12). Makroalbuminürik grupta toplam 2 hasta olduğu için, korelasyon analizi yapılamadı.

GFH ölçümünde kullanılan testlerin birbiri ile korelasyonu incelendiğinde, hem hasta hem de kontrol grubunda tüm yöntemlerin birbiriyle korelasyon gösterdiği saptandı. Bu testler içinde en yüksek korelasyon katsayısına sahip testin MDRD-4 olduğu gözlemlendi (Tablo 4.13).

Tablo 4.12: Albuminüri alt gruplarına göre NGAL korelasyonu.

	Albuminüri					
	Normalb. Hasta sayısı	r,p	Mikroalb. hasta sayısı	r,p	Makroalb. hasta sayısı	r,p
Hasta serum NGAL	131	r=0,03 p<0,943	31	r=0,340 p<0,018*	2	..**
Hasta idrar NGAL	131	r=0,254 p<0,027*	31	r=0,388 p<0,009*	2	..**
Kontrol serum NGAL	38	r=0,186 p<0,048	2	**	0	-
Kontrol idrar NGAL	38	r=0,021 p<0,955	2	**	0	-

** Hasta sayıları iki kişi olduğu için korelasyon analizi yapılamadı.

Tablo 4.13: GFH ölçümünde kullanılan testlerin birbiri ile korelasyonu

		Cockcroft-Gault	MDRD-4	MDRD-7	Kreatinin Kl.	Tc99m-DTPA
Hasta	Cockcroft - Gault	*	r=0,906, p<0,0001	r=0,897, p<0,0001	r=0,616, p<0,0001	r=0,525 p<0,0001
	MDRD-4	r=0,906, p<0,0001	*	r=0,984, p<0,0001	r=0,593, p<0,0001	r=0,545, p<0,0001
	MDRD-7	r=0,897, p<0,0001	r=0,984, p<0,0001	*	r=0,616, p<0,0001	r=0,545, p<0,0001
	Kreatinin Kl.	r=0,616, p<0,0001	r=0,593, p<0,0001	r=0,616, p<0,0001	*	r=0,578, p<0,0001
	Tc99m-DTPA	r=0,525 p<0,0001	r=0,545, p<0,0001	r=0,545, p<0,0001	r=0,578, p<0,0001	*
Kontrol	Cockcroft - Gault	*	r=0,751, p<0,0001	r=0,692, p<0,0001	r=0,439, p<0,004	-
	MDRD-4	r=0,751, p<0,0001	*	r=0,967, p<0,0001	r=0,496, p<0,001	-
	MDRD-7	r=0,692, p<0,0001	r=0,967, p<0,0001	*	r=0,444, p<0,003	-
	Kreatinin Kl.	r=0,439, p<0,004	r=0,496, p<0,001	r=0,444, p<0,003	*	-
	Tc99m-DTPA	-	-	-	-	*

Hasta ve kontrol grubunda endojen kreatinin klirensine göre GFH hızı 90 ml/dk üzerinde olanlar alt grup yapılarak diğer GFH ölçüm yöntemleri ile serum-idrar NGAL korelasyonu incelendiğinde NGAL seviyeleri Cockcroft-Gault eGFH ile negatif korelasyon gösterirken ($r=-0,189$, $p<0,046$, $r=-0,435$, $p<0,04$ sırasıyla), diğer yöntemler ile korelasyon ilişkisi belirlenmedi ($p>0,05$)(Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Endojen kreatinin klirensi >90 /ml/dk olan hastalarda GFH ölçümü ile diğer parametreler arasındaki korelasyon.

İdrar/Serum NGAL	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	idrar NGAL	serum NGAL	idrar NGAL	serum NGAL
MDRD-7 eGFH	$r=0,094$ $p<0,327$	$r=0,37$ $p<0,698$	$r=-0,271$ $p<0,095$	$r=0,228$ $p<0,163$
MDRD-4 eGFH	$r=0,130$ $p<0,171$	$r=0,3$ $p<0,75$	$r=-0,277$ $p<0,088$	$r=0,183$ $p<0,265$
Cockcroft-Gault eGFH	$r=-0,189$ $p<0,046$	$r=0,027$ $p<0,778$	$r=-0,435$ $p<0,04$	$r=-0,331$ $p<0,04$
Tc99m-DTPA çift plazma örneklemeli yöntem ile eGFH	$r=0,017$ $p<0,877$	$r=0,118$ $p<0,271$	-	-
Endojen kr.kl. ile GFH	$r=-0,96$ $p<0,316$	$r=0,096$ $p<0,314$	$r=-0,039$ $p<0,813$	$r=0,98$ $p<0,555$

Hastalarda, yaş alt grup analizinde, hem 65 yaş altı hem 65 yaş üstü grubunda serum NGAL ile serum sistatin-C düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi ($r=0,377$ $p<0,000^*$, $r=0,306$ $p<0,009$)(Tablo 4.15).

Albuminüri derecelerine göre alt grup analizinde, GFH ölçümünde kullanılan testler birbiri ile karşılaştırıldığında; normoalbuminürik ve mikroalbuminürik gruplar ile hasta ve kontrol gruplarında en yüksek korelasyon

katsayılarının MDRD-4 formülü ile belirlenen eGFH testiyle elde edildiği gözlemlendi. (Serum ve idrar NGAL sensitivite ve spesifite testleri için altın standart test olarak MDRD-4 kabul edildi)(Tablo 4.16).

Tablo 4.15: Yaş alt grup incelemesinde Serum Sistatin-C ve diğer yöntemler arasında korelasyon.

Serum Sistatin-C	65 yaş altı		65 yaş üstü	
MDRD-7 eGFH	r=0,163	p<0,081	r=0,027	p<0,82
MDRD-4 eGFH	r=0,187	p<0,046	r=0,072	p<0,55
Cockcroft-Gault eGFH	r=0,210	p<0,024	r=0,003	p<0,98
Serum NGAL	r=0,377	p<0,0001	r=0,306	p<0,009
Tc99m-DTPA çift plazma örneklemeli yöntem ile eGFH	r=0,117	p<0,271	r=-0,058	p<0,667
Endojen kr.kl. ile GFH	r=0,055	p<0,559	r=0,011	p<0,928

GFH ölçümünde kullanılan testlerin alt grup analizinde kreatinin klirensi 120 ml/dk dan büyük olanlar birbiri ile karşılaştırıldığında en yüksek korelasyon, hem hasta, hem de kontrol grubunda MDRD-4 formülünde tespit edildi (Tablo 4.17).

Kreatinin klirensi 90-119,9 ml/dk arasında olanlarda en yüksek korelasyon katsayısı, hem hasta, hem de kontrol grubunda MDRD-4 formülünde tespit edildi (Tablo4.18).

Tablo 4.16: Albuminüri derecelerine göre alt grup analizinde GFH ölçümünde kullanılan testlerin birbiri ile korelasyonu.

			Cockcroft-Gault	MDRD-4	MDRD-7	Kreatinin Kl.	Tc99m-DTPA
Hasta	Normoalbuminürik grup	Cockcroft -Gault	*	r=0,878, p<0,0001	r=0,846, p<0,0001	r=0,468, p<0,0001	r=0,425 p<0,0001
		MDRD-4	r=0,878, p<0,0001	*	r=0,984, p<0,0001	r=0,450, p<0,0001	r=0,428, p<0,0001
		MDRD-7	r=0,846, p<0,0001	r=0,984, p<0,0001	*	r=0,479, p<0,0001	r=0,398, p<0,0001
		Kreatinin Kl.	r=0,468, p<0,0001	r=0,450, p<0,0001	r=0,479, p<0,0001	*	r=0,360, p<0,0001
		Tc99m-DTPA	r=0,425 p<0,0001	r=0,428, p<0,0001	r=0,398, p<0,0001	r=0,360, p<0,0001	*
Kontrol	Normoalbuminürik grup	Cockcroft -Gault	*	r=0,944, p<0,0001	r=0,938, p<0,0001	r=0,439, p<0,004	-
		MDRD-4	r=0,944 p<0,0001	*	r=0,992, p<0,0001	r=0,356, p<0,001	-
		MDRD-7	r=0,938, p<0,0001	r=0,992, p<0,0001	*	r=0,348, p<0,003	-
		Kreatinin Kl.	r=0,439, p<0,004	r=0,356, p<0,001	r=0,348, p<0,003	*	-
		Tc99m-DTPA	-	-	-	-	*
			Cockcroft-Gault	MDRD-4	MDRD-7	Kreatinin Kl.	Tc99m-DTPA
Hasta	Miroalbuminürik grup	Cockcroft -Gault	*	r=0,956, p<0,0001	r=0,950, p<0,0001	r=0,483, p<0,0001	r=0,610 p<0,0001
		MDRD-4	r=0,956, p<0,0001	*	r=0,993, p<0,0001	r=0,507, p<0,0001	r=0,349, p<0,037
		MDRD-7	r=0,950, p<0,0001	r=0,993, p<0,0001	*	r=0,492 p<0,0001	r=0,323, p<0,055
		Kreatinin Kl.	r=0,483, p<0,0001	r=0,507, p<0,0001	r=0,492 p<0,0001	*	r=0,457, p<0,0001
		Tc99m-DTPA	r=0,610 p<0,0001	r=0,349, p<0,037	r=0,323, p<0,055	r=0,457, p<0,0001	*
Kontrol	Miroalbuminürik grup	Cockcroft -Gault	**	**	**	**	**
		MDRD-4	**	**	**	**	**
		MDRD-7	**	**	**	**	**
		Kreatinin Kl.	**	**	**	**	**
		Tc99m-DTPA	**	***	**	**	**

**Mikroalbuminürik kontrol grubunda dört hasta olduğu için korelasyon analizi yapılmadı.

Tablo 4.17: Endojen kreatininklirensinin 120ml/dk dan yüksek olduğu alt grup analizinde GFH ölçümünde kullanılan testlerin birbiri ile korelasyonu.

Endojen Kr.Kl.>120 ml/dk		Cockcroft- Gault	MDRD-4	MDRD-7	Kreatinin Kl.	Tc99m- DTPA
Hasta	Cockcroft - Gault	*	r=-0,683, p<0,0001	r=-0,594, p<0,0001	r=0,999, p<0,0001	r=-0,552 p<0,004
	MDRD-4	r=-0,683, p<0,0001	*	r=0,932, p<0,0001	r=0,61, p<0,072	r=0,453, p<0,023
	MDRD-7	r=-0,594, p<0,0001	r=0,932, p<0,0001	*	r=-0,02, p<0,996	r=0,267, p<0,196
	Kreatinin Kl.	r=0,999, p<0,0001	r=0,61, p<0,072	r=-0,02, p<0,996	*	r=0,416, p<0,039
	Tc99m- DTPA	r=-0,552 p<0,004	r=0,453, p<0,023	r=0,267, p<0,196	r=0,416, p<0,039	*
Kontrol	Cockcroft - Gault	*	r=-0,436, p<0,033	r=-0,414 p<0,044	r=0,305, p<0,147	-
	MDRD-4	r=-0,436, p<0,033	*	r=0,937, p<0,0001	r=0,168, p<0,043	-
	MDRD-7	r=-0,414 p<0,044	r=0,937, p<0,0001	*	r=0,101, p<0,638	-
	Kreatinin Kl.	r=0,305, p<0,147	r=0,168, p<0,043	r=0,101, p<0,638	*	-
	Tc99m- DTPA	-	-	-	-	*

Tablo 4.18: Endojen kreatininklirensinin 90-119,9ml/dk aralığında olduğu alt grup analizinde GFH ölçümünde kullanılan testlerin birbiri ile korelasyonu

Endojen Kr.Kl.90- 119 ml/dk		Cockcroft - Gault	MDRD-4	MDRD-7	Kreatinin Kl.	Tc99m- DTPA
Hasta	Cockcroft - Gault	*	r=-0,828, p<0,0001	r=-0,784, p<0,0001	r=0,424, p<0,0001	r=0,166 p<0,191
	MDRD-4	r=-0,828, p<0,0001	*	r=0,978, p<0,0001	r=0,311, p<0,006	r=0,292, p<0,020
	MDRD-7	r=-0,784, p<0,0001	r=0,978, p<0,0001	*	r=0,324, p<0,004	r=0,289, p<0,196
	Kreatinin Kl.	r=0,424, p<0,0001	r=0,311 p<0,006	r=0,324, p<0,004	*	r=0,331, p<0,008
	Tc99m- DTPA	r=0,166 p<0,191	r=0,292, p<0,019	r=0,289, p<0,196	r=0,331, p<0,008	*
Kontrol	Cockcroft - Gault	*	r=0,718, p<0,003	r=0,711 p<0,003	r=0,367, p<0,179	-
	MDRD-4	r=0,718, p<0,003	*	r=0,957, p<0,0001	r=0,394, p<0,147	-
	MDRD-7	r=0,711 p<0,003	r=0,957, p<0,0001	*	r=0,275, p<0,320	-
	Kreatinin Kl.	r=0,367, p<0,179	r=0,394, p<0,147	r=0,275, p<0,320	*	-
	Tc99m- DTPA	-	-	-	-	*

GFH ölçümünde kullanılan testlerin alt grup analizinde kreatinin klirensi 60-89,9 ml/dk olanlar birbiri ile karşılaştırıldığında en yüksek korelasyon katsayısının, hasta grubunda MDRD-4 formülü ile elde edilen eGFH'de olduğu tespit edildi(Tablo4.19). Kontrol grubunda hasta sayısı yetersiz olduğu için korelasyon bakılmadı. Kreatinin klirensinin 45-59,9 ml/dk aralığında ve 30-44,9 ml/dk aralığında yetersiz hasta sayısı nedeni ile korelasyon analizi yapılmadı.

Tablo 4.19: Endojen kreatininklirensinin 60-89,9 ml/dk aralığında olduğu alt grup analizinde GFH ölçümünde kullanılan testlerin birbiri ile korelasyonu.

Endojen Kr.Kl.60- 89,9 ml/dk		Cockcroft - Gault	MDRD-4	MDRD-7	Kreatinin Kl.	Tc99m- DTPA
Hasta	Cockcroft - Gault	*	r=-0,836, p<0,0001	r=-0,865, p<0,0001	r=0,269, p<0,032	r=0,325 p<0,017
	MDRD-4	r=0,836, p<0,0001	*	r=0,981, p<0,0001	r=0,315, p<0,011	r=0,280, p<0,042
	MDRD-7	r=0,865, p<0,0001	r=0,981, p<0,0001	*	r=0,300, p<0,016	r=0,289, p<0,039
	Kreatinin Kl.	r=0,269, p<0,032	r=0,315, p<0,011	r=0,300, p<0,016	*	r=0,312, p<0,023
	Tc99m- DTPA	r=0,325 p<0,017	r=0,280, p<0,042	r=0,289, p<0,039	r=0,312, p<0,023	*
Kontrol	Cockcroft - Gault	*	**	**	**	-
	MDRD-4		*	**	**	-
	MDRD-7	**	**	*	**	-
	Kreatinin Kl.	**	**	**	*	-
	Tc99m- DTPA	-	-	-	-	*

**Hasta sayısı üç olduğu için korelasyon analizi yapılamadı

Hasta grubunda alt grup analizlerine göre, GFH'yi temsil edecek en uygun yöntemin MDRD-4 olduğu sonucuna varıldı. Hastalar MDRD-4 ile ölçülen eGFH'ye göre dört alt gruba ayrıldılar ve idrar/serum NGAL düzeyleri ile eGFH yöntemleri arasında korelasyon analizi yapıldı(Tablo 4.20). İdrar NGAL ile MDRD-4-eGFH arasında tüm alt gruplarda anlamlı negatif korelasyon olduğu saptandı. Serum NGAL ile GFH ölçüm yöntemleri arasında düzenlilik ve süreklilik gösteren bir korelasyon ilişkisi bulunamadı.

Tablo 4.20: MDRD-4'e göre alt grup analizinde GFH ölçümünde kullanılan testler ile serum ve idrar NGAL korelasyonu

MDRD-4 >120 ml/dk	MDRD-4	Kreatinin Kl.	Tc99m-DTPA
İdrar NGAL	r=-0,382 p<0,018	r=0,013 p<0,992	r=-0,176 p<0,041
Serum NGAL	r=-0,208 p<0,792	r=-1,000 p<0,0001	r=-1,000 p<0,0001
MDRD-4 90-119 ml/dk	MDRD-4	Kreatinin Kl.	Tc99m-DTPA
İdrar NGAL	r=-0,109 p<0,038	r=0,225 p<326	r=0,276 p<472
Serum NGAL	r=-0,090 p<0,699	r=-0,08 p<0,979	r=-0,133 p<0,432
MDRD-4 60-89 ml/dk	MDRD-4	Kreatinin Kl.	Tc99m-DTPA
İdrar NGAL	r=-0,148 p<0,023	r=-0,033 p<0,754	r=-0,004 p<0,934
Serum NGAL	r=-0,113 p<0,285	r=-0,218 p<0,036	r=-0,482 p<0,0001
MDRD-4 45-60 ml/dk	MDRD-4	Kreatinin Kl.	Tc99m-DTPA
İdrar NGAL	r=-0,226 p<0,014	r=-0,032 p<0,826	r=-0,379 p<0,017
Serum NGAL	r=-0,380 p<0,007	r=-0,09 p<0,952	r=-0,007 p<0,968

MDRD-4, Endojen kreatinin klirensi, DTPA ile GFH ölçüm yöntemlerinin altın standart kabul edildiği varsayımına göre, çeşitli GFH değerlerinde NGAL sensitivite, spesifite ve prediktivite sonuçları Tablo 4.21'deki gibiydi.

Tablo 4.21: Çeşitli GFH ölçüm düzeylerine göre idrar-serum NGAL spesifite ve sensitivite değerleri.

İdrar NGAL		Sensitivite %	Spesifite %	Pozitif prediktif değer %	Negatif prediktif değer %
MDRD-4	GFH>120	38	87,5	75,2	58,5
	GFH>90	84,9	40,8	58,9	72,9
	GFH>60	88,4	25,7	53,1	68,9
	GFH>45	94,7	19,1	53,9	78,2
Endojen Kreatinin Klirensi	GFH>120	85,6	40	51,3	73,5
	GFH>90	90,7	27,8	55,6	74,9
	GFH>60	77	42	57	64
	GFH>45	100	55	68,7	100
DTPA	GFH>120	93,3	15,5	52,4	70
	GFH>90	90	13,2	51	56,8
	GFH>60	66,6	57,9	61,2	64,4
	GFH>45	*	*	*	*
Serum NGAL		Sensitivite %	Spesifite %	Pozitif prediktif değer %	Negatif prediktif değer %
MDRD-4	GFH>120	80,4	62,5	68,1	76,1
	GFH>90	87,2	51	64	79,9
	GFH>60	79,7	47,1	60,1	69,8
	GFH>45	84,2	58,8	67,1	78,8
Endojen Kreatinin Klirensi	GFH>120	83,8	43,3	59,6	72,7
	GFH>90	94,7	25,8	56	82
	GFH>60	55	26	42	36
	GFH>45	100	28	78,4	100
DTPA	GFH>120	13	96	76,4	52,4
	GFH>90	8	97	72	51,3
	GFH>60	33,3	80	62,4	54,5
	GFH>45	*	*	*	*

*DTPA ile 45 ml/dk altında GFH ölçüm sonucu yok.

MDRD-4 ile GFH ölçümü altın standart kabul edildiğinde idrar NGAL 60-89,9 ml/dk aralığında %95,4 sensitivite %55 spesifite gösterdi, serum NGAL ise 45-59,9 ml/dk aralığında %99,4 sensitivite %64 spesifite gösterdi (Tablo 4.22).

Tablo 4.22: Çeşitli GFH ölçüm aralıklarında, idrar-serum NGAL spesifite ve sensitivite değerleri.

İdrar NGAL		Sensitivite %	Spesifite %	Pozitif prediktif değer %	Negatif prediktif değer %
MDRD-4	GFH 90-120	84,4	43,9	64,6	73,7
	GFH 60-89,9	95,4	55	67	92
	GFH 45-59,9	34	82	65	55,4
	GFH 30-44,9	67,4	52,7	55,7	59,1
Serum NGAL		Sensitivite %	Spesifite %	Pozitif prediktif değer %	Negatif prediktif değer %
MDRD-4	GFH 90-120	85,5	48,7	62,5	77
	GFH 60-89,9	29,6	33,7	46,7	55
	GFH 45-59,9	99,4	64	73,1	99
	GFH 30-44,9	11	84	40,7	48,5

MDRD-4 ile GFH ölçümü altın standart kabul edildiğinde, albuminüri alt grup analizine göre mikroalbuminürik grupta GFH düştükçe idrar NGAL sensitivitesi artarken, serum NGAL sensitivitesi azalmaktadır(Tablo 4.23).

Tablo 4.23: Altın standart test MDRD-4 kabul edildiğinde albuminüri derecelerine göre alt grup analizinde idrar-serum NGAL spesifite ve sensitivite değerleri.

İdrar NGAL			Sensitivite %	Spesifite %	Pozitif prediktif değer %	Negatif prediktif değer %
MDRD-4	Normoalbuminürik grup	GFH>120	99	6	51,4	85,7
		GFH>90	86,5	48,5	62,8	78,2
		GFH>60	83,3	42,8	59,2	71,9
		GFH>45	87,8	26,6	54,4	68,5
	Mikroalbuminürik grup	GFH>120	64,2	97	88	72,6
		GFH>90	65,7	60	61,4	63,6
		GFH>60	80	35	55,1	63,6
		GFH>45	90,9	28,1	55,8	75,5
Serum NGAL			Sensitivite %	Spesifite %	Pozitif prediktif değer %	Negatif prediktif değer %
MDRD-4	Normoalbuminürik grup	GFH >120	99	16	54	94,2
		GFH>90	83,3	57,1	66	68,1
		GFH>60	87,8	26,6	54,1	68,5
		GFH>45	73,1	53,2	60,9	66,4
	Mikroalbuminürik grup	GFH>120	88	22	53	64,7
		GFH>90	81,5	60	67	76,4
		GFH>60	66	98	97	74
		GFH>45	45,4	90,6	82,8	62,3

Albuminüri altın standart kabul edilip mikroalbuminüri sınırı cut-off noktası olarak alındığında MDRD-4 %25 sensitivite %98 spesifite, idrar NGAL % 23 sensitivite %90,5 spesifite, serum NGAL %94 sensitivite % 21 spesifite sergilemiştir(Tablo 4.24).

Tablo 4.24: Mikroalbuminüri sınırı cut-off noktası olarak alındığında MDRD-4, idrar ve serum NGAL duyarlılık, seçicilik ve prediktivite sonuçları.

Albuminüri 30+ <30	Sensitivite %	Spesifite %	Pozitif prediktif değer %	Negatif prediktif değer %
İdrar NGAL 2,2 ng/ml	23	90,5	70	54
Serum NGAL 1,56 mg/L	94	21	54	77
MDRD-4 118 ml/dk/1,73m2	25	98	92	56,6

İdrar NGAL düzeyleri kontrol ve hasta grubunda GFH düşüşüyle ters orantılı olarak artış göstermiştir(Tablo 4.25)

Tablo 4.25: GFH değerlerine göre idrar NGAL ortalamaları.

MDRD-4		GFH >120	GFH 90-120	GFH 60-89,9	GFH 45-59,9
Hasta	İdrar NGAL ortalaması ng/ml	1,56	2,61	8,79	14,2
Kontrol	İdrar NGAL ortalaması ng/ml	0,38	0,42	0,53	-

5-TARTIŞMA

Diyabetik nefropati tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliğine yol açan faktörler arasında ilk sırada yer almaktadır. Türk Nefroloji Derneği (TND) Ulusal Kayıt Sistemine göre 1991 yılında hemodiyalize giren hastaların %4.7'si diyabete bağlı böbrek yetmezliği iken bu oran 2009'da % 35'e çıkmıştır (38).

Böbrek yetmezliğinin önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu ve erken teşhis ile diyabetik nefropati gelişiminin veya ilerlemesini yavaşlatılabileceği bilinmektedir (40, 44, 47). Normalde ölçtüğümüz GFH maksimal ulaşılabilir oranın altında bir düzeydir. Maksimal ulaşılabilir GFH ve normal GFH arasındaki değer renal rezerv olarak tanımlanır. Başka bir tanımlama yapılacak olursa; böbreğin çeşitli uyaranlar sonucunda GFH'nı arttırma kapasitesi olarak tanımlanabilir. İlerleyici renal hastalıklarda GFH renal rezerv tükenmeden anlamlı bir değişiklik göstermez (En az % 50 kayıp olması gerekir). GFH için kullanılan güncel yöntemler temelde renal rezervi değerlendirmez ve henüz renal rezervi değerlendirecek ideal bir belirteç bulunmamıştır.

Diyabetik nefropatinin kesin tanısı biyopsi ile konulabilmektedir. Ancak klinik pratikte bu pek yapılmamaktadır. Daha çok mikroalbuminüri, serum kreatinin düzeyi, kreatinin klirensi ve çeşitli GFH ölçüm formülleri kullanılmaktadır (47).

Diyabetik bir hastada serum kreatininde yükselme veya serum kreatinini normal olsa bile kreatinin klirensinde düşme; kronik böbrek yetmezliğine gidiş olarak değerlendirilmektedir. Ancak, serum kreatinin ve klirensinin GFH'nin iyi bir göstergesi olduğunu söylemek zordur. Kreatininin böbrek dışı faktörlerden (kas kitlesi, rabdomyoliz, fazla et yenmesi, ağır egzersiz vb) etkilenmesi ve tubuler sekresyona uğraması, bu iki test için olumsuz faktörlerdir (51, 53). Serum kreatinin seviyesinin yükselmesi, renal rezerv kaybı sonrası ortaya çıktığı için renal rezervi değerlendiremez (GFH 50 ml/dk/1,73m²'nin altına düşmedikçe

serum kreatinin konsantrasyonu değişmez) (53). Hastaların eksik idrar toplaması ve kreatinin tayininde kullanılan yöntemlerdeki bazı analitik sorunlar kreatinin klirens testinin hassasiyetini ve tekrarlanabilirliğini önemli ölçüde azaltabilmektedir (53).

Diyabetik nefropati modeli 1980'lerde diyabette progresif böbrek hastalığı sürecinin erken bir belirteci olarak kabul edilen mikroalbuminüri bulgusu temel alınarak geliştirilmiştir. Diyabetik nefropati tanısı 3 ile 6 aylık bir zaman diliminde en az 2 idrar tahlilinde >300 mg/gün veya >200 μ g /dk albuminüri saptanması veya spot idrarda >300 μ g/mg albumin/kreatinin oranı saptanması ile konur (47). Ancak albumin atılım hızının çeşitli faktörlerden (ayakta durma, egzersiz, diürez artışı, proteinli beslenme, ACE-İ ve NSAİ ilaç, sirkadiyen ritim, üriner infeksiyonlar, kalp yetmezliği, ateş vb..) etkilenmesi, yaşlı ve çocuk hastaların idrar biriktirme güçlüğü, testin duyarlılığını etkileyen faktörlerdir (47).

Altın standart GFH ölçüm yöntemi olan inulin klirensi zaman alıcı, pratik olmayan, test süresince hastadan 10-12 kez kan örneği almayı gerektiren bir yöntem olup sadece araştırma amacıyla kullanılmaktadır (1, 2).

Eksojen olarak tek bir enjeksiyon ile verilen radyonükleer maddeler (dietilen triamin penta-asetik asit, etilen triamin tetra-asetik asit, iyotalamat) ile yapılan GFH ölçümleri de yapılan merkezlerin sınırlı sayıda olması, işlemin uzun sürmesi, radyofarmasotiğin her zaman temin edilememesi nedeni ile genellikle araştırma amaçlı kullanılmaktadır (3, 4).

Nefropati tanısı ve GFH ölçümü için yeni bir belirteç olarak sunulan Sistatin-C sabit üretim hızına sahiptir, inflamatuvar, immünolojik ve neoplastik bozukluklardan etkilenmez, diurnal ritmi yoktur, düşük molekül ağırlığı ve bazik pH'sından (yaklaşık 9.0) dolayı glomerüllerden kolayca filtre olur, proksimal tubuluslardan tamamına yakını geri emilerek katabolize edilir. Sistatin-C serum düzeyleri yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik göstermez. Bu nedenle böbrek işlev bozukluğunun başlangıç döneminde, ilerleyici diyabetik nefropatinin altında yatan sürecin erken bir belirteci olarak renal rezervin tespitinde mikroalbuminüriden daha anlamlı olduğu iddia edilmiştir (105, 106). Altın

standart kabul edilen ekzojen maddelerle (51Cr-EDTA, 99mTc-DTPA, iyohekzol, inülin vb..) yapılan çalışmalarda da Sistatin-C ile GFH arasında yüksek korelesyon saptanmıştır, bu nedenlerle GFH için yeni bir belirteç olarak kullanılması söz konusudur (60-63, 65).

NGAL, lipokalin süper ailesinin 21 kD ağırlığında bir üyesidir. İlk olarak kültür ortamında E.Coli bakterisini çevreleyen nötrofillerin granüllerinde gösterilmiştir. NGAL ayrıca tubuler hasar durumunda, bakteriyel etkisinden bağımsız olarak, 100-1000 kat düzeyinde artış göstermekte ve bu yönüyle akut böbrek yetmezliğinin erken belirteci olarak kullanılmaktadır. NGAL'in hücre proliferasyonu, apoptoz, diferansiyasyon üzerindeki bilinen etkileri diyabet gibi böbrek dokusunda inflamasyon ve morfolojik değişikliklerin sürekli devam ettiği, kronik böbrek hastalıklarında renal fonksiyon belirteci olarak kullanılabilmesini sağlamıştır(66, 68, 70, 72-81, 83, 93-97).

NGAL'in akut böbrek hasarında kullanımı ile ilgili çalışmalar iki alanda yoğunlaşmaktadır: NGAL'in akut böbrek hasarında erken akut böbrek hasarı belirteci olarak kullanımı ve kısa vadede gelişen dinamik GFH değişiklikleri ile ilişkisi(GFH tahmininde kullanımı).

Major kardiyak cerrahi esnasında renal iskemi(68, 70), kontrast ajanlara bağlı nefropati (72, 81), AMI esnasında ve sonrası renal iskemi(86), septik şoka bağlı renal iskemi(85) modellerinde NGAL artışları, akut böbrek hasarı ve dinamik GFH değişimleri ile ilişkilendirilmiştir.

NGAL'in kronik böbrek hasarında kullanımı ile ilgili çalışmalar incelendiğinde anlık veya prospektif (çeşitli zaman dilimlerinde) olarak ölçülen GFH ile anlık ve prospektif NGAL düzeyleri ilişkilendirilmiştir. Kronik böbrek hasarı ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde renal rezerv kaybı döneminin gösterilmesi ile ilgili değinme yoktur (83, 88, 90, 93-97).

Çalışmamızda serum ve idrar NGAL düzeyi değişikliklerinin, diyabetik hastaların renal rezervini ve hasarı ne ölçüde yansıttığını araştırmayı amaçladık.

Nishida ve arkadaşlarının eGFH<90ml/dk olan steroide dirençli veya duyarlı nefrotik sendromlu, tubuler disfonksiyonu olan, glomerulonefritli çocuk

populasyon ile yaptığı çalışmada, hastaların serum ve idrar NGAL seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. GFH değerleri düştükçe serum ve idrar NGAL seviyelerinin arttığı ve hastaların proteinüri derecesi ile idrar NGAL düzeyinin pozitif korelasyon gösterdiği tespit etmiştir. İdrar NGAL düzeyindeki artışın, serum NGAL düzeyindeki artıştan daha anlamlı olduğu belirtilmiştir(83). Üriner NGAL 'in daha iyi bir KBH belirteci olduğu sonucuna varılmıştır(83). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda idrar NGAL düzeyi ile çeşitli yöntemler ile ölçülmüş eGFH(MDRD7($r=-0,19$, $p<0,01$), MDRD4($r=-0,21$, $p<0,0036$), Cockcroft-Gault($r=-0,19$, $p<0,01$), çift örneklemeli Tc99m-DTPA($r=-0,17$, $p<0,04$)) sonuçları arasında negatif korelasyon saptanmıştır(Tablo 4.9). Ek olarak Nishida ve ark.'nın sonuçlarına benzer olarak albuminüri düzeyi, normoalbuminürik idrar NGAL düzeyi($r=0,254$, $p<0,027$) ile; mikroalbuminürik hastaların serum($r=0,34$, $p<0,018$) ve idrar($r=0,388$, $p<0,009$) NGAL düzeyleri korelasyon gösterdi, idrar NGAL düzeyindeki artış, serum NGAL düzeyindeki artıştan daha fazlaydı.

Przybylowski ve arkadaşları allojenik kalp nakli yapılan çeşitli kronik böbrek yetmezliği evrelerinde 165 hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastalar 65 yaş altı ve üstü olarak 2 gruba ayrılarak, Sistatin-C, MDRD4 ile eGFH, serum NGAL düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılmış, 65 yaş üstü grupta serum NGAL düzeylerinin MDRD-4 ile bakılan eGFH ve Sistatin-C düzeyleri ile korelasyon gösterdiği gözlenmiş ve 65 yaş üstünde böbrek işlev belirteci olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (87). Bizim çalışmamızda hastalar 65 yaş altı ve üstü olarak ikiye ayrıldığında her iki yaş grubunda da serum NGAL düzeyi ile serum Sistatin-C düzeyi arasında korelasyon saptandı (65 yaş altı $r=0,377$ $p<0,000^*$, 65 yaş üstü $r=0,306$ $p<0,009$)(Tablo 4.15)

Szewczyk ve ark. kalp nakilli 71, akciğer nakilli 7 hasta ile yaptıkları çalışmada serum Sistatin-C, serum kreatinin, NGAL düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Serum NGAL düzeyi tüm transplant gruplarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yüksek bulunmuş ancak, serum kreatinin ve Sistatin-C düzeyleri ile korelasyon tespit edilmemiştir(103). Bizim çalışmamızda da serum kreatinin düzeyi ile serum NGAL düzeyleri arasında kontrol ve hasta gruplarında

korelasyon tespit edilmezken ($p>0,05$)(Tablo 4.8) ek olarak idrar NGAL düzeyi ile hasta grubun serum kreatinin düzeyi arasında zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir($r=0,15$, $p<0,04$)(Tablo 4.9).

Bachorzewska ve ark. koroner kalp hastalığı nedeni ile konvansiyonel koroner anjiyografi uygulanan, üre-kreatinin seviyeleri normal, 26 non-diyabetik hasta ile yaptıkları çalışmada; seri serum ve idrar örnekleri alarak, MDRD ve Cockcroft–Gault formülü ile eGFR, serum Sistatin-C, serum ve idrar kreatinin sonuçları ile serum-idrar NGAL düzeyleri arasındaki korelasyonu incelemiştir(104). Anjiyografinin 2.saatinde serum-idrar NGAL seviyesinin artmaya başladığını, 24.saatinde serum ve idrar kreatinin, plazma Sistatin-C değerleri normalken NGAL düzeylerinin arttığını; 48.saatte düşmeye başladığını tespit etmiştir. Koroner anjiyografi yapılan hastalar gibi, hastanede en fazla 48 saat tutulan hastaların sadece üre-kreatinin düzeylerinin kontrolünün kontrast nefropati tanısı için yetersiz olduğunu, NGAL serum ve idrar düzeylerinin riskli hastalarda anjiyografi sonrası erken dönemde bakılması gerektiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamız akut böbrek hasarı olan hastalarda yapılmadığı ve serum kreatinin yüksekliği bir eleme kriteri olduğu için, dinamik GFH değişimi ile NGAL düzeyi arasındaki ilişkinin belirlenmesi hakkında bilgi vermemektedir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda idrar ve serum NGAL düzeyi ile serum üre-kreatinin düzeyi karşılaştırıldığında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$, Tablo 4.8-4.9).

Bolignano ve ark.'nın normoalbuminürik, mikroalbuminürik, makroalbuminürik olarak üçe ayrılmış, 56 tip 2 diyabetes mellituslu hasta ile yaptıkları çalışmada; albuminüri, proteinüri düzeyleri ile eGFH, idrar-serum NGAL düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış, serum NGAL düzeyinin ilginç olarak normoalbuminürik hastalarda arttığı izlenmiştir. Ayrıca hastalığın derecesi ile doğru orantılı olarak, serum NGAL düzeyinde daha belirgin olmak üzere NGAL düzeylerinin arttığı; idrar NGAL düzeylerinin proteinüri, albuminüri ile pozitif, GFH ve serum albumin düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir(100). Bizim çalışmamızda da normoalbuminürik grupta serum ve idrar

NGAL düzeyleri kontrol grubuna göre yaklaşık 3-4 kat yüksek bulunmuştur (Tablo 4.3). Lojistik regresyon analizinde hasta ve kontrol grubu arasındaki serum ve idrar NGAL düzeyi farkı 13-14 kat risk artışı göstermiştir (Tablo 4.11). Albuminüri düzeyi, normoalbuminürik hastaların idrar NGAL düzeyleri ($r=0,254$, $p<0,027$) ile; mikroalbuminürik hastaların serum ($r=0,34$, $p<0,018$) ve idrar ($r=0,388$, $p<0,009$) NGAL düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermiştir (Tablo 4.12). 24 saatlik idrar protein düzeyi ile serum ($p<0,56$) ve idrar ($p<0,15$) NGAL düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir (Tablo 4.10).

Malyszko ve arkadaşlarının evre 2-4 KBH olan 92 non-diyabetik hasta ile yaptıkları çalışmada, idrar-serum NGAL düzeyleri ile, serum kreatinin, MDRD ile eGFH, serum Sistatin-C, hemoglobin, hematokrit, lökosit değerleri arasındaki korelasyon incelenmiştir (97). İdrar NGAL seviyeleri hemoglobin, hematokrit, serum kreatinin, eGFH ile korele bulunmuştur. Çalışmanın sağlıklı gönüllülerde yapılan alt grup analizinde serum NGAL düzeyleri yaş, serum kreatinin, serum Sistatin-C düzeyleri, lökosit sayısı ile pozitif, eGFH ile negatif korelasyon göstermiştir (97). Bizim çalışmamızda da idrar NGAL düzeyleri hasta grubunda hemoglobin ($r=0,2$, $p<0,01$), hematokrit ($r=0,21$, $p<0,0001^*$), serum kreatinin ($r=0,15$, $p<0,04$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 4.9).

Stine Elkjaer ve arkadaşlarının çeşitli diyabetik nefropati evrelerinde 78 tip 1 diyabetli hasta ile yaptıkları 4 yıllık prospektif çalışmada, üriner NGAL düzeyleri ve Cr51 ile ölçülmüş GFH düzeyleri, belli aralıklarla karşılaştırılmıştır. GFH ile idrar NGAL düzeyi arasında korelasyon olmadığı tespit edilmiştir (95). Bizim çalışmamız tasarımı itibarıyla prospektif olmaması nedeniyle KBH takibinde kullanımı ile sınırlı bilgi vermekle beraber anlık GFH ölçümleri açısından bakıldığında nükleer tıp yöntemleri ile karşılaştırıldığında, Stine Elkjaer ve arkadaşlarının Cr51 ile yaptıkları ölçümlerin aksine çift plazma örneklemeli Tc99m-DTPA ile yapılan ölçümler ile idrar NGAL düzeyi arasında zayıf negatif korelasyon bulunmuştur ($r=-0,17$, $p<0,04$) (Tablo 4.9).

Bolignano ve arkadaşlarının çeşitli nedenlere bağlı KBH (glomerulonefrit, polikistik hastalık, hafif proteinüri) olan 69 hasta ile yaptıkları çalışmada, idrar ve serum NGAL düzeyleri ile serum kreatinin düzeyi, eGFH(CG), eGFH(MDRD4) ile tahmini GFH arasındaki ilişki incelenmiştir(93). Serum NGAL düzeyleri ile serum kreatinin ($r = 0.345$, $p < 0,001$), Cockcroft-Gault($r = -0,739$, $p < 0,0001$) ve MDRD4 ($r = -0,732$, $p < 0,0001$) ile tahmini GFH arasında, idrar NGAL düzeyleri ile serum kreatinin($r = 0,499$, $p < 0,005$) düzeyi, Cockcroft-Gault ($r = -0.771$, $p < 0,0001$) ve MDRD4 ($r = -0.769$, $p < 0,0001$) ile tahmini GFH arasında korelasyon bulunmuştur. NGAL serum düzeyi kontrol grubunda ortalama 26.2 ng/ml (9.2–46.6), hasta grubunda 409.9 ng/ml (52,6–1215,4), NGAL idrar düzeyi kontrol grubunda ortalama 7,5 ng/ml (3,3–12,9), hasta grubunda 195 ng/ml (73,9–963,1) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da idrar NGAL kontrol grubunda ortalama 0,45 ng/ml hasta grubunda 5,02 ng/ml, serum NGAL kontrol grubunda ortalama 0,65 ng/ml, hasta grubunda 3,69 ng/ml olarak ölçüldü. Kontrol ve hasta grupları arasındaki fark, GFH ile korele edildiğinde sadece idrar NGAL kolunda MDRD4($r = -0,21$, $p < 0,0036$), MDRD7($r = -0,19$, $p < 0,01$), Cockcroft-Gault ($r = -0,19$, $p < 0,003$) ile korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 4.9). NGAL düzeylerinin, Bolignano ve arkadaşlarının çalışmalarında bulunduğu değerlerden daha düşük bulunması bizim çalışmamızın böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmemiş hastalarda yapılmasına bağlanmıştır. Hasta grubunda GFH alt gruplarına göre NGAL ortalamaları incelendiğinde ise Bolignano ve arkadaşlarının çalışmalarında bulunduğu sonuçlara benzer olarak, GFH>120 ml/dk olan hastalar ve GFH 45-89 ml/dk arasında olan hastaların idrar NGAL düzeyleri arasında yaklaşık 10 kat fark bulunmuştur(Tablo4.25).

Mark Mitsnefes ve arkadaşlarının pediatrik yaş grubunda, evre 2-4 arasında KBH olan 46 hastalık bir çalışmada, serum NGAL düzeyleri iyoversol klirensi ile elde edilen eGFH, serum Sistatin-C düzeyleri, Schwartz formülü ile elde edilen eGFH ölçümleri ile karşılaştırılmıştır. Serum Sistatin-C ve serum NGAL düzeylerinin korelasyon gösterdiği belirtilmiştir($r = 0.74$, $p < 0.0001$). Serum NGAL ve Sistatin-C düzeyleri Schwartz formülü ile ölçülen eGFH ve iyoversol ile

ölçülen GFH ile karşılaştırıldığında her ikisi de korelasyon göstermiştir(Sistatin-C $r=0.62$, $p<0,00001^*$, NGAL $r=0.71$, $p<0,00001^*$)(94). Bizim çalışmamızda da serum NGAL ve Sistatin-C düzeyleri korelasyon göstermiştir($r=0,35$, $p<0,001^*$) (Tablo 4.8). Ancak, çeşitli yöntemlerle (MDRD7, MDRD4, Cockcroft-Gault, çift plazma örneklemeli DTPA, endojen kreatinin klirensi) ölçülen GFH ile serum NGAL düzeyleri karşılaştırıldığında, Mark Mitsnefes ve arkadaşlarının bulgularının aksine korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.8). Ancak serum NGAL düzeyi hasta ve kontrol grubu olarak ayrılmadan korelasyon analizi yapıldığında MDRD-7($r=0,289$, $p<0,002$), MDRD-4($r=-0,256$, $p<0,000^*$), Cockcroft-Gault($r=-0,324$, $p<0,001$), çift plazma örneklemeli DTPA($r=-0,106$, $p<0,02$), endojen kreatinin klirensi($r=-0,196$, $p<0,003$) parametreleri ile negatif korelasyon izlendi(Tablo4.6).

Bolignano ve arkadaşlarının makroproteinürik, membranöz ve membranoproliferatif nefropatiye bağlı kronik böbrek hastalığı olan 33 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, proteinüri derecesi ile idrar NGAL seviyeleri karşılaştırılmıştır. Proteinüri derecesi ile idrar NGAL seviyeleri arasında korelasyon bulunmuştur($r =0.294$, $p<0,01$). Makroproteinürisi olan grubun idrar NGAL ortalamaları 378.28 ± 111.13 ng/ml iken, bu oran kontrol grubunda 7.38 ± 3.26 ng/ml olarak bulunmuştur(82). Çalışmamızda makroproteinürik hasta sayısı toplam iki olduğu için istatistiksel çalışma yapılmadı, ancak makroproteinürik iki hastanın idrar NGAL ortalaması kontrol grubu idrar NGAL ortalamasından yaklaşık 11 kat yüksekti.

Bolignano ve ark.'nın evre 2-4 KBH olan, stabil renal fonksiyonlu, immünosupresif tedavi almayan, 96 hasta (25 glomerulonefrit, 19 diyabetik nefropati, 25 otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, 21 çeşitli böbrek hastalığı, 6 tanı konulamamış böbrek hastalığı) ile yaptıkları çalışmada, "bazal kreatinin düzeyinde 2 kat artış veya son dönem böbrek yetmezliği gelişimi" sonlanım noktası seçilmiştir(8). MDRD7-eGFH ölçümleri ile hemoglobin($r=0,24$, $p<0,02$), kan basıncı($r= -0,026$, $p<0,01$), idrar NGAL($r= -0,41$, $p<0,0001$), serum NGAL($r= -0,44$, $p<0,001$) düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmiştir. Serum

ve idrar NGAL düzeylerinin, ROC analizleri ile belirli tepe değerleri alındığında yaş ve eGFH'dan bağımsız olarak SDBH gelişimi tahmininde daha anlamlı olduğu tespit edilmiş ve bu yönüyle renal rezerv döneminin kaybının takibinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da Tc99m-DTPA ile yapılan çift plazma örneklemeli GFH ölçümü MDRD-4, MDRD-7, eGFH(CG), endojen kreatinin klirensi ile karşılaştırıldığında her dört ölçüm yöntemi için istatistiksel olarak korelasyon bulunurken($r>0,5$, $p<0,001$)(Tablo4.13), idrar NGAL düzeyi ile arasında zayıf negatif korelasyon izlendi($r=-0,17$, $p<0,04$)(Tablo4.7, 4.9). Çalışmamızın tasarımı itibariyle prospektif olmaması nedeni ile GFH değerinin zaman içinde değişimi ve NGAL düzeyi değişimi arasında korelasyon analizi yapılamadı ancak çeşitli GFH aralıklarında idrar NGAL ortalamaları incelendiğinde GFH düştükçe idrar NGAL seviyelerinin artması ve tüm GFH aralıklarında MDRD-4 ile negatif korelasyon göstermesi kronik böbrek hastalığının takibinde kullanılabileceğini gösterdi (Tablo 4.20, 4.25). Bir hastalığın doğrulanması gereken durumlarda özgüllüğü yüksek olan testin tarama amacıyla da duyarlılığı yüksek olan testin kullanılması gerekir. Mikroalbuminürik diyabetik hastalarımızda GFH düştükçe idrar NGAL duyarlılığının artması; bu grup hastalarda idrar NGAL düzeylerinin tarama testi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Diyabetik nefropatinin progresyonunu bir yandan albuminürinin derecesi, bir yandan da GFH düşme hızı belirler. Bu nedenle, böbrek hasarı arttıkça, idrar NGAL testinin daha duyarlı bir test haline geldiği ve artan idrar NGAL düzeylerinin diyabetik nefropati tanısındaki yanlış negatiflik olasılığını azalttığı sonucuna varılmıştır. Non-diyabetik, ancak GFH düzeyleri düşük olan kontrol grubunda da idrar NGAL düzeylerinin artmaya eğilimi olduğu; ancak ortalama değerlerinin 1 ng/ml'nin üzerine çıkmadığı saptanmıştır. İdrar NGAL testinin, ileri diyabetik nefropati evrelerinde yüksek duyarlılığa sahip olması, bu hastaların böbrek biyopsisi yapılmadan diyabetik nefropatiye sahip olduklarını orataya koyabilecektir.

Meijer ve ark.'nın otozomal dominant polistik böbrek hastalığı olan 102 hasta ile yaptıkları bir çalışmada idrar NGAL, serum KIM-1, N-AG, idrar beta-2–

mikroglobulin, kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, MCF-1(Monosit Kemotaktik Protein-1), MMIF-1(Makrofaj Migratuar İnhibitör Faktör-1) düzeyleri ile iyotalamat 125 ile ölçülen GFH ve üriner albumin ekskresyon oranı karşılaştırılmıştır. İyotalamat 125 ile ölçülen GFH, idrar NGAL, idrar beta-2-mikroglobulin, kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmiştir (92). Bizim çalışmamızda da radyonüklit yöntem(DTPA) ile idrar NGAL arasında zayıf negatif korelasyon tespit edildi ($r=-0,169$, $p<0,04$)(Tablo 4.7, 4.9)

Normalalbuminürik grupta idrar NGAL düzeyi ile albuminüri düzeyi arasında zayıf korelasyon bulunurken ($p<0,027$), diyabetik nefropatinin en erken belirteçlerinden biri olarak kabul edilen mikroalbuminüride serum ve idrar NGAL düzeyi ile albuminüri düzeyi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulunması($r=0,340$ $p<0,018$, $r=0,388$ $p<0,009$)(Tablo 4.12) ve normoalbuminürik grup serum ve idrar NGAL düzeyinin kontrol grubu serum ve idrar NGAL düzeylerinden yaklaşık 3-4 kat yüksek olması diyabetik nefropati takibinde NGAL'in kullanılabileceğini gösterdi (Tablo 4.5).

GFH ölçümünde kullanılan testler, birbiri ile karşılaştırıldığında en yüksek korelasyon, hem hasta hem de kontrol grubunda MDRD-4 formülünde tespit edildi. MDRD-4 spesifite, sensitivite ölçümleri için altın standart kabul edildi. (Tablo 4.13, 4.16-4.19).

Hasta grubunda idrar ve serum NGAL, MDRD-4'e göre alt grup analizinde ölçülen GFH ile karşılaştırıldığında idrar NGAL MDRD-4 ile tüm gruplarda negatif korelasyon gösterirken, kreatinin klirensi ve DTPA ile korelasyon göstermedi. Serum NGAL GFH 120ml/dk üzerinde DTPA ile kuvvetli negatif korelasyon gösterirken, MDRD-4 ile, GFH 45-60 ml/dk aralığında korelasyon gösterdi. Sonuçlar, idrar NGAL'in tüm gruplarda GFH tahmininde kullanılabileceğini gösterdi(Tablo 4.20). MDRD-4 referans alınarak ROC eğrisi ile yaptığımız değerlendirmede, klirensin tahmini açısından idrar NGAL GFH düştükçe yüksek sensitivite gösterdi, serum NGAL sensitivitesinde GFH değerlerine göre değişim olmadı (Tablo 4.21).

Albuminüri alt grup analizinde normoalbuminürik grupta idrar NGAL sensitivitesi belirgin değişim göstermezken mikroalbuminürik grupta GFH düştükçe sensitivitesi arttı (Tablo 4.23).

6-SONUÇ

Bu tez çalışmasında üre-kreatinin seviyesi normal, diyabetik hastalarda idrar ve serum NGAL seviyesi kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır(Tablo 4.3, 4.5, 4.8, 4.9). Bu yüksekliğin nedenleri arasında yaşlanmaya bağlı remodeling ve diyabete bağlı renal dokuda gelişen inflamasyon ve morfolojik değişiklikler düşünülebilir.

İdrar NGAL düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olması ve normoalbuminürik diyabetik hastalarda da non-diyabetik kontrol grubundan yüksek olarak ölçülmesi henüz renal rezerv döneminde olan diyabetik nefropatili hastalarda erken böbrek hasarı belirtici olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

İdrar NGAL düzeyi MDRD-4, MDRD-7, DTPA ile EGFR ölçümleri ile negatif korelasyon göstermiştir. Çalışma prospektif olarak tasarlanmadığı için kronik böbrek yetmezliğine gidişte NGAL düzeyi değişiminin risk belirtici olarak kullanımı hakkında bilgi sahibi olunamadı ancak çeşitli GFR aralıklarında idrar NGAL ortalamaları incelendiğinde GFR düştükçe idrar NGAL seviyelerinin artması ve tüm GFR aralıklarında MDRD-4 ile negatif korelasyon göstermesi kronik böbrek hastalığının takibinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. MDRD-4 ile eGFR (45ml/dk/1.73) belirlenerek yapılan sensitivite hesaplamalarında idrar NGAL %94 sensitivite, serum NGAL %84 sensitivite gösterdi. Endojen kreatinin klirensi ile eGFR (45ml/dk/1.73) belirlenerek yapılan sensitivite hesaplamalarında idrar NGAL %100 sensitivite, serum NGAL %100 sensitivite gösterdi. İdrar ve serum NGAL'in düşük GFR belirleyebilme gücünün benzer olduğunu bulduk.

Sonuç olarak, diyabetik nefropatili hastalarda MDRD-4, endojen kreatinin klirensi, serum ve idrar NGAL değerlerinden herbiri düşük kreatinin klirensinin tahminini istatistiksel olarak anlamlı biçimde yapar. Serum ve idrar NGAL, MDRD-4, endojen kreatinin klirensi düzeylerinden daha anlamlı bir belirteç değildir, ancak bu bilgiler ve çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerden hareket ederek tüm

diyabetik hastalarda nefropati tanı ve takibinde mikroalbuminüri, serum kreatinin (gerekirse kreatinin klirensi) düzeyine ek olarak serum ve idrar NGAL düzeylerini belirlemenin, serum kreatininini normal, renal disfonksiyonu olmayan hastaların renal rezervi hakkında tamamlayıcı bilgiler vereceği ve bu kapsamda kullanışlı bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

NGAL invivo fonksiyonları halen tam olarak aydınlatılmamış bir moleküldür, renal morfolojik değişiklikler ile ilişkisi bilinmekle beraber, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi vasküler morfolojik değişikliklerin geliştiği hastalıklarda NGAL düzeyi ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Kronik böbrek hastalarında ölçülen yüksekliklerin NGAL 'in tubullerden yaklaşık 100-1000 kat fazla salınıyor olması temeline dayanmasına rağmen kronik böbrek hastalığı ile eşzamanlı bulunan diğer sistemik hastalıkların bu yüksekliğe katkısı bilinmemektedir. Hangi hastalıkta ne düzeyde yükseldiğinin bilinmemesi nedeni ile sabit bir cut-off değeri yoktur.

Bu öncü çalışmaya göre, idrar NGAL düzeyinin diyabetik nefropati tanısında bir tarama testi olarak kullanılması için karar verilmesini destekleyecek daha geniş ölçekli, randomize ve kontrollü çalışmalara gereksinim duyulabileceği sonucuna varılmıştır.

7-KAYNAKLAR

1. Barbour, G.L., Comparison of Inulin, Iothalamate and ^{99m}Tc -DTPA for Measurement of Glomerular Filtration Rate, Journal of Nucl. Med., 17, p317-320, 1976
2. Fleming, J., Comparison of Radionuclide Estimation of GFR using ^{99m}Tc -DTPA and ^{51}Cr -EDTA and Inulin Clearance in Man, Journal of Nucl. Med., 31, p424-429, 1990.
3. Blaurox, M., Report of the radionuclides in Nephrourology Committee on Renal Clearance, Journal of Nucl. Med, 37, p1883-1890, 1996.
4. Rehling, M., Simultaneous Measurement of Renal Clearance of ^{99m}Tc -DTPA, ^{51}Cr -EDTA and Inulin in Man, Clinical Science, 66, p613-619 1984.
5. Laterza, O.F., Price, C.P., Scott, M.G. Cystatin C, An Improved Estimator of Glomerular Filtration Rate ?, Clin. Chem. 48:5, p699-707, 2002.
6. Randers, E., Krue, S., Erlandsen, E.J., Reference interval for serum Cystatin-C in children, Clin. Chem. Lab. Med. 37:(4), p389-395, 1999.
7. Coll, E., Botey, A., Alvarez, L., Serum Cystatin-C as a New Marker for Non-invasive Estimation of Glomerular Filtration Rate and as a Marker for Early Renal Impairment, Am. J. Kidney Dis., 36(1), p205-207, 2001.
8. Bolignano, D., Lacquaniti, A., Coppolino, G., Donato, V., Campo, S., Fazio, M.R., Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and

Progression of Chronic Kidney Disease, Clin. J. Am. Soc. Nephrol 4(2), p337–344, 2009.

9. Mori, K., Nakao, K., Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin as the Real-Time Indicator of Active Kidney Damage, Kidney International, 71, p967–970, 2007.
10. Devarajan, P., Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) ,a New Marker of Kidney Disease, Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl., 241, p89–94, 2008.
11. Bolignano, D., Donato, V., Coppolino, G., Campo, S., Buemi, A., Lacquaniti, A., Buemi, M., Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a Marker of Kidney Damage. Am. J. Kidney Dis., 52(3), p595-605, 2008(Review).
12. Mishra, J., Ma, Q., Prada, A., Mitsnefes, M., Zahedi, K., Yang, J., Barasch, J., Devarajan, P., Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury, J. Am. Soc. Nephrol, 14, p2534-2543, 2003.
13. Sitniewska, E., Jacek, S., Malyszko, S., Dobrzycki, S., Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Correlations with Cystatin-C, Serum Creatinine and eGFR in Patients with Normal Serum Creatinine Undergoing Coronary Angiography. Nephrol Dial. Transplant., 22(1), p295-296, 2002.
14. Nishida, M., Kawakatsu, H., Okumura, Y., Hamaoka, Y., Serum and Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels in Children with Chronic Renal Diseases, Pediatrics International, 52(4), p563–568, 2010.

15. Mitsnefes, M., Kathman, S., Mishra, J., Kartal, J., Khoury, R., Nickolas, L., Barasch, J., Devarajan, P., Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Marker of Renal Function in Children with Chronic Kidney Disease, *Pediatr. Nephrol*, 22(1), p101-108, 2007.

16. Nielsen, E., Hansen, P., Jensen, R., Parving, H., Rossing, P., Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Progression of Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetic Patients in a Four-Year Follow-Up Study, *Nephron. Clin. Pract.*, 118, p130-135, 2011.

17. McPhee, J., Papadakis, M.A., Chapter-9(Diabetes Mellitus and Hypoglycemia), Editor: Tierney, M., *Current Medical Diagnosis & Treatment. International Edition-2009*, New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2009.

18. Savona, C., The history of Diabetes Mellitus in Maltese Island, Malta, University of Malta, p4-10, 2002.

19. History of Diabetes, Canadian Diabetes Association, (<http://www.diabetes.ca/diabetes-and-you/what/history.html>), [2011]

20. Powers, A.C., Diabetes Mellitus Part 14, Section 1, Chapter 323, Powers, A.C., Kasper, L., Fauci, S., Longo, L., Braunwald, E., Hauser, L., Jameson, L., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. McGraw Hill, p2152- 2180, 2005.

21. Alan, C., Nathan, M., Savaria, P., Elizabeth, N., Copeland, P., Turchin, A., An Algorithm for the Care of Type 2 Diabetes Critical Pathways in Cardiology, *Journal of Evidence-Based Medicine*, 8(4), p156-165, 2009.

22. King, H, Aubert, R.E, Herman, W.H., Global Burden of Diabetes Between 1995-2025 Division of Noncommunicable Diseases, World

Health Organization, Geneva, Switzerland, Diabetes Care, 22(4), p650-665, 1999.

23. Wild, S., Roglic, G., Gren, A., Sicree, R., King, H., Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the Year 2000 and Projections for 2030, Diabetes Care, 27(5), p1047–1053, 2004.

24. Diabetes Rates Rise Another 6 Percent in 1999 — January 26, 2001, National Diabetes Surveillance System Registry <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics>

25. Narayan, K., Boyle, J., Thompson, T., Sorensen, S., Williamson, D. Lifetime Risk for Diabetes Mellitus in the United States, Journal of the American Medical Association, 290(14), p1884-1890, 2003.

26. Diabetes Fact Sheet-2011, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Diabetes Translation, <http://www.cdc.gov/diabetes.html>.

27. Satman, İ., TURDEP-II Çalışma Grubu, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması, Sonuçları, www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf

28. Onat, A., Ökçün, B., Dursunoğlu D., Dönmez K., Kahraman, G., Keleş, İ., Sansoy, V., TEKHARF Kohortu 5-Yıllık Takibine Göre Türk Erişkinlerinde Diyabet Prevalansında Değişimler, Ölüm ve Koroner Olaylarla İlişkisi, Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 24(5), s264-268, 1996.

29. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yüğü Maliyet-Etkililik Projesi Hastalık Yüğü Final Raporu, 2004, <http://www.tusak.saglik.gov.tr/pdf/nbd/raporlar/hastalikyukuTR.pdf/>

30. Schranz, D.B, Lenmark, A, Immunology in Diabetes, Diabetes, 51(5), p1346-1355, 2002.
31. Richard, J., Mahler, A., Michael, A., Type 2 Diabetes Mellitus: Update on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 84(4), p1164-1173, 1999.
32. Satman, İ., Yılmaz M.T., Kabalak, T., Konukoğlu, D., Tuncel, E., Bölüm 2, 3, 4, 6, 18. Editör İmamoğlu, Ş., Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı Tedavi İzlem, Kolektif , Deomed Yayıncılık, 3.Baskı, s11-68, s93-110, s395-403, İstanbul-2009.
33. Michels, A., Eisenbarth, G., Immunologic Endocrine Disorders, J. Allergy Clin. Immunol., 125(2), p226-237, 2010.
34. American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care, 31(1), p55-60, 2008.
35. David, M., Nathan, M., John, B., Mayer, D., Ferrannini, E., A Consensus Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, 32(1), p193-203, 2009.
36. IDF Global guideline for type 2 DM, 2005, www.idf.org/webdata/docs/Global_Guideline_Turkish.pdf.
37. Mogensen, E., Preventing End-Stage Renal Disease, Diabet. Med., 15(4), p51-56, 1998.

38. Süleymanlar, G., Seyahi, N., Altıparmak, M.R., Serdengeçti, K., Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 20(1), s001-006, 2011.
39. Gross, J., De Azevedo, M.J, Silveiro, S.P, Diabetic Nephropathy, Diagnosis, Prevention, and Treatment, Diabetes Care, 28(2), p164-176, 2005.
40. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group, Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes, N. Engl. J. of Med., 353, p2643–2653, 2005.
41. Wolf, G., New Insights into the Pathophysiology of Diabetic Nephropathy: From Haemodynamics to Molecular Pathology, European Journal of Clinical Investigation, 34(12), p785–796, 2004.
42. Marre, M., Bernadet, P., Gallois, Y., Savanger, F., Relationship between Angiotensin I Converting Enzyme Gene Polymorphism, Plasma Levels and Diabetic Renal Complications, Diabetes, 43(3), p384-388, 1994.,
43. Mogensen, E., Pathophysiology of Renal Changes in Diabetes, Practical Diabetes International, 2(3), p12-16, 1985.
44. Masharani, U, Fitzgerald, A.P., Chapter-13-Endocrine Disorder- UKPDS summary, Editor: Tierney, M., Current Medical Diagnosis & Treatment. International Edition-2009, New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2009
45. Prabhakar, S.S., Role of Nitric Oxide in Diabetic Nephropathy, Semin. Nephrol 56, p289-303, 2004.

46. Abbott, K., Basta, E., Bakris, G.L., Blood Pressure Control and Nephroprotection in Diabetes, J. Clin. Pharmacol., 44, 431-438, 2004.
47. American Diabetes Association, Nephropathy in Diabetes, Diabetes Care, 27(1), s79-83, 2004.
48. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care, 34(1), p11-61, 2011.
49. Incerti, J, Zelmanovitz, T, Camargo, J.L., Gross, J.L., Azevedo, M.J., Evaluation of Tests for Microalbuminuria Screening in Patients with Diabetes, Nephrol Dial. Transplant., 20(11), p2402-2407, 2005.
50. Leman, J., Use of the Serum Creatinine to Estimate GFR in Health and Early Diabetic Nephropathy, American J. of Kidney Disease, 3, p236-243, 1990.
51. Levey, A.S., Greene, .T, Kusek, J.W., A Simplified Equation to Predict Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine, J. Am. Soc. Nephrol 11, p155-165, 2000.
52. Kuan, Y., Hossain, M., Surman. J., Haylor, J. GFR Prediction Using the MDRD and Cockcroft and Gault Equation Patients with End-Stage Renal disease, Nephrol Dial. Transplant., 20, p2394–2401, 2005.
53. URHAN, M., Glomerüler Filtrasyon Hızı Optimizasyonu, Nükleer Tıp Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1999.
54. Russel, C., Measurement of GFR; Single Injection Plasma Clearance Method without Urine Collection, Journal of Nucl. Med, 25, p1243-1247, 1985.

55. Svarstad, E., Extended Measurement of GFR and Effective Renal Plasma Flow in Ambulatory Patients, Scand. J. of Urology-Nephrology, 29, p375-382, 1995.
56. Caerlsen, J.E., Comparison of Four Commercial ^{99m}Tc -DTPA Preparations Used for the Measurement of Glomerular Filtration Rate, Concise Communication, J. Nucl. Med., 21, p126-135, 1978.
57. Waller, D.G, Mesurement of Glomerular Filtration Rate with ^{99m}Tc -DTPA: Comparison of Plasma Clearence Technics, Journal of Nucl. Med., 28, p372-377, 1987.
58. Ham, H.R., Feasibility of Estimating GFR in Children Using Single-Sample-Adult Technic, Journal of Nucl. Med., 37, p1805-1808, 1996.
59. Mulligan, J., Methods for Measuring GFR with ^{99m}Tc -DTPA: An analysis of Several Common Methods, Journal of Nucl. Med. 31, p1211-1219, 1990.
60. Thongboonkerd, V., editor, Proteomics in Nephrology: Towards Clinical Applications, Karger Medical Books, Basel/Switzerland, 2008.
61. Randers, E., Krue, S., Erlandsen, J., Serum Cystatin-C as an Endogen Marker of Renal Functions, Clin. Chem. Lab. Med., 37(4), p389-395, 1999.
62. Newman, D.J., Thakkar, H., Edwards, R.G., Serum Cystatin-C Measured by Automated Immunoassay : A More Sensitive Marker of Changes in GFR than Serum Creatinine, Kidney Int., 47(1), p312-318, 1995.

63. Omar, F.L., Price, P.C., Scott, M.G., Cystatin-C: An Improved Estimator of Glomerular Filtration Rate?, *Clinical Chemistry* 48(5), p699–707, 2002.
64. Grubb, A., Diagnostic Value of Analysis of Cystatin-C and Protein HC in Biological Fluids, *Clin. Nephrol*, 38(1), p20-27, 1992.
65. Kozłowska, K., Wysocka, J., Janicka, K., Diagnostic Usefulness of Cystatin-C Measurement. *Przegl Lek.*, 58(6), p524-527, 2001.
66. Kai, M., Schmidt, O., Mori, K., Li, Y., Kalandadze, A., Cohen, D.J., Devarajan, P., Barasch, J., Dual Action of Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin, *J. Am. Soc. Nephrol*, 18, p407–413, 2007.
67. Goetz, D., Holmes, A., Borregaard, N., Bluhm, E., Raymond, N., Strong, K.: The Neutrophil Lipocalin NGAL is a Bacteriostatic Agent that Interferes with Siderophore-Mediated Iron Acquisition, *Mol. Cell.*, 10, p1033–1043, 2002.
68. Mori, K., Nako, K., Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as the Real-Time Indicator of Active Kidney Damage. *Kidney International*, 71, p967–970, 2007.
69. Gwira, J.A., Wei, F., Ishibe, S., Ueland, M., Barasch, J., Cantley, L.G., Expression of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Regulates Epithelial Morphogenesis invitro, *The Journal of Biological Chemistry*, 280(9), p7875–7882, 2005.
70. Ronco, C., N-GAL: Diagnosing AKI as soon as possible, *Critical Care*, 11, p173-179, 2007.

71. Trachtman, H., Christen, E., Cnaan, A., Patrick, J., Mai, V., Mishra, J., Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in D+HUS, A Novel Marker of Renal Injury, *Pediatr. Nephrol*, 21, p989–994, 2006.
72. Nguyen, T., Devarajan, P., Biomarkers for the Early Detection of Acute Kidney Injury, *Pediatr. Nephrol*, 23, p2151–2157, 2008.
73. Devarajan, P., Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL): A New Marker of Kidney Disease, *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.*, 241, p89–94, 2008.
74. Mishra, J., Ma, Q., Prada, A., Mitsnefes, M., Devarajan, P., Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury, *J. Am. Soc. Nephrol*, 13, p2534–2543, 2003.
75. Mori, K., Lee H.T., Rappaport, D., Drexler, I.R., Foster, K. Yang, J., Schimidt-Ott, K.M., Chen, X., Barash, J., Endocytic Delivery of Lipocalin-Siderophore-Iron Complex Rescues the Kidney from Ischemia-Reperfusion Injury, *J. Clin. Invest.*, 115(3), p610-621, 2005.
76. Troford, R.J., Dimaggio, F., Leemris J.B., Biomarkers of Acute Renal Injury and Renal Failure, *Shock*, 26(3), p245-253, 2006.
77. Nicholas T.L., O'Rourke, M.J., Yang, J., Sise, M., Canetta, P.A., Barash, N., Buchen, C., Sensivity and Specificity of a Single Emergency Department Measurement of Urinary Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin for Diagnosing Acute Kidney Injury, *Ann. Intern. Med.*, 148, p810-819, 2008.
78. Makris, K., Markou, N., Evodia, E., Dimopoulou, E., Drakopoulos, I., Ntetsika, K., Rizos, D., Baltopoulos, G., Haliassos, A., Urinary

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as an early Marker of Acute Kidney Injury in Critically Ill Multiple Trauma Patients. Clin. Chem. Lab. Med., 47(1), p79-82., 2009.

79. Chirag, R., Devarajan, P., New Biomarkers of Acute Kidney Injury. Critical Care Medicine, 36(4), p159-165, 2008.
80. Bachorzewska, H., Gajewska, J., Malyszko, E., Sitniewska, J.S., Malyszko, K., Pawlak, M., Could Neutrophil-Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin-C Predict the Development of Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Interventions in Patients with Stable Angina and Normal Serum Creatinine Values. Kidney Blood Pres. Res., 30, p408–415, 2007.
81. Hirsch, R., Dent, C., Pfriem, H., Devarajan, P., NGAL is an Early Predictive Biomarker of Contrast-Induced Nephropathy in Children. Pediatr. Nephrol, 22, p2089–2095, 2007.
82. Bolignano, D., Coppolino, G., Campo, S., Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is Associated with Severity of Renal Disease in Proteinuric Patients, Nephrol Dial. Transplant., 24(8), p2608-2609, 2009.
83. Nishida, M., Kawakatsu, H., Okumura, Y., Hamaoka, Y., Serum and Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels in Children with Chronic Renal Diseases. Pediatrics International, 52(4), p563–568, 2010.
84. Malyszko, J., Bachorzewska, G.H., Malyszko, J.S., Pawlak, K., Dobrzycki, S., Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Marker of Renal Function in Hypertensive and Normotensive Patients with Coronary Artery Disease. ,13(2), p153-156, 2008.

85. Wheeler, D.S., Devarajan, P., Ma, Q., Harmon, K., Monaco, M., Cvijanovich, N., Wong, H.R., Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a Marker of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children with Septic Shock. *Crit. Care Med.*, 36(4), p1297-1303, 2007.
86. Aström, O.K., Hedström, E., Hultén, L.M., Wiklund, O., Arheden, H., Ohlin, A.K., Gottsäter, A., Ohlin, H., Dissociation of the Inflammatory Reaction Following PCI for Acute Myocardial Infarction, *Journal of Invasive Cardiol.*, 19(11), p452-456, 2007.
87. Przybylowski, P., Malyszko, J., Kidney Function Assessed by eGFR, Cystatin-C and NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) in Relation to Age in Heart Allograft Recipients, *Med. Sci. Monit.*, 16(9), p440-444, 2010.
88. Malyszko, J.S., Koc-Zorawska, E., Kozminski, P., Mysliwiec, M., Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Dialyzed Patients is Related to Residual Renal Function, Type of Renal Replacement Therapy and Inflammation. *Kidney Blood Press Res.*, 32(6), p464-469, 2009.
89. Leng, X., Lin, H., Ding, T., Wang, Y., Wu, Y., Klumpp, S., Sun, T., Zhou, Y., Monaco, P., Belmont, J., Aderem, A., Akira, S., Strong, R., Arlinghaus, R., Lipocalin 2 is Required for BCR-ABL-Induced Tumorigenesis. *Oncogene* , 27(47), p6110-119, 2008.
90. Mishra, J., Ma, Q., Kelly, C., Mitsnefes, M., Mori, K., Barasch, J., Devarajan, P., Kidney NGAL is a Novel Early Marker of Acute Injury Following Transplantation. *Lancet* ,365(9466), p1231-1238, 2005.

91. Bolignano, D., Coppolino, G., Campo, S., Aloisi, C., Nicocia, G., Frisina, N., Buemi, M., Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Patients with Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am. J. Nephrol*, 27(4), p373-378, 2007.
92. Meijer, E., Boertien, W.E., Nauta, F.L., Bakker, S.J., Van Oeveren, W., Rook, M., Vander Jagt, E.J., Van Goor, H., Peters, D.J., Navis, G., de Jong, P.E., Gansevoort, R.T., Association of Urinary Biomarkers with Disease Severity in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, *Am. J. Kidney Dis.*, 56(5), p883-895, 2010.
93. Bolignano, D., Lacquaniti, A., Coppolino, G., Campo, S., Arena, A., Buemi, M., Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Reflects the Severity of Renal Impairment in Subjects Affected by Chronic Kidney Disease, *Kidney Blood Pres. Res.*, 31, p255–258, 2008.
94. Mitsnefes, M., Kathman, T.S., Mishra, J., Kartal, J., Khoury, P.R., Nickolas, T.L., Barasch, J., Devarajan, P., Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Marker of Renal Function in Children with Chronic Kidney Disease. *Pediatr Nephrol*, 23(7), p1189-1190, 2008.
95. Nielsen, S.E., Hansen, H.P., Jensen, B.R., Parving, H.H., Rossing, P., Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Progression of Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetic Patients in a Four-Year Follow-Up Study. *Nephron. Clin. Pract.*, 118(2), p130-135, 2010.
96. Nickolas, T.L., Barasch, J., Devarajan, P., Biomarkers of Kidney. *Clinical Nephrology*, 17(2), p127–132, 2008.
97. Malyszko, J., Bachorzewska, G.H., Sitniewska, E., Malyszko, J.S., Poniatowski, B., Dobrzycki, S., Serum Neutrophil Gelatinase Associated

Lipocalin as a Marker of Renal Function in Non-Diabetic Patients with Stage 2-4 Chronic Kidney Disease, *Ren Fail.*, 30(6), p625-628, 2008.

98. Schmidt, O.K.M., Mori, K., Kalandadze, A., Li, J.Y., Paragas, N., Nicholas, T., Devarajan, P., Barasch, J., Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-Mediated Iron Traffic in Kidney Epithelia, *Curr. Opin. Nephrol Hypertens.*, 15(4), p442-449, 2006.
99. Uttenhall, L.O., NGAL: Marker Molecule for the Distressed Kidney?. *Clinical Laboratory International*, 11, p130-131, 2005.
100. Bolignano, D., Lacquaniti, A., Coppolino, G., Donato, V., Fazio, M.R., Nicocia, G., Buemi, M., Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as an Early Biomarker of Nephropathy in Diabetic Patients, *Kidney Blood Press. Res.*, 32(2), p91-98, 2009.
101. Bolignano, D., Coppolino, G., Campo, S. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is Associated with Severity of Renal Disease in Proteinuric Patients, *Nephrol Dial. Transplant*, 23, p414–416, 2007.
102. Meguro, S., Shigihara, T., Kabeya, Y., Tomita, M., Atsumi, Y., Increased Risk of Renal Deterioration Associated with Low e-GFR in Type 2 Diabetes Mellitus Only in Albuminuric Subjects. *Inter. Med.*, 48, p657-663, 2009.
103. Szewczyka, M., Wielkoszyński, T.B., Zakliczyńska, M., Zembala, M., Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Correlations with Cystatin-C, Serum creatinine, and Glomerular Filtration Rate in Patients after Heart and Lung Transplantation., 37(4), p353-359, 2009.

104. Bachorzewska, H., Malyszko, J., Sitniewska, E., Jacek, S., Malyszko, D., Slowomir, D., Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Correlations with Cystatin-C, Serum Creatinine and eGFR in Patients with Normal Serum Creatinine Undergoing Coronary Angiography, *Nephrol Dial. Transplant*, 21, p1855–1862, 2008.
105. Perkins, B.A., Krolewski, A.S., Early Nephropathy in Type 1 Diabetes: a New Perspective on Who will and Who will not Progress, *Curr. Diab. Rep.*, 5(69,) p455-63, 2005.
106. Karadağ, S., Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Albuminüri ile Serum Sistatin-C İlişkisi, İç Hastalıkları Servisi Uzmanlık Tezi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2008.