



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 2.Bölge Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği

DİYABETİK NEFROPATİDE PROKALSİTONİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Eğitim Sorumlusu Doç.Dr.Esin Beyan

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat DAĞDEVİREN

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Esin BEYAN

ANKARA-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, bilgi, yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden, tez hazırlık sürecinde her aşamada bana özveri ile yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Esin BEYAN'a, eğitim sürem boyunca ve tez hazırlık sürecinde emeklerini esirgemeyen Doç. Dr. Derun Taner ERTUĞRUL ve Doç. Dr. Mustafa ALTAY'a,

Eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini bana aktaran Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nden Prof. Dr. Yaşar NAZLIGÜL ve Doç. Dr. Metin UZMAN'a, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Selma UYSAL RAMADAN'a, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Klinik sorumlusu Prof. Dr. Ebru ÜNSAL ve 11. Klinik sorumlusu Uzm. Dr. Müjgan GÜLER'e, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Eğitim Görevlisi Prof. Dr. Sinan AYDOĞDU'ya, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları 2. Klinik Eğitim Sorumlusu Uzm. Dr. Başak DOKUZOĞUZ'a,

Asistanlık eğitimim süresince çalıştığım Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Uzm. Dr. Kürşat DAL, Uzm. Dr. Güler KIZILCA, Doç. Dr. Aysun AYBAL KUTGULÜN, Doç. Dr. Fatma AYERDEN EBİNÇ olmak üzere tüm başasistanlarımıza, uzmanlarımıza ve beraber çalıştığımız dostluğunu hiçbir zaman esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, bütün hemşirelerimize, hastane personelimize,

Yaşamım boyunca her zaman maddi-manevi destekleriyle yanımda olan babam Mehmet DAĞDEVİREN, annem Fatma Nurten DAĞDEVİREN ve hayatıma girdiği günden beri daima yanımda olup her konuda bana destek olan eşim Tanyel Sema DAĞDEVİREN'e,

Teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Murat DAĞDEVİREN

Ankara 2015

İÇİNDEKİLER

I.TEŞEKKÜR.....	i
II.İÇİNDEKİLER.....	ii
III. ÖZET.....	iii
IV. ABSTRACT.....	iv
V. KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
VI. TABLOLAR DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Diabetes Mellitus'un Tanımı,Tanısı ve Epidemiyolojisi.....	3
2.2. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları.....	5
2.3. Diyabetik Nefropati.....	7
2.4. Kronik Böbrek Hastalığı ve Evrelemesi.....	13
2.5.Prokalsitonin.....	15
2.4. C-Reaktif Protein.....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
7. KAYNAKLAR.....	43

ÖZET

AMAÇ: Sağlıklı popülasyon ile diyabetik, diyabetik nefropatili ve non diyabetik nefropatili hastaların serum prokalsitonin (PCT) düzeylerini karşılaştırarak bu hastalarda prokalsitoninin inflamasyonun bir göstergesi olup olamayacağını, inflamasyonun bir göstergesi ise kronik inflamasyon ile akut enfeksiyonun ayırımında ne düzeyde güvenilir olduğunu araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Servisi ve İç Hastalıkları, Nefroloji ve Endokrinoloji polikliniklerinde takip edilen 250 hasta ve/veya sağlıklı gönüllü dahil edildi. Bu katılımcılar 18 yaş üzerinde, aktif enfeksiyon bulgusu, otoimmün ve otoinflamatuar hastalığı olmayan bireylerden seçildi. Katılımcılar 4 gruba ayrıldı. Birinci grup diyabetik nefropatisi olan 75 kişiden, ikinci grup DM tanısı olup nefropatisi olmayan 75 kişiden, üçüncü grup diyabet dışı nedenlere bağlı nefropatisi olan 25 kişiden oluşturuldu. Dördüncü grup ise DM tanısı ve nefropatisi olmayanlardan oluşan 75 kişilik kontrol grubu olarak planlandı. Tüm vaka ve kontrol gruplarının serum ve üriner kreatinin; serum CRP, HsCRP, prokalsitonin, beyaz küre, nötrofil ve üriner protein değerleri çalışmaya alındı. Vaka gruplarındaki bazı hastaların ise klinik endikasyonlarla ölçülen serum parathormon (PTH) ve HbA1c değerleri çalışmaya alındı. Üriner protein/kreatinin oranı ve eGFR hesaplandı.

BULGULAR: Çalışmamızın sonucunda kontrol grubunun ortalama PCT değeri 0.2 ± 0.09 , Nefropati Olmayan DM grubunun 0.22 ± 0.14 , Diyabetik Nefropati (DN) grubunun 0.24 ± 0.15 , Non-diyabetik Nefropati (NDN) grubunun 0.3 ± 0.25 olarak belirlendi. Gruplar arasındaki PCT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. DN ve NDN grubunda GFR düzeyi ile PCT değerleri arasında negatif yönlü bir ilişki tespit edildi ($p < 0,001$, $r = -0.475$). HbA1c düzeyi ile PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0,05$).

SONUÇ: Çalışmamızda gruplar arasında PCT değerlerinde anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak nefropatili gruplarda GFR düzeyi ile PCT arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Bu sonuç özellikle ileri evre böbrek yetmezliklerinde etiyolojik nedenlerden bağımsız olarak PCT düzeylerinin arttığını gösterdi.

ABSTRACT

OBJECTIVES: We investigated whether procalcitonin is a sign of inflammation via comparing serum procalcitonin (PCT) levels of healthy population and the patients with diabetic, non-diabetic nephropathy or diabetic nephropathy. Also, we aimed to investigate at what level procalcitonin is reliable in differentiation of chronic inflammation and acute infection if it is a sign of inflammation.

MATERIAL AND METHOD: 250 healthy volunteers and/or patients followed up in Internal Diseases Service and Internal Diseases, Nephrology and Endocrinology Polyclinic of Keçiören Training and Research Hospital were included in the study. These participants were chosen among the individuals who were over 18 years and without active infection signs, autoimmune and autoinflammatory disease. They were separated into four groups. First group was formed with 75 individuals with diabetic nephropathy, second group consisted of 75 individuals having DM diagnosis without nephropathy. Third group included 25 individuals with nephropathy based on non-diabetic factors. Lastly, fourth group was planned as a control group with 75 individuals having no DM diagnosis and nephropathy. In all case and control groups, serum and urinary creatinine levels, serum CRP, HsCRP, procalcitonin, white blood cell, neutrophil and urinary protein levels were measured. In some patients of the case groups, serum parathormone (PTH) and HbA1c levels measured with clinical indications were included into the study. Urinary protein/creatinine ratio and eGFR were calculated.

FINDINGS: According to the results of the study, average PCT levels were found as 0.2 ± 0.09 , 0.22 ± 0.14 , 0.24 ± 0.15 and 0.3 ± 0.25 for control group, DM group without nephropathy, Diabetic Nephropathy (DN) group and Non-Diabetic Nephropathy (NDN) group, respectively. No statistically significant difference was observed between the groups in terms of PCT levels. A negative relationship was detected between GFR and PCT levels in DN and NDN groups ($p<0.001$, $r=-0.475$). There was no statistically significant relationship between HbA1c and PCT levels ($p>0.05$).

CONCLUSION: No significant difference was found between the groups in terms of PCT levels in the study. However, a significant relationship was observed between GFR and PCT levels in the group with nephropathy. This result particularly showed that PCT levels increased in advanced stages of renal failure regardless of etiological factors.

KISALTMALAR DİZİNİ

DM : Diabetes Mellitus

DN: Diyabetik Nefropati

SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği

PCT : Prokalsitonin

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

HbA1c : Hemoglobin A1c

AKŞ : Açlık Kan Şekeri

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

HT : Hipertansiyon

TURDEP-1 : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

TURDEP-2 : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

UKPDS : Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

AGE : İleri Glikasyon Son Ürünleri

RAAS : Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

ACE : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

GFR : Glomeruler Filtrasyon Hızı

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

CRP : C Reaktif Protein

HsCRP : High Sensitive C Reaktif Protein

PTH : Parathormon

ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

SIRS : Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 : ADA 2012 Rehberine Göre Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tablo 2.2 : Albuminuri Evrelemesi

Tablo 2.3 : Glomeruler Filtrasyon Hızına Göre Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi

Tablo 2.4 : Prokalsitoninin Yüksek Olduğu Durumlar

Tablo 4.1 : Çalışmaya Katılanların Cinsiyet Dağılımları

Tablo 4.2 : Cinsiyetler Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığa İlişkin Ki-kare Analiz Sonuçları

Tablo 4.3 : Yaş Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal Wallis- H Testi Sonuçları

Tablo 4.4 : Kreatinin ve GFR Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılıklara İlişkin Kruskal Wallis- H Testi Sonuçları

Tablo 4.5 : HsCRP, CRP ve Prokalsitonin Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılıklara İlişkin Kruskal Wallis- H Testi Sonuçları

Tablo 4.6 : Beyaz Küre Sayısı ve Nötrofil Sayısı Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılıklara İlişkin Kruskal Wallis- H Testi Sonuçları

Tablo 4.7 : Spot İdrar Protein/Kreatinin Oranı Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılıklara İlişkin Kruskal Wallis- H Testi Sonuçları

Tablo 4.8 : Diyabetik Nefropati Grubundakilerin GFR Düzeylerine Göre HsCRP, CRP ve Prokalsitonin Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann-Whitney U Testi Sonuçları

Tablo 4.9 : Diyabetik Nefropati ve Non-diyabetik Nefropati Grubundakilerde GFR Değerleri ile Prokalsitonin, CRP ve HsCRP Değerleri Arasındaki İlişkileri Gösteren Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları

Tablo 4.10 : HbA1c Değerleri ile Prokalsitonin, CRP ve HsCRP Değerleri Arasındaki İlişkileri Gösteren Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları

Tablo 4.11 : Diyabetik Nefropati ve Non-diyabetik Nefropati Grubundakilerde HbA1c Değerleri ile Prokalsitonin, CRP ve HsCRP Değerleri Arasındaki İlişkileri Gösteren Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları

Tablo 4.12 : Diyabetik Nefropati ve Non-diyabetik Nefropati Grubundakilerde PTH Değerleri ile Prokalsitonin, CRP ve HsCRP Değerleri Arasındaki İlişkileri Gösteren Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar, kronik solunum yolu hastalıkları ve kanser gibi kronik hastalıklar nedeniyle dünyada her yıl 8 ila 14 milyon insan hayatını kaybetmektedir. Günümüzde, diyabet ve onunla aynı risk faktörlerini paylaşan bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir (1).

2012 yılında dünya genelinde diyabetik insan sayısı 371 milyondan fazla olmakla birlikte, yapılan son öngörülere göre 2030 yılına gelindiğinde diyabetik insan sayısı 552 milyona ulaşacaktır (2). Bu derece hızlı bir artışın başlıca nedenleri nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artmasıdır (3). Birçok ülkede diyabet, ölüme neden olan hastalıklar içinde beşinci sırada yer almaktadır (4). 2012 yılında dünya genelindeki ülkeler diyabet için sağlık hizmetlerine 471 milyar dolardan fazla harcama yapmıştır (2).

Diyabetli hastaların doku ve organlarında zamanla birçok biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel değişiklik ortaya çıkmaktadır. Gerçekleşen bu değişiklikler komplikasyonların meydana çıkmasına neden olmaktadır (5). Diabetes Mellitus (DM)'da komplikasyonlar, akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. DM'nin akut döneminde oluşan metabolik komplikasyonları, hayatı tehdit edecek düzeye ulaşabilirken, kronik komplikasyonları etkilenen sisteme göre farklılık göstermektedir (6).

DM'nin kronik komplikasyonlarından biri olan Diyabetik Nefropati (DN), dünyada ve ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır (7,8). Hem tip I DM'nin hem de tip II DM'nin rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu olan DN, morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir (9,10). Tip I ve tip II diyabeti olan hastaların yaklaşık %30-35'inde diyabetik nefropati gelişmektedir (11).

Prokalsitonin (PCT) moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kDa olan, 116 aminoasid içeren bir polipeptiddir. Kalsitonin prekürsörü bir prohormon olarak ilk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bir sepsis markeri olarak da ilk kez 1993 yılında

tanımlanmıştır (12,13,14). Özellikle bakteriyel ve fungal enfeksiyonların ve bakteriyel sepsisin hassas bir göstergesidir.

Prokalsitonin ilk kullanıma girdiği dönemlerde, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar için oldukça spesifik olduğu düşünülmekteydi. Bu düşünce diğer akut faz reaktanlarıyla kıyaslandığında günümüzde halen geçerliliğini korumaktadır. Ancak son dönemlerde yapılan bazı çalışmalarda; enfeksiyonlar dışındaki diğer bazı inflamatuvar durumlarda da prokalsitonin düzeylerinde bir miktar artış olabileceği gösterildi. Yapılan çalışmalarda akut kardiyojenik şok, akut pankreatit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE), amiloidozis, Kawasaki hastalığı gibi bazı inflamatuvar akut ve kronik hastalıklarda prokalsitonin düzeylerinin yüksek olabileceği saptandı.

Diabetes Mellitus ve kronik böbrek hastalıkları mikroi inflamasyonla seyreden kronik hastalıklardır. Bu nedenle, bu hastalıklarda da sağlıklı popülasyona göre prokalsitonin düzeylerinde bir miktar artış olabileceği düşünülmektedir.

Biz bu çalışmamızda sağlıklı popülasyon ile diyabetik, diyabetik nefropatili ve non diyabetik nefropatili hastaların serum prokalsitonin düzeylerini karşılaştırarak bu hastalarda prokalsitoninin inflamasyonun bir göstergesi olup olmayacağını araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı, Tanısı ve Epidemiyolojisi

Diabetes Mellitus, insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan, özellikle hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması bozuklukları ve hızlanmış aterosklerozla birlikte mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla seyreden kronik, inflamatuvar, metabolik bir hastalıktır (6).

Diabetes Mellitus klinik olarak poliüri, polifaji, polidipsi ve kilo kaybı gibi klinik belirtiler ile ortaya çıkar. Kimi zaman da nöropati, nefropati, retinopati gibi komplikasyonları ile karşımıza gelir (6,15,16). Ayrıca emosyonel ve sosyal açıdan hastada belirgin psikososyal sorunlara yol açar.

Tablo 2.1: ADA 2012 Rehberine Göre Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

1. HbA1c $\geq$ % 6.5 veya	Test, NGSP sertifikalı ve DCTT essay için standardize edilmiş metodla çalışan bir laboratuvarında yapılmalıdır.
2. AKŞ (açlık kan şekeri) $\geq$ 126 mg/dl veya	Açlık, en az 8 saat kalorili gıda alınmamasını ifade eder.
3. OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) ' de 2. saat plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl veya	Test, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tarif edildiği şekilde, 75 gr anhidroglukoz eşdeğeri suda çözünmüş glukoz yükü kullanılarak uygulanmalıdır.
4. Random plazma glukozunun (günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glisemi değeri) 200 mg/dl ve üstünde olması	Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji, açıklanamayan kilo kaybı) ile birlikte.

Diyabet tanısı bu dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir (Tablo 2.1) (17). Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır.

Tanı için 75 gr glukoz ile standart OGTT yapılması, AKŞ'ye göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, AKŞ'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını arttırmaktadır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez.

Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. Klinikte veya hastaların evde glisemi takibinde kullandıkları tam kan, kapiller kan ve serum glisemi değerleri biraz daha düşüktür. Buna göre venöz plazmada 126 mg/dl olarak ölçülen glukoz düzeyi tam kanda ~%11 (112 mg/dl), kapiller kanda ~%7 (118 mg/dl), serumda ise ~%5 (120 mg/dl) daha düşük ölçülür (18).

Heterojen bir hastalık olan DM son sınıflamada tip 1, tip 2, gestasyonel diyabet ve diğer spesifik tipler olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır (19).

Tip 1 DM, genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerle pankreas beta hücrelerinin ilerleyici harabiyetine bağlı olarak gelişir. Tüm diyabetli hastaların %10-15'ini tip 1 DM oluşturur. Otoimmün (tip 1A) ve idiyopatik (tip 1B) olmak üzere iki alt grubu vardır. Otoimmün tipinde pankreas beta hücrelerinin çeşitli bileşenlerine karşı otoantikörler bulunurken, idiyopatik tipinde otoimmünite bulguları yoktur. Çocukluk ve adölesan yaşta başlayan ve klinik olarak hızlı bir şekilde ortaya çıkan tip 1 DM'nin bazı hastalarda yıllar süren ve yavaş bir gelişim gösteren şekli LADA (latent autoimmune diabetes in adults) olarak adlandırılır (19).

Insülin direnci ve/veya insülin salgılanma kusuru ile karakterize olan tip 2 DM tüm DM hastalarının yaklaşık %90'ını oluşturur. Hastaların çoğu orta yaşta ve obezdir. Tip 2 DM, heterojen bir hastalıktır. Bu tablo içinde yer alan MODY (maturity onset diabetes of young) hipergliseminin genç yaşta başlaması, ketoz yokluğu, hipergliseminin insülin kullanılmadan düzeltilmesi, diyabetik komplikasyon risk düşüklüğü ve otozomal dominant geçiş gibi

özellikler göstermektedir (19).

Bunların dışında ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan gestasyonel diyabet ve bilinen bir nedene bağlı sekonder diyabet tipleri de bulunmaktadır. Sekonder diyabet nedenleri arasında pankreas hastalıkları, hipofiz ve sürrenal bez hormon bozuklukları, ilaçlar ve endokrin sistem hastalıkları ile ilişkili genetik sendromlara bağlı gelişen diyabet sayılabilir (19).

Diabetes Mellitus'un tanınması, tedavi programlarının belirlenmesi, erken dönemde tanı konulabilmesi ve bu konuda toplumsal sağlık politikalarının oluşturulabilmesi için hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi şarttır (6).

Diyabet sinsi seyirli bir hastalık olduğundan prevalansının saptanması da güçlük yaratmaktadır. Hemen hemen tüm toplumlarda görülmesine karşın diyabet prevalansı ırka bağlı olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir. Papua Yeni Gine'deki kabilelerde, Eskimolar arasında veya Çin'de % 1 olan prevalans, Avustralya yerlilerinde, Naurulularda veya Arizona'daki Pima Kızılderililerinde % 20-45'e kadar çıkabilmektedir. Bugün yeryüzünde diyabet prevalansı en yüksek topluluk Pima yerlileridir. Aksine, Alaska yöresi Eskimolarında prevalans oldukça düşüktür. Hastalık ilk yıllarda genellikle asemptomatik seyrettiğinden, gelişmiş ülkelerde bile diyabetiklerin bilinmeyen diyabetlilere oranı 2/1'dir (20).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 20-74 yaş grubunda diyabet prevalansı %6,6 bulunmuş ve bilinmeyen diyabet vakaları oranının %50 civarında olduğu bildirilmiştir (21). Ülkemizde diyabet prevalansı Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-1)'nda %7,2 , 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-2)'nda ise %90 artış ile %13,7 olarak saptanmıştır (22,23). Tip 2 Diabetes Mellitus genel olarak orta yaş grubunun ve yaşlıların hastalığıdır. Ancak, son yıllarda genç erişkin ve adolesan yaş gruplarında da sıklığı artmaktadır (24,25).

2.2. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Tip 1 diyabetli hastalarda akut komplikasyonların aniden ortaya çıkması daha sık rastlanan bir tablo iken, Tip 2 diyabeti olan hastaların çoğu ciddi kronik komplikasyonların başlangıcına kadar hastalıklarının farkında olmayabilirler. Tip 2 diyabet, nefropati, nöropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir (26). Bununla birlikte Tip 2

diyabetin asıl yükü, miyokard infarktüsü, inme ve periferik vasküler hastalığı içeren makrovasküler komplikasyonlarıdır. Makrovasküler komplikasyonlar, Tip 2 diyabeti olan her üç hastanın ikisinde ölüm nedenidir (27).

Uzun süreli bir çalışma olan Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'ndan (UKPDS) edinilen son sonuçlar, glisemik kontrolü iyi olan hastalarda, diyabet ile ilişkili komplikasyonların azaldığını göstermektedir. UKPDS Tip 2 diyabetin yoğun glisemik kontrolünün hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlar üzerine etkisini araştırmak üzere bugüne kadar yapılmış en büyük çalışmadır (5100'den fazla hasta). Çalışma, %0,9 daha düşük hemoglobin A1C (HbA1c) düzeyi sağlayan yoğun glisemik kontrolün, komplikasyonlarda azalma sağladığını göstermiştir (28).

Diabetes Mellitusun komplikasyonları akut ve kronik olarak iki grupta incelenir:

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hipoglisemi koması

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

1) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

2.3. Diyabetik Nefropati

Diyabetin kronik komplikasyonlarından biri olan diyabetik nefropati (DN), dünyada ve ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır (7,8). Ayrıca diyabetik nefropati, kardiyovasküler mortalitede artış ile de ilişkilidir (29).

Diyabetik nefropati klasik olarak proteinüri ($>0,5$ g/24 saat) varlığı şeklinde tanımlanır (30). Bu klasik tanımlamanın yanı sıra, diğer böbrek hastalıkları olmadan, diyabetli bir hastada sürekli idrar albumin çubuğunun pozitif olması veya günde 300 mg'dan fazla albumin atılımı olarakta tanımlanmaktadır (31). DN, diyabetin geç bir bulgusu gibi görünmekle beraber, DN'den önce fizyolojik, patolojik ve klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır (32).

Diyabetik nefropati hem Tip 1 DM'nin hem de Tip 2 DM'nin rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu olup morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Ayrıca DN, SDBY gelişimine neden olan önemli bir faktördür (9,10). Tip 1 ve Tip 2 diyabeti olan hastaların yaklaşık %30-35'inde DN gelişmektedir (11).

Diyabetik nefropati epidemiyolojisi

Diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olan ve yaşam kalitesini bozan DN tanımı, ilk defa 1936'da Kimmelsteil ve Wilson tarafından ortaya atılmıştır (33,34). Tüm diyabet hastalarında DN prevalansı %4-8 arasında değişmektedir. Ancak elde edilen veriler doğrultusunda, DN tip 1 DM hastalarının %30'unda ve tip 2 DM hastalarının %50'sinde belirlenmektedir. Etnik faktörlerin özellikle Tip 2 DM'li hastalar arasındaki DN insidansını etkilediği bilinmektedir (35). Afrikan-Amerikan, Güney Asya gibi bazı etnik topluluklarda DN görülme sıklığı daha fazladır. Örneğin Meksikalı veya Afrikalı Amerikalılar da ve Pima yerlilerinde insidans % 40- 60 iken, Beyaz ırkta %10- 20'dir. Bu verilerde genetik yatkınlık, beslenme ve HT'nin rol oynadığı düşünülmektedir (36,37).

Ülkemizde 1995 -1999 yıllarında yeni saptanan kronik böbrek hastalarının %14-18'inde DN belirlenmiştir. Türk Nefroloji Derneği'nin 1991-1993 yılları verilerine göre DN sıklığı yaklaşık % 5 iken, 2009 yılı kayıtlarına göre SDBY olgularının etiyolojik dağılımlarına bakıldığında DN oranının %35'e ulaştığı bulunmuştur (38).

Diyabetik nefropati patogenezi

Tip 1 diyabetli hastalarda DN, başlangıçta glomerüler filtrasyon yüzeyinin ilerleyici azalmasına yol açan ilerleyici mezenşiyal genişleme, glomerüler ve tübüler bazal membran kalınlaşması ile karakterizedir (11,39). Tip 1 ve Tip 2 DM'de böbrek lezyonlarının patolojisi benzer olmakla birlikte Tip 1 DM'de nefropatinin gelişmesinde ve ilerlemesinde hipergliseminin payı büyüktür ve genellikle HT ve kardiyovasküler hastalıklar, nefropati geliştikten sonra meydana gelir (40).

Tip 1 diyabetli hastalarda başarılı bir pankreas transplantasyonu ile kan glukozu normal seviyeye getirildikten 10–15 yıl sonra nefropatinin gerilediği görülmüştür (41). Tip 2 DM'de ise hipergliseminin yanında HT, hiperkolesterolemi, plazminojen aktivatör inhibitörü'nün artması önemlidir (42).

Diyabetik nefropati patogenezinde hemodinamik, genetik, metabolik faktörler ve çeşitli fibrozis gelişimi ile ilişkili sitokin ve büyüme faktörlerinin rolü olduğu ileri sürülmüştür (43).

1- Hemodinamik Faktörler

Diyabetin ortaya çıkması ile birlikte en erken dönemde gözlenen bulgu glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyondur. Afferent arteriyoller vazodilatasyon, intraglomerüler basınç ve renal kan akımındaki artış sonucu hiperfiltrasyon gelişir. Glomerüler hemodinamikler ve hipertansiyona bağlı gelişen stres ve mekanik zorlanma, glomerüloskleroz ve interstisyel fibrozisin oluşumunda önemli bir rol oynayan sitokin ve büyüme faktörlerinin otokrin/parakrin salınımına neden olur. Hiperfiltrasyonun kesin nedeni bilinmemekle beraber atrial natriüretik peptid, prostanoidler, nitrik oksit, insülin benzeri büyüme faktörleri gibi birçok nörohumoral aracı moleküller suçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda diyabetik modellerde siklooksijenaz 2 (COX 2) upregülasyonu, intrarenal anjiyotensin II (AngII) düzeylerinde artış gösterilmiştir ve bu diyabetik etkileri açıklayabilir (44). Sistemik olarak renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) baskılanmış olmasına rağmen böbrekte bu sistem aktivasyonu artmıştır (43).

2- Metabolik Faktörler

Hiperglisemi ve İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)

Diyabetik glomerüloskleroz gelişiminde en önemli faktör hiperglisemidir. Kan şekeri kontrolünün diyabetin kronik komplikasyonları üzerine etkisi ile ilgili iki büyük çok merkezli çalışmada (DCCT ve UKPDS), iyi kan şekeri kontrolünün böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (45-46).

Hipergliseminin Diyabetik Nefropati patogeneğinde başlıca 3 şekilde etkisi vardır:

a- Hipergliseminin Direkt Etkisi

Hiperglisemi endotel ve epitelyum hücresinde TGF beta sentezini artırır. Bu durum bazal membran kalınlaşması ve ekstraselüler matriks artışına neden olur. Vasküler permeabilite üzerine etkisi olan protein kinaz-C (PK-C) nin aktivasyonu hipergliseminin istenmeyen etkilerindendir (43).

b- Poliol Yolunun Aktivasyonu: Sorbitolün Etkisi

Lens, retina, böbrek gibi dokulara glikoz girişi insulinden bağımsızdır. Hiperglisemide bu dokulara giren fazla glukoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole döner. Hücre içi ozmolarite artışı meydana gelir. Yine sorbitol, miyoinozitol düzeylerini düşürür ve NAD⁺ ve NADPH enzim kofaktörleri üzerine etkili oksidatif hasar oluşturur (43).

c- Proteinlerin Özellikle Lizin Uçlarının Nonenzimatik Glikasyonu (AGE Oluşumu)

Hiperglisemi hücre içi aminoasit ve proteinleri nonenzimatik glikasyona uğratar. Oluşan ileri glikasyon son ürünleri (AGE) tubulus, glomerul ve podositlerde bulunan AGE reseptörlere bağlanarak hücre hipertrofisi, nitrik oksit sentez inhibisyonu ve ekstraselüler matriks artışına neden olur. Hem dolaşan proteinler hem de doku veya membran proteinleri glikozillenebilir. Proteinler dışında lipidler ve nükleik asitler de glikozillenebilir. Bu durumun en sık kullanılan örneği HbA1c'dir. Halen sürmekte olan çalışmalarda deneysel modellerde AGE oluşumunu inhibe eden aminoguanidin uygulaması ve AGE cross-link'lerini parçalayan fenasiliazolium bromid kullanımı ile teorik olarak AGE aracılı doku hasarının geriletilmesinin mümkün olabileceği izlenimi edinilmiştir (47).

3- Genetik Faktörler

Tip 1 ve tip 2 diyabetiklerde ailevi yatkınlık vardır, ancak DN gelişiminde halen kesin bir gen saptanamamıştır. Burada üzerinde en çok durulan genler anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve anjiotensin II reseptör gen bölgelerinin polimorfizmleridir. Bunlar dışında apolipoprotein E, endotelial nitrik oksit sentetaz, TGF- β polimorfizmleri de çalışılmış ancak kesin bir ilişki henüz gösterilememiştir (43).

4- Sitokinler ve Büyüme Faktörleri

Hiperglisemi endotel, podosit ve mezengial hücrelerde TGF beta ve anjiotensin 2 yapımında artışa neden olur. Profibrotik etkisi olan bu moleküller diğer böbrek hastalıklarında da saptanmış olup diyabete özgü değildir.

Diyabetik nefropati risk faktörleri

Diyabetik nefropati için hiperglisemi ve HT iki ana risk faktörüdür. Bununla birlikte, hiperglisemi ve kan basıncı uzun süre yüksek olsa da, hastaların sadece yaklaşık % 40'ında DN gelişimi görülür (11). Risk oluşturan bu durum bazı duyarlılık faktörlerine bağlanmaktadır. DN'ye duyarlılığın yanı sıra, tartışmasız diğer bir risk faktörü ise “glisemik kontrol derecesi”dir (48). Ayrıca genetik faktörler, özellikle ailesel yatkınlık, DN gelişiminde önemli role sahiptir (49). Yapılan ailesel çalışmalarda hem tip 1 hem de tip 2 DM'de DN'nin gelişimi için genetik bir katkı olduğu belirlenmiştir (50).

Hiperglisemi

Hiperglisemi, hem tip 1 hem de tip 2 DM' de, mikroalbuminüri gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (51). Mikro ve makroalbuminüri varlığında metabolik kontrolün rolü daha azdır ve bazı çalışmalar Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)'nda yüksek glikoz düzeylerinin zararlı etkisini göstermektedir. Son zamanlarda mikrovasküler komplikasyonları azaltmak için DM'da yoğun tedavinin önemi üzerinde durulmaktadır (52).

Hipertansiyon

Hipertansiyon DN gelişimi için ana risk faktörleri arasındadır ve ilerlemesi ile ilgili muhtemelen en iyi bilinen faktördür (53). İngiltere Prospektif Diyabet Çalışma Grubu'nun analizi, sistolik kan basıncında her 10 mmHg azalmanın mikrovasküler komplikasyon riskinde % 13 azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (54).

Sigara Kullanımı

Sigara, diyabetik nefropati için bir risk faktörüdür. Aynı zamanda nefropatinin ilerlemesine de katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalar bu düşüncüyü kanıtlayamasa da, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser risklerini azaltmak amacıyla DN'nin herhangi bir evresinde sigaranın bırakılması tavsiye edilmektedir (55,56).

Dislipidemi

Tip 2 Diabetes Mellitus'ta, serum kolesterol seviyesindeki artış diyabetik nefropati gelişimi için bir risk faktörüdür (57). Tip 1 DM'li hastalarda ise serum trigliserid, total ve LDL-kolesterol artışı mikro ve makroalbuminüri ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek serum kolesterolü aynı zamanda makroalbuminürik tip 1 diyabetik bireylerde GFR kaybı için bir risk faktörü olarak gözükmektedir (30).

Proteinüri ve Protein Alımı

Proteinürinin kendisi diyabetik nefropatinin ilerlemesine neden olabilir. Proteinürinin 2 g/gün üzerinde olması SDBY'nin gelişimi için yüksek risk oluşturmaktadır. Albümin, artan inflamatuvar kaskadların aktivasyonu yoluyla muhtemel glomerüler hasara neden olabilmektedir (58,59). Tip 1 DM'de, protein alımının azaltılması ile mikroalbuminüri sıklığının gerilediği ve ilerlemesinin yavaşladığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, tip 2 DM'de 0,8-1 g/kg/gün'den fazla protein verilmemesi önerilmektedir (60).

Glomerüler Filtrasyon Hızı

Nefropatinin başlangıç döneminde, GFR ve efektif renal plazma akımının arttığı ve bu değişimlerin normoalbuminürik dönemde başladığı gösterilmiştir (61). Beş yıldan daha az süreli tip 1 diyabeti olan hastaların yaklaşık yarısında GFR normalin %25–50 üzerindedir. Glomerüler hiperfiltrasyonu olan hastalar diyabetik böbrek hastalığı için yüksek risk taşımaktadırlar. Özellikle başlangıç GFR'nin 150 mL/dk'nin üzerinde olması nefropati gelişimi için önemlidir (39). Ancak, hiperfiltrasyondan daha az derecede etkilenen hastalarda nefropati gelişimi daha yavaş bir seyir gösterebilir (62).

Genetik Risk Faktörleri

Genetik yatkınlığın DN gelişiminde oldukça önemli rol oynadığı düşünülmektedir (63). Son zamanlarda özellikle bazı genlerde, tip 2 diyabete yatkınlık tespit edilmiştir. Genetik

yatkınlıkla, hemodinamik ve metabolik faktörler arasındaki karmaşık etkileşim, diyabetik nefropati gelişimini hızlandırmaktadır (64). Çevresel faktörlerin güçlü etkilerine ek olarak, tip 1 ve tip 2 diyabetli bireylerde nefropatinin mikrokompplikasyonları için genetik yatkınlığın etkisinin yüksek olduğunu gösteren veriler mevcuttur (65).

Diyabetik nefropatinin klinik evreleri

Diyabetik nefropati, artmış idrar albumin atılımı ve/veya sürekli azalan GFR ile karakterize bir hastalıktır. DN'nin doğal gelişimi klasik olarak beş evre halinde ele alınmaktadır (66).

Evre 1 (Glomerüler Hipertrofi-Hiperfiltrasyon Dönemi), normal veya hafif yükselmiş GFR ile birlikte normal boyutlarda veya hafif büyümüş böbrekler ile karakterizedir (33). İdrar protein atılımı GFR'ye paralel olarak artar, ancak bu artış mikroalbuminüri düzeyinde değildir.

Evre 2 (Mezenşiyal genişleme-bazal membran kalınlaşması), klinik olarak birinci evreden ayrılmayan bu dönemde böbrekte önemli patolojik değişiklikler bulunur. GFR, hiperfiltrasyon evresine göre azalmış olmakla birlikte halen normalin üzerinde veya normaldir. Glomeruler bazal membranda kalınlaşma ve mezangial matrikste artış vardır. Hastalarda 24 saatlik süre içerisinde 30 mg'dan daha az albümin atılımı olur.

Evre 1 ve 2 genellikle klinik olarak sessizdir.

Evre 3 (Mikroalbuminüri-Mezenşiyal skleroz), genellikle diyabet başlangıcından 5 ila 10 yıl sonra görülen mikroalbuminüri evresidir. Bu dönemde 24 saatlik süre içerisinde 30-300 mg albumin atılımı olur (39). GFR'deki azalma, bazal membran kalınlaşması ve interstisyum hacmi artışı ile doğru orantılıdır. Evre 3'de DN'li hastaların bir kısmında kendiliğinden gerileme görülmektedir. Tedavi edilmeyen hastalar dördüncü evreye ilerleyebilir (67).

Evre 4 (Aşık Proteinüri-Hipertansiyon)'de, idrarda proteinüri miktarının artması ile glomerüler hasar devam eder. 300 mg/gün üzerinde albumin ve 500 mg/gün üzerinde protein atılımı olur. GFR'de azalma kan basıncı ne kadar kontrolsüzse o kadar hızlı gelişir (58). GFR yılda yaklaşık %10 azalır (39).

Evre 5 (Fibrozis-Skleroz)'de, GFR dakikada yaklaşık olarak 10 ml'ye düşer ve bu dönemde böbrek replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi, böbrek transplantasyonu vs.)

gerekir. Bu dönem aynı zamanda SDBY evresi olarak tanımlanmaktadır (39,58).

Diyabetik Nefropati albuminüri miktarına göre 3 evrede incelenmektedir (Tablo 2.2) (68).

Tablo 2.2: Albuminüri Evrelemesi

Albuminüri evresi	Albuminüri miktarı	Tanımlar
Evre 1	<30 mg/gün	Yüksek normal albuminüri
Evre 2	30-300 mg/gün	Mikroalbuminüri
Evre 3	>300 mg/gün	Makroalbuminüri

Tip 1 DM’li hastalarda hastalığın seyri iyi tanımlanmıştır. Buna karşın, tip 2 DM’li hastalarda hastalığın başlama zamanı belirsizdir ve tanı yıllarca gecikebilir. Bu nedenle, bu gruptaki hastalarda ilk diyabet tanısı sırasında DN ileri evrede görülebilir . Ayrıca tip 2 DM’li hastalarda sıklıkla ileri derecede böbrek fonksiyon bozukluğu ya da böbrek yetmezliği gelişiminin yanı sıra kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle de hastalar kaybedilebilmektedir (69).

2.4. Kronik Böbrek Hastalığı ve Evrelemesi

Kronik böbrek hastalığı (KBH), 3 aydan daha uzun süredir varolan geri dönüşümsüz böbrek fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır. 3 aydan daha uzun süren; GFR<60 ml/dak olması veya GFR normal iken proteinüri, düzelmeyen idrar sediment anormallikleri (hematüri vb.), biyokimyasal testlerde kalıcı bozukluk (üre ve kreatinin yüksekliği vb.) ile böbreğin görüntüleme yöntemlerinde saptanan kalıcı anormallikler (böbreğin küçülmesi, fokal sklerotik alanlar, vasküler sorunlar vb.) bulunması KBH tanısı için yeterlidir.

Kronik böbrek hastalığının en sık nedeni daha önce de bahsettiğimiz gibi DM iken ikinci en sık neden hipertansiyon, üçüncü en sık neden ise glomerüler hastalıklardır.

KBH evrelemesi GFR değerine göre yapılır. GFR değeri azaldıkça KBH'ya bağlı komplikasyon gelişim riski de artmaktadır. Evrenin ilerlemesi, geriye kalan sağlam nefron sayısının azaldığının işaretidir. Bununla birlikte, hangi hastanın ne zaman bir sonraki evreye geçeceği bilinemez. Fakat evre ilerledikçe böbrek yetmezliğinin hızlandığı kesindir.

Tablo 2.3: Glomerüler Filtrasyon Hızına (GFR) Göre Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi

EVRE	TANIM	GFR (ml/dak/1.73 m2)
-	Böbrek hastalığı riski yüksek	Normal
1	GFR değerinde düşme olmaksızın gelişmiş böbrek hasarı*	≥90
2	Hafif KBH	60-89
3	Orta evre KBH	30-59
4	İleri evre KBH	15-29
5	Son Dönem Böbrek Yetmezliği	<15

GFR: glomerüler filtrasyon hızı, KBH: Kronik böbrek hastalığı,

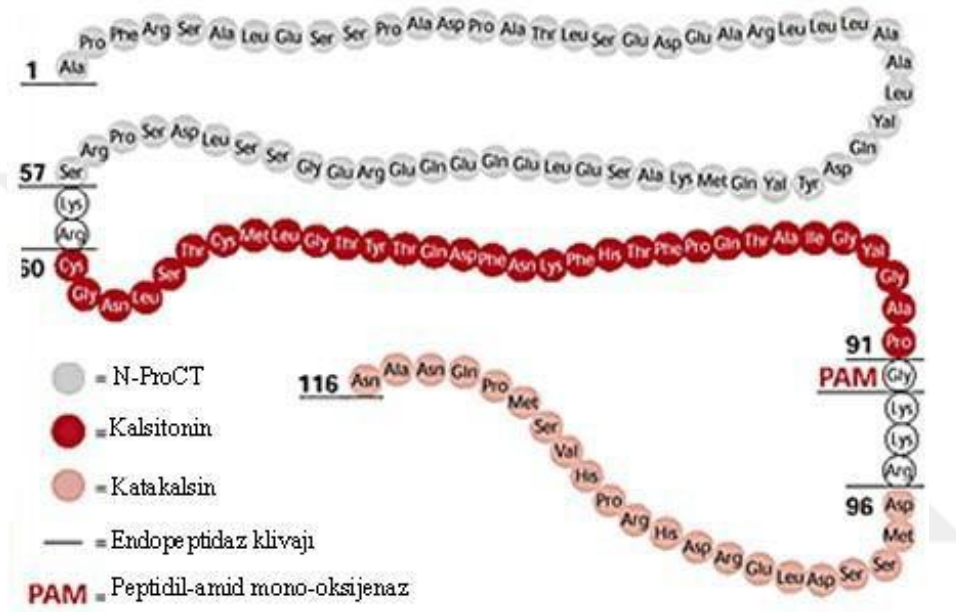
*Kalıcı proteinüri, hematüri veya anatomik hasar varlığı

Kronik Böbrek Hastalığında İnflamasyon

KBH artmış inflamatuvar süreçle seyreden kronik bir hastalıktır. Bu inflamasyonda üremik ortam, proinflamatuvar sitokinlerde artış, antioksidanlarda azalma, oksidatif ve karbonik strese artış, volüm yükü endotoksinemisi gibi birçok faktör rol oynar. Özellikle diyalize girmekte olan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında daha da belirgin bir inflamasyon mevcuttur (70).

2.5. Prokalsitonin

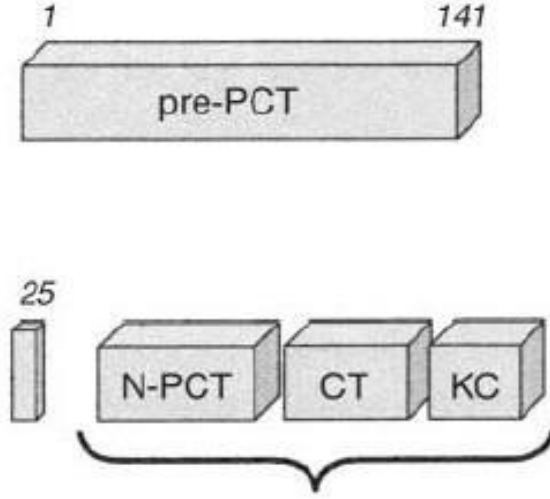
Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşan, molekül ağırlığı yaklaşık olarak 13 kilodalton (kD) olan bir proteindir (Şekil 1). Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT, bazı hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinden (tiroid medüller C hücrelerinden) salgılanır. Kalsitonin, kalsiyum homeostazisinde düzenleyici olarak görev alır (13, 14).



Şekil 1. Prokalsitoninin moleküler yapısı (Meissner M. Georg Thieme Verlag, 2000:9).

Prokalsitonin Molekülünün Yapısı, Sentezi ve Eliminasyonu

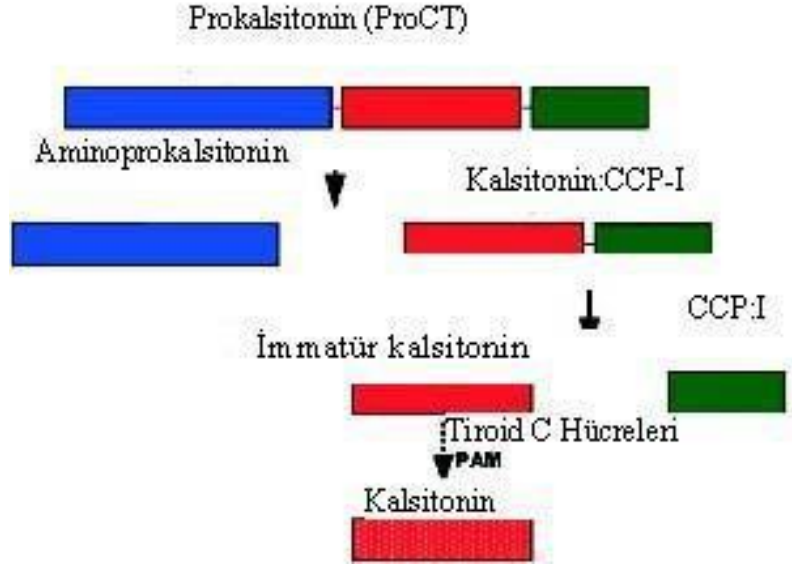
PCT ve kalsitonin sentezi, öncü bir peptid olan 141 aminoasitlik preprokalsitoninin translokasyonu ile başlamaktadır. Hücre içi proteoliz ile önce 116 aminoasitlik PCT, daha sonra da 32 aminoasitlik kalsitonin üretilir (Şekil 2) (71, 72,73).



Prokalsitonin

Şekil 2. Prokalsitonini oluşturan yapılar. Pre-PCT= Preprokalsitonin, N-PCT= N terminal bölge, CT= Kalsitonin , KC= Katsalin. (Whicher J, Bienvenu J, Monneret G.Procalcitonin as an acute phase marker. Ann Clin Biochem 2001; 38: 483-93).

Bu işlem bir takım basamaklardan oluşur. Öncelikle PCT enzimatik reaksiyon ile serbest aminoprokalsitonin (N-PCT) ve birbirine bağlı kalsitonin: CCP-I (Kalsitonin-karboksipeptit I=CT:CCP-I) molekülüne dönüşür. Daha sonra serbest CCP-I ve immatur CT molekülü oluşur. Bu molekül büyük oranda tiroid parafoliküler hücrelerinde peptidil-glisin amid-monooksijenaz enzimi vasıtasıyla matür kalsitonin hormonuna dönüşür (Şekil 3) (71,72,73).



Şekil 3. İnsan kalsitonin hormon prekürsörlerinin şematik görüntüsü. (Müller B, Becker KL. Procalcitonin: How a hormone became a marker and mediator of sepsis. Swiss Med Wkly 2001; 131: 595-602).

Prokalsitonin parafoliküler hücrelerinden salgılanan kalsitoninin öncül molekülü olsa da yapılan çalışmalarda tiroidektomi olan hastalarda ciddi bakteri enfeksiyonları sırasında kalsitonin salgılanması olmaksızın PCT miktarının yüksek olduğu gözlenmiştir (74, 75). PCT salgılayan tiroid dışı doku tam olarak bilinmemekle birlikte, lökositler, nöroendokrin hücreler ve akciğer olduğu düşünülmektedir (76). Nijsten ve Olinga tarafından maymunlarla yapılan bir çalışmada ise, PCT'in karaciğer orijinli olduğu ve insan karaciğer dokusunun tümör nekrozis faktör (TNF) veya interlekin-6 (IL-6) ile stimülasyonundan sonra fazla miktarda PCT ürettiği gösterilmiştir (77). Oberhoffer ve arkadaşları intraselüler antikor boyası kullanarak çeşitli lökosit tiplerinde (monosit, granülosit, B ve T lenfositleri) PCT ekspresyonunu göstermişlerdir (78). Ancak nötropenik hastalarda prokalsitonin değerlerinde yükselmenin tespit edilmesi, nötrofillerden salınmadığı yönündeki görüşü beraberinde getirmektedir (79,80). PCT nereden ve nasıl salınırsa salınsın, enfeksiyonlar sırasında artmış olan PCT düzeyi ile birlikte kalsitonin düzeyinde ve/veya aktivitesinde herhangi bir artış olmamakta, ayrıca kalsiyum düzeyleri ile PCT artışı arasında da herhangi bir ilişki bulunmamaktadır (81).

Prokalsitoninin eliminasyon yolu da tam olarak bilinmemektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda PCT'in birikmediği ve PCT düzeyinin hemofiltrasyondan etkilenmediği görülmüştür (82). PCT'in muhtemelen diğer plazma proteinleri gibi proteoliz ile parçalandığı düşünülmektedir. Son zamanlardaki çalışmalarda, dolaşımdaki PCT'in N terminalindeki iki

aminoasidin (alanin ve prolin) dipeptidil peptidaz IV enzimi tarafından kesildiği gösterilmiştir (82, 83).

Pokalsitonin Ölçüm Yöntemleri

a) ILMA (Immunoluminometrik Assey) (B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin / Germany): PCT ölçüm yöntemlerinden biri ILMA'dır. (immunoluminometrik assey, B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin/Germany). Bu tahlilde PCT, molekülünün iki bölgesine (kalsitonin ve katakalsin) bağlanan iki antikor kullanılarak ölçülür. Bu yüzden çapraz reaksiyon (cross-reaktivite) görülmez. Bu yöntemle PCT'i değerlendirme sınırı 0.1 ng/ml'dir ve sağlıklı bireylerde PCT seviyesi bu değerin altındadır. Bu yöntem PCT için spesifiktir. Ölçüm için 20 microgr plazma gerekir. Kan hemen kullanılmayacaksa, 4 saat içerisinde serumuna ayrıştırıldıktan sonra -20°C'de güvenle saklanabilir. PCT stabil bir protein olduğundan oda ısısında 24 saat, +4°C'de ise bir hafta bekleyebilir (82).

b) KRYPTOR (Time resolved cryptate emission technology) (B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin/Germany): Bu teknik enerjinin ışınsal olmayan transferini baz alır. Bu transfer iki floresan madde arasında olur. Bunlardan biri (europium cryptate) donör, diğeri (XL665) alıcıdır. İmmünometrik analiz esnasında bu maddeler prokalsitonin molekülüne bağlanırlar. Eksitasyondan sonra cryptate 620 nm dalga boyunda uzun ömürlü floresan sinyal yaymaya başlar. XL665 ise cryptate'dan enerjinin transfer edilmesi dışında, 665 nm dalga boyunda sinyal yayar. Bu sinyalin ömrü daha kısadır. Bu enerjinin immünolojik kompleks içindeki transferi, donörün yayma spektrumuna ve alıcının absorpsiyon spektrumuna bağlı olduğu kadar, donör-alıcı yakınlığına da bağlıdır. Antijen-antikor kompleksinin oluşumu esnasında ölçülen sinyale amplifikasyon eşlik eder. Antijen konsantrasyonu ile orantılı spesifik floresan, ikili seçim yoluyla elde edilir.

1- Spektral seçim (Separation depending on wave-length)

2- Temporal seçim (Time resolved measurement)

Analiz örnekleri içerisindeki PCT molekülleri antikor içerisinde sandviç gibi sıkıştırılmıştır. Sinyalin yoğunluğu PCT miktarı ile orantılıdır. Bu metotla 0.02 ve 5000 ng/ml arasındaki PCT konsantrasyonları ölçülebilir (82).

Prokalsitonin Üzerine Ortam Koşullarının Etkisi

Prokalsitonin vücut dışında değerlendirildiğinde, oda ısısında dahi oldukça stabil bir proteindir. Aynı zamanda tekrarlayan dondurma ve eritme işlemleri de plazma PCT

konsantrasyonları üzerine belirgin bir etki göstermez. Arteriyel ve venöz kan örnekleri arasında da plazma PCT konsantrasyonları bakımından bir fark bulunmamıştır (82,83).

Prokalsitoninin Fonksiyonları

Ağır bakteri enfeksiyonlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan PCT'in immun savunmada fonksiyonel anlamı olduğu düşünülmektedir. Meisner ve arkadaşları, in vitro insan lenfositleri üzerinde yaptıkları çalışmada, PCT'in lenfositlerde arasıdonik asit ürünü olan prostaglandin ve tromboksan yapımını engellediğini gözlemlemişlerdir. Bu engellemenin nonsteroid antiinflamatuvar analjezikler veya aspirinin etkisine benzediği yani siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonu sonucu meydana geldiği sanılmaktadır. Eikozanoid sentezinin inhibisyonu belli bir PCT konsantrasyonunda oluşmakta, bu konsantrasyona ağır bakteri enfeksiyonları ve sepsiste rahatlıkla ulaşılabilmekte hatta aşılmaktadır.

Meisner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tromboksan B2 (TXB2)'nin inhibe olduğu ortalama PCT konsantrasyonu 17 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Böylece PCT bu hastalıklarda prostoglandin ve tromboksan sentezini inhibe ederek immun modülatör etki gösterebilmektedir (76).

Prokalsitoninin Klinik Kullanımı

PCT, sağlıklı insanların serumunda çok düşük bir miktarda (<0,05 ng/ml) bulunur. PCT'in serumda 0,05 ng/ml'nin üstüne çıkması sistemik inflamasyonla giden akut veya kronik bir enfeksiyonunun göstergesi olmaktadır. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklar seyrinde PCT düzeylerinde hafif bir artış (1,5 ng/ml düzeylerinde) saptanmaktadır. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilmektedir.

Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT düzeyinde çok önemli bir artış görülmediğinden PCT'in bakteriyel enfeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmekteydi (82,83,84). Ancak son dönemlerde yapılan bazı çalışmalarda PCT düzeylerinde kronik inflamasyonla seyreden bazı kronik hastalıklarda da bir miktar artış olabileceği görüldü. Wan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 300 mg/gün üzerinde albuminürisi olan diyabetik nefropatili hastalarda PCT düzeyi sağlıklı popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur (85).

PCT düzeyinin yüksekliği sistemik bakteriyel enfeksiyonun ciddiyeti ile orantılıdır. Ardışık PCT ölçümleri yaşamı tehdit eden bakteriyel enfeksiyonların prognozunu ve tedaviye yanıtını izlemede kullanılır (86).

PCT seviyeleri malarya, Melioidosis ve fungal enfeksiyonlarda da artış göstermekteyse de, özellikle bakteriyel ve viral enfeksiyonlar arasındaki ayırımı göstermede ve ciddi bakteriyel enfeksiyonları tanımlamada önem kazanmaktadır (87,88,89,90).

Travmalı hastalarda yapılan çalışmada, travma sonrası kan PCT düzeyinin yükseldiği, fakat travma sonrası sepsis gelişen hastalarda PCT seviyesinin çok daha anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Bu nedenle PCT'nin ciddi travma sonrası bakteriyel enfeksiyon gelişen hastaları belirlemede kullanılabileceği ileri sürülmektedir (91).

Kan PCT düzeyi aseptik ve küçük cerrahi girişimler sonrası normal bulunurken, gastrointestinal ve büyük cerrahi girişimlerden sonra artmaktadır. Diğer bir çalışmada ameliyat sonrasında C-reaktif protein (CRP) ve interlekin 6 (IL-6) düzeyleri tüm hastalarda yüksek bulunurken PCT düzeyinin komplikasyon olarak enfeksiyon gelişen hastalarda daha çok arttığı saptanmıştır (92).

Hastanede yatan hastalardaki bakteriyel enfeksiyon tanısında PCT ve CRP analizinin doğruluğunun değerlendirildiği on iki çalışmayı kapsayan bir metaanalizde, bakterilerin neden olduğu inflamasyonu, enfeksiyon dışı diğer inflamasyonlardan ayırt etmede PCT düzeylerinin CRP düzeylerinden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (93).

Prokalsitoninin enfeksiyon dışı inflamasyonda da yükseldiğini gösteren çok az çalışma vardır (94,95,96,97). Whang ve ark. prokalsitoninin ısı şoku, travma gibi enfeksiyon dışı inflamatuvar durumlarda da yükseldiğini göstermişlerdir (94). Polikistik over sendromlu kadınlarda yapılan bir çalışmada, prokalsitoninin obeziteyle ilişkili olarak aterosklerozda yükseldiği ve kronik endotelial inflamasyonun bir markerı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (97). Yine Wan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada makroalbuminüri olan diyabetik nefropatili hastalarda prokalsitonin düzeyi yüksek bulunmuştur (85).

Endotoksin enjeksiyonu sonrası prokalsitonin konsantrasyonu 4 saatte saptanabilir düzeye gelir, 6. saatte pik yapar, 8 ve 24. saatte ise plato fazını sürdürür (98). Plazma PCT düzeylerinin 25-30 saatlik yarılanma ömrü olduğu bildirilmektedir (99).

Prokalsitoninin yüksek olduğu durumlar tablo 2.4'de özetlenmiştir (100) .

Tablo:2.4. Prokalsitoninin Yüksek Olduğu Durumlar

Bakteriyel, fungal, viral, parazitik enfeksiyonlar
Cerrahi, travma, yanık
Kardiyojenik şok, miyokard enfarktüsü, pankreatit
Otoimmün Hastalıklar (SLE, Kawasaki hastalığı)
İnflamasyonla seyreden kronik hastalıklar (Renal yetmezlik, Karaciğer yetmezliği)
Son dönem maligniteler (Nöroendokrin tümör, Medüller tiroid karsinomu, Küçük hücreli akciğer kanseri, Karsinoid tümör)
Rabdomiyoliz

2.6. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, kalsiyum iyonlarının varlığında *S.pneumoniae*'nin somatik C-polisakkaridi ile presipitasyon veren bir akut faz serum proteinidir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında *S. pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir (101,102).

CRP sadece bakteri, mantar ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaridlere bağlanmakla kalmaz; kalsiyum iyonları varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidil kolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlar ile de bağlanır (103). CRP karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt ünitelerden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir (104). Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşmasıdır. Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan, diskoid yapıda, oldukça stabil bir proteindir. Proteolize oldukça dirençlidir (105).

CRP sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve değeri gün içerisinde değişiklik göstermez (106). Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır (107). Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükselebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü 18-19 saat olduğundan inflamasyon sonlandıktan sonra ancak 3-7 gün içerisinde normale döner (103). CRP metabolizmasındaki bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile sıkı bir paralellik gösterir (103). Serum CRP konsantrasyonu laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla

ölçülebilir. Bu yüzden hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre CRP'nin üstünlüğü vardır (103,104). Aynı zamanda literatürde belirtildiği gibi, CRP diğer akut faz reaktanlarına özellikle de eritrosit sedimentasyon hızına (ESH) göre çok daha az faktörden etkilenmektedir (104).

CRP bakteri, mantar ve parazitlerde bulunan fosforilkolin, galaktoz parçaları, diğer polisakkaridler ve peptidosakkaridlere bağlanır. CRP polivalan bir ligandla kompleksleştiği zaman kompleman sistemini C1q ile başlayan klasik yoldan aktive eder ve kendisi bir opsonin gibi davranır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'nin CRP'ye bağlandığını ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir. CRP, antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, inflamatuvar tepkimenin bir yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir. CRP ve kompleman komponentleri, mikroorganizmanın eliminasyonunda doğrudan rol oynayan akut faz proteinleridir (108,109,110,111,112,113). İn vitro çalışmalar CRP'nin nötrofilleri aktive ettiğini, trombositlerin agregasyonunu inhibe ettiğini, trombositlerin degranülasyonunu başlattığını, natural killer (NK) hücrelerinin aktivitesini arttırdığını, monosit ve makrofajların tümörosidal aktivitesini arttırdığını ve enfekte hücrelere karşı gelişen hücre bağımlı sitotoksik yanıtı potansiyel olarak kolaylaştırdığını göstermektedir (112).

CRP düzeyleri Akut MI, stres, travma, enfeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da bir hastalığın varlığını taramak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, yeni doğanda sepsisemi ve menenjitli takip etmek amacı ile kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar CRP'nin indirekt bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu da göstermektedir. Atherosklerozda CRP için öne sürülen ligandlar lipoproteinler iken, iskemik miyokardiumda, fosfolipaz A2 ile açığa çıkan lizofosfolipidler ileri sürülmektedir. Liganda bağlanan CRP klasik yolu aktive ederek, inflamasyonun güçlenmesine yol açmakta ve miyokardiumdaki doku hasarına katkıda bulunmaktadır (114).

Son yıllarda teknolojinin gelişmesiyle CRP'nin daha düşük serum düzeylerinin duyarlı bir şekilde ölçülmesi sağlanmıştır. Buna yönelik olarak daha hassas CRP ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. High sensitive CRP (HsCRP)'nin miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalıkları ile kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan sağlıklı kişiler arasında kardiyovasküler riski tahmin etme yeteneğinin yüksek olduğu bildirilmiştir (115,116). HsCRP'nin subklinik atherosklerozu olan veya olmayan olgularda prognozun belirlenmesinde kan basıncı değerleri, metabolik sendromun derecesi, Framingham risk skoru ve serum kolesterol değerleri yanı sıra riskin derecelendirilmesinde ek bir avantaj sağladığı belirlenmiştir (116).

CRP'nin Ölçüm Yöntemi

Nefelometri ve türbidimetri saçılan ışığı ölçme teknikleridir. Işık saçılımı, ışığın çözelti içindeki tanecikler ile etkileşimi sonucu oluşan fiziksel bir olaydır. Saçılan ışık gelen ışık ile aynı frekanstadır. Işık saçılım yöntemleri en iyi özgün proteinlerin ve haptenlerin immün ölçüm yöntemlerinde uygulanır. IgA-G-M, HsCRP, B2-mikroglobulin, Haptoglobulin, Kompleman C3-C4, Prealbumin bu yöntemle ölçülen protein ve haptenlerden bazılarıdır.

CRP için alınan serum örnekleri nefelometrik yöntemle (IMMAGE Immunochemistry Systems, Ireland, Beckman Coulter cihazı) çalışılabilir. Sistem, CRP'ye karşı oluşan monoklonal antikorlarla kaplı polistren partiküllerin hasta serumundaki CRP ile aglütine olması prensibine dayanır. Bu agregat formasyonunun oranı direkt olarak örnekteki CRP konsantrasyonunu verir. Ölçümlerin sonuçları cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır. Sağlıklı kişilerde beklenen CRP değeri 5 mg/L'nin altındadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Servisi ve İç Hastalıkları, Nefroloji ve Endokrinoloji polikliniklerinde diyabet tanısı ile veya diyabet dışı nedenlere bağlı kronik böbrek hastalığı tanısı ile takip edilen toplam 175 hasta ve 75 sağlıklı gönüllü alındı. Enfeksiyonu, kronik otoinflamatuar hastalığı, otoimmün hastalığı olanlar, hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulananlar çalışmaya alınmadı. Katılımcılar diyabetik nefropatisi olanlar (75 kişi), diyabeti olup nefropatisi olmayanlar (75 kişi), diyabet dışı nedenlere bağlı nefropatisi olanlar (25 kişi) ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu (75 kişi) olmak üzere 4 gruba ayrıldılar.

Çalışma hastanemiz etik kurulunca onaylandı. Prospektif değerlendirilecek veriler için hastalardan yazılı onam alındı.

Hasta ve kontrol gruplarının kayıtları incelenerek serum ve üriner kreatinin; serum CRP, HsCRP, prokalsitonin, beyaz küre, nötrofil, parathormon (PTH), HbA1c ve üriner protein değerleri elde edildi. Herhangi bir nedenle prokalsitonin ve HsCRP bakılan hastaların bu değerleri alındı. Bakılmamış hastaların serum prokalsitonin ve HsCRP düzeylerine bakıldı. Üriner protein/kreatinin oranı ve eGFR hesaplandı.

GFR, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü kullanılarak hesaplandı.

Serum ve üriner kreatinin, Jaffe kinetik metodu ile (Konelab 60i Termo Fisher Scientific Inc. MA, USA) ölçüldü. HbA1c, otomatik Tosoh G7 HbA1c Analyzer (Tosoh Corporation, Tokyo, Japan) kullanılarak analiz edildi. CRP için alınan serum örnekleri nefelometrik yöntemle (IMMAGE Immunochemistry Systems, Ireland, Beckman Coulter cihazı) çalışıldı. Prokalsitonin ILMA (immunoluminometrik assey, B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin/Germany) yöntemiyle çalışıldı. Beyaz küre ve nötrofil LH 750 Analyzer (Beckman Coulter, England) cihazı ile çalışıldı. PTH düzeyi 'Chemiluminescent Immunometric Assay' yöntemiyle çalışıldı.

İstatistik Yöntemi

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 20 paket programı ile analiz edildi.

Gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmemesi nedeniyle Mann Whitney U ve Kruskal Wallis-H Testinden yararlanıldı. Birim

sayılarının 20'den fazla olması nedeniyle Mann Whitney U Testi için standartlaştırılmış z değerleri verildi.

Kruskal Wallis-H Testinde anlamlı farklılıkların görülmesi durumunda Pos-Hoc Çoklu Karşılaştırma Testi ile aralarında farklılık olan gruplar belirlendi.

Nominal değişkenlerin grupları arasındaki farklılıklar incelenirken Ki-Kare Analizinden yararlanıldı.

Değişkenler arasındaki ilişkiler incelenirken Spearman's Korelasyon Katsayısından yararlanıldı.

Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir farklılığın/ilişkinin olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir farklılığın/ilişkinin olmadığı belirtildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza toplam 250 kişi dahil edildi. Çalışmaya alınan kişiler diyabetik nefropati hastalarından oluşan grup (grup 1), nefropatisi olmayan diyabetlilerden oluşan grup (grup 2), non-diyabetik nefropati hastalarından oluşan grup (grup 3) ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu (grup 4) olmak üzere dört gruba ayrıldı.

Çalışmaya katılan 250 kişinin 150'si kadın 100'ü erkekti (Tablo 4.1). Gruplara göre cinsiyet dağılımına bakıldığında her dört grubun da %60'ı kadın, %40'ı erkekti. Cinsiyet dağılımı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Çalışmaya Katılanların Cinsiyet Dağılımları

	n	%
Kadın	150	60
Erkek	100	40
Toplam	250	100

Tablo 4.2. Cinsiyetler Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığa İlişkin Ki-Kare Analizi Sonuçları

	Kadın		Erkek		Toplam		Ki-Kare Testi	
	n	%	n	%	n	%	Ki-Kare	p
Diyabetik Nefropati	45	60,0	30	40,0	75	100,0	0,000	1,000
Nefropatisi Olmayan DM	45	60,0	30	40,0	75	100,0		
Non-Diyabetik Nefropati	15	60,0	10	40,0	25	100,0		
Kontrol	45	60,0	30	40,0	75	100,0		
Toplam	150	60,0	100	40,0	250	100,0		

Grupların yaş ortalamaları sırasıyla grup 1 için 65.37 ± 11.36 , grup 2 için 61.56 ± 9.33 , grup 3 için 68.84 ± 13.39 , grup 4 için ise 59.64 ± 12.82 idi. Yaş bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p < 0,001$). Kontrol grubundakilerin yaşları diyabetik nefropati grubu ve non-diyabetik nefropati grubundakilerin yaşlarından anlamlı derecede düşüktü. Nefropatisi olmayan diyabetliler grubundakilerin yaşları ise non-diyabetik nefropati grubundakilerin yaşlarından anlamlı derecede düşüktü (Tablo 4.3). Ancak Meisner ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada PCT düzeyinin yaş ve cinsiyetle ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (117).

Tablo 4.3. Yaş Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal Wallis-H Testi Sonuçları

	n	Mean	Median	Min	Max	SS	Kruskal Wallis-H			Çoklu Karşılaştırma
							Sıra Ort.	H	p	
Diyabetik Nefropati	75	65,37	67	20	88	11,36	143,75	16,681	0,001	1-4 3-4 2-3
Nefropatisi Olmayan DM	75	61,56	60	45	88	9,33	113,69			
Non-Diyabetik Nefropati	25	68,84	70	38	90	13,39	159,16			
Kontrol	75	59,64	60	30	83	12,82	107,84			
Toplam	250	62,86	63	20	90	11,81				

Diyabetik nefropati grubunun ortalama kreatinin ve GFR değerleri sırasıyla 1.50 ± 0.89 ve 50.39 ± 22.26 idi. Nefropatisi olmayan diyabetlilerde bu değerler sırasıyla 0.85 ± 0.14 ve 80.13 ± 13.18 , non-diyabetik nefropatililerde 2.23 ± 1.65 ve 35 ± 16.38 , kontrol grubunda ise 0.81 ± 0.14 ve 84.80 ± 12.91 'di. Kreatinin ve GFR değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p < 0,001$). Kontrol grubundakilerin ve nefropatisi olmayan DM grubundakilerin kreatinin değerleri diyabetik nefropati ve non-diyabetik nefropati grubundakilerin değerlerinden anlamlı derecede düşüktü ($p < 0,001$). Diyabetik nefropati ve non-diyabetik nefropati grubundakilerin GFR değerleri ise kontrol grubu ve nefropatisi olmayan DM grubundakilerin değerlerinden anlamlı derecede düşüktü

($p<0,001$). Ancak diyabetik nefropati ve non-diyabetik nefropati gruplarının kreatinin ve GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kreatinin ve GFR Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılıklara İlişkin Kruskal Wallis-H Testi Sonuçları

		n	Mean	Median	Min	Max	SS	Kruskal Wallis-H			Çoklu Karşılaştırma
								Sıra Ort.	H	p	
Kreatinin (mg/dl)	Diyabetik Nefropati	75	1,50	1,27	0,64	5,16	0,89	177,81	124,222	0,001	1-2 1-4 2-3 3-4
	Nefropatisi Olmayan DM	75	0,85	0,83	0,62	1,21	0,14	92,60			
	Non-Diyabetik Nefropati	25	2,23	1,41	1,07	7,92	1,65	212,20			
	Kontrol	75	0,81	0,77	0,56	1,21	0,14	77,19			
	Toplam	250	1,17	0,92	0,56	7,92	0,85				
GFR (ml/dk)	Diyabetik Nefropati	75	50,39	47	9	99	22,26	74,15	124,865	0,001	1-2 1-4 2-3 3-4
	Nefropatisi Olmayan DM	75	80,13	80	61	120	13,18	157,60			
	Non-Diyabetik Nefropati	25	35,00	39	7	58	16,38	36,46			
	Kontrol	75	84,80	83	61	120	12,91	174,43			
	Toplam	250	68,10	73,50	7	120	24,63				

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

Grupların HsCRP düzeyleri incelendiğinde diyabetik nefropati grubunda 7.65 ± 7.85 olarak en yüksek düzeyde bulundu. Non-diyabetik nefropati grubunda 6.44 ± 4.99 , nefropatisi olmayan DM grubunda 4.73 ± 3.53 , kontrol grubunda ise 3 ± 2.48 olarak bulundu. İstatistiksel olarak sadece kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu. ($p<0,001$) (Tablo 4.5).

Grupların CRP düzeyleri incelendiğinde en yüksek değer 1.18 ± 1.25 ile non-diyabetik nefropati grubunda tespit edildi. Bu değer diyabetik nefropati grubunda 1.06 ± 1.08 , nefropatisi olmayan DM grubunda 0.82 ± 1.10 ve kontrol grubunda 0.61 ± 0.88 olarak bulundu. İstatistiksel olarak sadece diyabetik nefropati grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.5).

Kontrol grubunun ortalama prokalsitonin değeri 0.2 ± 0.09 iken nefropatisi olmayan DM grubunda bu değer 0.22 ± 0.14 idi. Prokalsitonin değeri diyabetik ve non-diyabetik nefropati gruplarında ise sırasıyla 0.24 ± 0.15 ve 0.30 ± 0.25 olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki ortalama prokalsitonin değerlerinde küçük bir fark bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. HsCRP, CRP ve Prokalsitonin Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılıklara İlişkin Kruskal Wallis-H Testi Sonuçları

		n	Mean	Median	Min	Max	SS	Kruskal Wallis-H			Çoklu Karşılaştırma
								Sıra Ort.	H	p	
HsCRP (mg/dl)	Diyabetik Nefropati	75	7,65	5,12	0,15	46,95	7,85	152,50	27,881	0,001	1-4 2-4 3-4
	Nefropatisi Olmayan DM	75	4,73	4,20	0,05	13,30	3,53	124,88			
	Non-Diyabetik Nefropati	25	6,44	5,70	0,54	14,00	4,99	145,18			
	Kontrol	75	3,00	2,55	0,12	11,10	2,48	92,56			
	Toplam	250	5,26	4,18	0,05	46,95	5,45				
CRP (mg/L)	Diyabetik Nefropati	75	1,06	0,81	0,09	7,32	1,08	151,62	22,408	0,001	1-4
	Nefropatisi Olmayan DM	75	0,82	0,57	0,04	7,24	1,10	124,15			
	Non-Diyabetik Nefropati	25	1,18	0,71	0,06	4,28	1,25	137,58			
	Kontrol	75	0,61	0,32	0,03	5,81	0,88	96,70			
	Toplam	250	0,87	0,53	0,03	7,32	1,06				
Prokalsitonin (ng/ml)	Diyabetik Nefropati	75	0,24	0,20	0,10	1,00	0,15	131,40	4,162	0,244	-
	Nefropatisi Olmayan DM	75	0,22	0,19	0,10	0,94	0,14	121,30			
	Non-Diyabetik Nefropati	25	0,30	0,23	0,10	1,07	0,25	147,18			
	Kontrol	75	0,20	0,19	0,10	0,63	0,09	116,57			
	Toplam	250	0,23	0,19	0,10	1,07	0,15				

Beyaz Küre sayısı ve nötrofil sayısı değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p<0,001$). Nefropatisi olmayan DM ve diyabetik nefropati grubundakilerin beyaz küre sayısı ve nötrofil sayısı değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Beyaz Küre Sayısı ve Nötrofil Sayısı Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılıklara İlişkin Kruskal Wallis-H Testi Sonuçları

		n	Mean	Median	Min	Max	SS	Kruskal Wallis-H			Çoklu Karşılaştırma
								Sıra Ort.	H	p	
Beyaz Küre Sayısı	Diyabetik Nefropati	75	8179,07	8140	1000	14100	2297,40	149,55	22,783	0,001	1-4 2-4
	Nefropatisi Olmayan DM	75	7764,67	7500	1200	14900	2198,31	135,47			
	Non-Diyabetik Nefropati	25	7106,80	6700	4100	12200	2010,09	109,76			
	Kontrol	75	6716	6660	3030	13400	1688,25	96,73			
	Toplam	250	7508,60	7225	1000	14900	2145,19				
Nötrofil Sayısı	Diyabetik Nefropati	75	5322,27	4960	1010	11500	1969,35	154,39	26,375	0,001	2-4 1-4
	Nefropatisi Olmayan DM	75	4636,13	4390	1970	11800	1717,23	128,53			
	Non-Diyabetik Nefropati	25	4698,40	4200	2400	11100	1971,61	124,38			
	Kontrol	75	3873,73	3690	1320	8900	1357,28	93,96			
	Toplam	250	4619,48	4225	1010	11800	1807,79				

Diyabetik nefropati grubunun ortalama spot idrar protein/kreatinin oranı 2.2 ± 2.71 iken bu değer diğer gruplarda sırasıyla 0.14 ± 0.08 , 1.29 ± 1.99 ve 0.12 ± 0.11 olarak bulundu. Proteinüri miktarı, diyabetik nefropati grubunda diğer gruplara göre belirgin olarak fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Ayrıca non-diyabetik nefropati grubundaki proteinüri düzeyi de kontrol grubu ve nefropatisi olmayan diyabetliler grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Spot İdrar Protein/Kreatinin Oranı Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılıklara İlişkin Kruskal Wallis-H Testi Sonuçları

		n	Mean	Median	Min	Max	SS	Kruskal Wallis-H			Çoklu Karşılaştırma
								Sıra Ort.	H	p	
Spot İdrar Protein /Kreatinin Oranı	Diyabetik Nefropati	75	2,20	0,71	0,51	12,40	2,71	205,46	156,516	0,001	1-2 1-3 1-4 3-2 3-4
	Nefropatisi Olmayan DM	75	0,14	0,11	0,03	0,46	0,08	89,15			
	Non-Diyabetik Nefropati	25	1,29	0,43	0,05	7,11	1,99	155,68			
	Kontrol	75	0,12	0,08	0,04	0,60	0,11	71,83			
	Toplam	250	0,87	0,18	0,03	12,40	1,86				

Diyabetik nefropati grubundaki hastalarda GFR 60'ın altında olanlarla GFR 60 ve üzerinde olanların HsCRP, CRP ve prokalsitonin (PCT) değerleri karşılaştırıldığında; GFR 60'ın altında olanlarda bu değerlerin ortalaması sırasıyla 9.01 ± 8.71 , 1.2 ± 1.19 ve 0.26 ± 0.16 idi. GFR 60 ve üzerinde olanlarda ise bu değerler sırasıyla 4.16 ± 3 , 0.71 ± 0.58 ve 0.18 ± 0.05 idi. Buna göre HsCRP ve CRP değerlerinde bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık vardı ($p < 0,05$). GFR değerleri 60'dan düşük olanların HsCRP ve CRP değerlerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. GFR 60'ın altında olanlarda ortalama prokalsitonin değeri daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Diyabetik Nefropati Grubundakilerin GFR Düzeylerine Göre HsCRP, CRP ve Prokalsitonin Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann-Whitney U Testi Sonuçları

		n	Mean	Median	Min	Max	SS	Mann-Whitney U		
								Sıra Ort.	z	p
HsCRP	GFR<60	54	9,01	6,84	0,15	46,95	8,71	42,45	-2,838	0,005
	GFR>60	21	4,16	3,52	0,79	11,70	3,00	26,55		
	Toplam	75	7,65	5,12	0,15	46,95	7,85			
CRP	GFR<60	54	1,20	1,00	0,18	7,32	1,19	41,27	-2,083	0,037
	GFR>60	21	0,71	0,51	0,09	1,97	0,58	29,60		
	Toplam	75	1,06	0,81	0,09	7,32	1,08			
Prokalsitonin	GFR<60	54	0,26	0,21	0,10	1,00	0,16	40,97	-1,900	0,057
	GFR>60	21	0,18	0,19	0,10	0,27	0,05	30,36		
	Toplam	75	0,24	0,20	0,10	1,00	0,15			

Diyabetik nefropati ve non-diyabetik nefropati gruplarındakilerin GFR değerleri ile PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p<0,001$). Bu ilişki çok güçlü olmamakla birlikte negatif yöndeydi ($r = -0,475$). GFR değerleri artarken prokalsitonin değerlerinin düştüğü görüldü (Tablo 4.9). Benzer şekilde GFR değerleri ile CRP ve HsCRP değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0,001$). Bu ilişki de çok güçlü olmamakla birlikte negatif yöndeydi (sırasıyla $r = -0,342$ ve $r = -0,415$). GFR değerleri artarken CRP ve HsCRP değerlerinin düştüğü görüldü (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Diyabetik Nefropati ve Non-Diyabetik Nefropati Grubundakilerde GFR Değerleri ile Prokalsitonin, CRP ve HsCRP Değerleri Arasındaki İlişkileri Gösteren Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları

		Prokalsitonin	CRP	HsCRP
GFR	r	-0,475	-0,342	-0,415
	p	0,001	0,001	0,001
	N	100	100	100

Çalışmaya katılan 140 kişinin HbA1c düzeylerine bakıldı. HbA1c değerleri ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p < 0,05$). Bu ilişki çok güçlü olmamakla birlikte pozitif yöndeydi ($r = 0,207$). HbA1c değerleri arttıkça CRP değerlerinin de arttığı görüldü (Tablo 4.10).

HbA1c değerleri ile prokalsitonin ve HsCRP değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. HbA1c Değerleri ile Prokalsitonin, CRP ve HsCRP Değerleri Arasındaki İlişkileri Gösteren Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları

		Prokalsitonin	CRP	HsCRP
HbA1c	r	-0,077	0,207	0,124
	p	0,364	0,014	0,144
	N	140	140	140

Sadece nefropatili gruplardaki (grup 1 ve grup 3) hastaların HbA1c düzeyleri ile PCT, CRP ve HsCRP düzeyleri kıyaslandığında ise hiçbirinin HbA1c düzeyi ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Diyabetik Nefropati ve Non-Diyabetik Nefropati Grubundakilerde HbA1c Değerleri ile Prokalsitonin, CRP ve HsCRP Değerleri Arasındaki İlişkileri Gösteren Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları

		Prokalsitonin	CRP	HsCRP
HbA1c	r	-0,054	0,235	0,154
	p	0,662	0,052	0,207
	N	69	69	69

23 diyabetik nefropatili ve 10 non-diyabetik nefropatili toplam 33 hastanın serum PTH değerlerine bakıldı. Bu hastalarda serum PTH düzeyi ile serum PCT ve CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 4.12). Bu ilişki çok güçlü olmamakla birlikte pozitif yöndeydi ($r = 0,374$ $r=0,361$). PTH değerleri artarken PCT ve CRP değerlerinin de arttığı görüldü. HsCRP ile PTH değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.12. Diyabetik Nefropati ve Non-Diyabetik Nefropati Grubundakilerde PTH Değerleri ile Prokalsitonin, CRP ve HsCRP Değerleri Arasındaki İlişkileri Gösteren Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları

		Prokalsitonin	CRP	HsCRP
PTH	r	0,374	0,361	0,309
	p	0,032	0,039	0,080
	N	33	33	33

5.TARTIŞMA

Prokalsitonin moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kDa olan, 116 aminoasid içeren bir polipeptiddir. Kalsitonin prekürsörü bir prohormon olarak ilk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bir sepsis markeri olarak da ilk kez 1993 yılında tanımlanmıştır. PCT'nin, ilk defa Assicot ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada çeşitli bakteriyel enfeksiyonların varlığında plazmada düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (12). Daha sonraları Nylen ve arkadaşları tarafından bu molekülün sepsiste rol oynayan bir mediyatör olduğu ve inflamatuvar olaylarla ilişkili olduğu anlaşılmıştır (118). Özellikle bakteriyel, fungal ve paraziter enfeksiyonların spesifik bir göstergesi olduğu düşünülmüştür. PCT'nin enfeksiyonlar ve sepsis ile ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur.

Al-Nawas ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada sepsis şüphesi olan 337 hastadan sadece sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olan hastalarda PCT değeri ortalamasını 0.6 ng/ml olarak bulmuştur. Bunun yanında sepsis kriterlerini karşılayan 122 hastada prokalsitonin değeri ortalamasını bu değer yaklaşık 10 katı, septik şok tanısı alan hastalardaki PCT değeri ortalamasını da bu değer yaklaşık 50 katı olarak ölçmüşlerdir. Bu çalışmada prokalsitoninin, enfeksiyonun ağırlığının belirlenmesinde, hastalığın prognozunun tahmininde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlı bir gösterge olduğu ve ağır enfeksiyon süresince yüksek olan PCT düzeylerinin uygun tedavi ile çok düşük düzeylere gerilediği saptanmıştır (119).

De Werra ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, septik şoktaki serum prokalsitonin değerinde oldukça büyük artış (ort: 72-135 ng/ml) saptanırken, kardiyojenik şokta çok az bir artış (ort: 1.4 ng/ml) saptanmıştır. Bu bulgulardan septik şoktaki serum prokalsitonin değerindeki artış nedeninin kötü organ perfüzyonu değil, enfeksiyona olan inflamatuvar reaksiyon olduğu anlaşılmaktadır (120).

Müller ve arkadaşları, yoğun bakımdaki sepsisli hastalarda prokalsitonin, CRP ve IL-6 düzeylerini araştırmışlar ve prokalsitoninin sepsisi tespit etme ve takip açısından diğerlerinden daha güvenilir olduğunu savunmuşlardır. Sınır değeri ise 1 ng/ml olarak hesaplamışlardır (121).

Hastanede yatan hastalarda bakteriyel enfeksiyonun tanısında prokalsitonin ve CRP düzeylerinin karşılaştırıldığı 12 çalışmayı kapsayan meta analizde, bakteriyel enfeksiyonu

diğer enfeksiyon dışı sistemik inflamasyon nedenlerinden ayırt etmede PCT düzeylerinin CRP düzeylerinden daha yararlı olduğu bildirilmiştir (122).

Delevaux ve arkadaşları, iç hastalıkları servisinde yatan ateşli 173 hasta ile yaptıkları çalışmada, bakteriyel, fungal ve paraziter hastalıkların diğer ateşli hastalıklardan ayırımında prokalsitonini, CRP ve lökosit sayısından daha faydalı bulmuşlar, sınır değeri 1.2 ng/ml olarak hesaplamışlardır. 1.2 ng/ml'nin üzerindeki prokalsitonin değerlerinde, her zaman bakteriyel enfeksiyon düşünüp antibiyotik tedavisi başlanması gerektiğini savunmuşlardır (123).

Chirouze ve arkadaşlarının 165 ateşli hasta ile yaptığı çalışmada, bakteriyel enfeksiyonları diğer ateşli hastalıklardan ayırmada prokalsitonin, CRP ve lökosit sayısından daha üstün bulunmuştur. Sınır değer olarak ise 0.4 ng/ml bulunmuştur. Bu değer % 98.8 negatif öngörü değerine sahip olduğunu ve 0.4 ng/ml'nin altındaki prokalsitonin değerlerinde bakteriyel enfeksiyon olasılığının çok düşük olduğunu, dolayısıyla antibiyotik kullanımının gereksiz olduğunu savunmuşlardır (124).

Yapılan bazı çalışmalarda PCT düzeylerinin enfeksiyon durumu olmaksızın bazı sistemik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda da artabileceği anlaşılmıştır. Bu artışın hangi hastalıklarda ve hangi düzeyde olduğu ile ilgili farklı veriler mevcuttur.

Scire ve arkadaşlarının bağ dokusu hastalığı bulunan 52 kişi ile yaptığı çalışmada, hastalar bakteriyel enfeksiyonu olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmış ve iki grubu birbirinden ayırmada, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızında anlamlı sonuca ulaşılamazken, prokalsitonin değerleri anlamlı bulunmuştur. Sınır değer 0.5 ng/ml olarak belirlenmiştir (125).

Anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitlerde prokalsitonin seviyelerinin yüksek olduğunu ilk kez Ebherhard ve arkadaşları göstermişlerdir (126).

Okada ve arkadaşları, Kawasaki hastalığında, enfeksiyon olmadan prokalsitonin seviyelerinde yükseklik saptamışlar ve hastalığın aktivasyon belirteci olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır (127).

Schwenger ve arkadaşları, SLE ve romatoid artrit prokalsitonin seviyelerinin <0.5 olduğunu belirtmişler, ANCA ilişkili vaskülitlerde sınır değeri 0.89 ng/ml, Wegener için ise sınır değeri 3.3 ng/ml olarak hesaplamışlardır (128).

Yapılan birçok çalışma sonucunda serum PCT düzeylerinin akut kardiyojenik şok, akut pankreatit, romatoid artrit, SLE, amiloidozis, Kawasaki hastalığı gibi bazı inflamatuvar akut ve kronik hastalıklarda artabileceği görülmüştür. Bu durum bunların dışındaki diğer bazı inflamatuvar hastalıklarda da PCT düzeylerinde artış olabileceğini düşündürmektedir.

DM, diyabetik nefropati, non-diyabetik nefropati mikroi inflamasyonla seyreden kronik hastalıklardır. Bu inflamasyon nedeniyle bu hastalıklarda da PCT değerlerinde yükselme olabileceği akla gelmektedir. Çalışmamızın amacı böyle bir artışın olup olmadığını tespit etmek, varsa hangi seviyede olduğunu belirlemek ve sık görülen bir sağlık sorunu olan DM, onun komplikasyonu olan diyabetik nefropati ve non-diyabetik nefropatide kronik inflamasyon ile akut enfeksiyonun ayırımında PCT düzeyinin ne derece güvenilir olduğunu belirlemektir.

Çalışmamızda kontrol grubundan nefropatisi olmayan DM, diyabetik nefropati ve non-diyabetik nefropati grubuna doğru gidişte ortalama prokalsitonin değerlerinde (sırasıyla 0.2 ± 0.09 , 0.22 ± 0.14 , 0.24 ± 0.15 , 0.3 ± 0.25) küçük bir artış olmakla birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak nefropatili gruplarda GFR düzeyi ile prokalsitonin değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. GFR azaldıkça prokalsitonin değerlerinde artış tespit edildi. Bu fark nefropatinin etiyolojik nedeninden bağımsız bir durumdu. Non-diyabetik nefropati grubundaki ortalama prokalsitonin değerlerinin (mean=0.3) diyabetik nefropati grubundan (mean=0.24) anlamlı olmayacak düzeyde de olsa bir miktar daha fazla bulunmasının nedeninin etiyolojik nedenden ziyade, bu grubun ortalama GFR düzeyinin daha düşük olması olabileceği düşünüldü. Tüm bu veriler bize kronik böbrek hastalığındaki mikroi inflamasyonun prokalsitonin değerlerinde bir miktar artışa neden olabileceğini gösterdi. Ancak bu artışın ileri evre (Evre 4, Evre 5) böbrek hastalıklarında daha belirgin olacağı düşünüldü. Herget-Rosenthal ve arkadaşlarının 37 kontrol, 281 KBH, 31 periton diyalizi (PD) ve 65 hemodiyaliz (HD) hastasında yaptıkları bir çalışmada Evre 5 KBH, PD ve HD hastalarında serum prokalsitonin ve CRP düzeyleri daha erken evre KBH ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. En yüksek düzeyler sırasıyla HD, PD ve Evre 5 KBH hastalarında tespit edilmiştir (129).

Opartna ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada enfeksiyonu olmayan 28 sağlıklı gönüllü ile 28 periton diyalizi hastasının serum prokalsitonin ve CRP düzeyleri karşılaştırıldı. Periton diyalizi grubunda her iki değer de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (130).

Çalışmamızda gruplar arasındaki prokalsitonin değerlerinde anlamlı bir fark bulunmamasına, çalışmaya alınan nefropati grubundaki hastalar içinde erken evre böbrek hastalığı olan kişilerin de bulunmasının neden olmuş olabileceği düşünüldü.

Renal replasman tedavisi alan hastalarda kronik böbrek hastalığında oluşan mikroinflamasyonun yanında yapılan periton diyalizi veya hemodiyaliz de ekstra bir inflamasyon yükü oluşturduğu akılda tutulmalıdır. Bu nedenle hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastalar çalışmamızın dışında tutuldu.

GFR düzeyindeki azalma ile birlikte olan prokalsitonin değerlerindeki artışın prokalsitoninin klerensinde bir azalma sonucu oluşabileceği de düşünülebilir. PCT'in renal klerensiyle ilgili bazı çalışmalar mevcuttur. Meisner ve arkadaşlarının 143 hastada yaptıkları bir çalışma sonucunda renal eliminasyonun PCT'nin plazmadan temizlenmesinde major bir mekanizma olmadığı tespit edilmiştir (131). Yine Meisner ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada PCT yarılanma süresinin renal fonksiyonlar, yaş ve cinsiyetle ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (117). Sitter ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada serum prokalsitonin eliminasyonunun renal fonksiyon kaybından etkilenmediği gösterilmiştir (132).

Çalışmamızda diyabetik nefropatili hastalardaki proteinüri düzeyi nefropatisi olmayan DM grubundan belirgin olarak fazla bulundu. İki grup arasındaki PCT düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Bu durumun da diyabetik nefropatili grupdakilerin daha büyük oranda Evre 3 KBH'lı hastalar olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Böylece diyabetik nefropatili hastalarda PCT artışından, proteinüri düzeyinden ziyade KBH'nın evresinin yani GFR düzeyinin daha etkili olduğu düşünüldü. Çalışmamızda bu durumu destekleyen bir başka veri de; diyabetik nefropati grubundaki proteinüri düzeyinin non-diyabetik nefropati grubundan belirgin şekilde fazla olmasına rağmen, GFR düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamasından dolayı iki grup arasındaki PCT düzeyleri arasında da anlamlı bir fark bulunmamasıdır.

Wan ve arkadaşları <30 mg/gün albuminürisi olan 76 DM hastası, 30-300 mg/gün mikroalbuminürisi olan 81 DM hastası, >300 mg/gün makroalbuminürisi olan 87 DM hastası ve 82 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada, serum PCT değerlerinin makroalbuminüri grubunda belirgin olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca PCT değerleri ile CRP değerleri arasında da pozitif bir korelasyon saptanmıştır (85). Ancak bu çalışmada grupların GFR düzeyleri belirtilmemiştir.

Çalışmamızda gruplar arasındaki CRP ve HsCRP değerleri arasında anlamlı bir fark vardır. Özellikle HsCRP düzeyi diğer üç grupta kontrol grubuna göre belirgin olarak fazla iken CRP düzeyi ise sadece diyabetik nefropati grubunda anlamlı olarak fazlaydı. Ayrıca prokalsitonine benzer şekilde GFR düzeyi azaldıkça CRP ve HsCRP değerleri de artmaktadır.

Yani CRP ve HsCRP değerleri primer hastalığa bağlı mikroi inflamasyona PCT'den daha duyarlı olarak değerlendirildi. Bu veriler bize; her ne kadar böbrek yetmezliğinde PCT düzeylerinde artış olsa da, diyabetik ve nefropatili hastalarda PCT düzeyinin bakteriyel, paraziter ve fungal enfeksiyonlarla sepsisin değerlendirilmesinde CRP ve HsCRP'ye göre daha güvenilir olduğunu göstermektedir. Burada önemli bir nokta da özellikle HsCRP'nin atheroskleroz ve atherosklerotik kalp hastalığı ile olan ilişkisidir (115,116). Çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak çalışmaya katılanlar atherosklerotik kalp hastalığı yönünden değerlendirilmemişlerdir. Ancak DM ve nefropatinin koroner arter hastalığı için önemli risk faktörleri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle HsCRP değerlerinin yüksek bulunmasında primer hastalığın neden olduğu mikroi inflamasyonun yanında atherosklerozun da etkisi olmuş olabilir.

Aksu ve arkadaşlarının akut hiperglisemi ile başvuran 88 hastada yaptıkları bir çalışmada, hastaların başvuru anındaki ve hiperglisemi düzeltildikten 6 saat sonraki serum PCT düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrasındaki PCT değerlerinde başvuru anındaki değerlere göre anlamlı düşüş tespit edilmiştir (133). Bu durum kan şekeri disregülasyonunun da serum PCT düzeylerini yükseltebileceğini gösterdi. Ancak bizim çalışmamızda HbA1c düzeyleri ile PCT değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda nefropati grubundaki bazı hastalarda bakılan PTH değerleri ile PCT değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. PTH değeri arttıkça PCT değerlerinde de artış olduğu görüldü. Kronik böbrek hastalıklarında sekonder hiperparatiroidi görülmektedir. Genellikle böbrek yetmezliğinin evresi ilerledikçe ve GFR azaldıkça PTH düzeyleri de artmaktadır. PCT ile PTH arasındaki pozitif yönlü ilişkinin de öncelikli olarak bu nedene bağlı olduğu düşünüldü. Ancak diğer yandan da hem PCT hem de PTH kalsiyum metabolizmasında rol alan iki etkidir. Bu nedenle bu iki etken arasında bu metabolizma üzerinden de bir ilişki olabilir. Bu ilişkiyi gösterebilmek için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Abbasi ve arkadaşlarının 8592 kişi ile yaptıkları bir kohort çalışmasında, plazma PCT düzeyinin genel popülasyondaki tip 2 DM insidansının bağımsız bir göstergesi olabileceği ve kalsitonin-related sistemin DM patofizyolojisinde potansiyel bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (134).

Çalışmamızda göz önünde bulundurulması gereken bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmamıza alınan kişilerin, çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri dışındaki kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon gibi diğer komorbiditeleri değerlendirmeye alınmadı. Yine nefropati grupları ile diğer gruplar arasında yaş

ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Çalışmaya alınan hastaların hepsinde değil sadece klinik endikasyonu olan bir kısmında serum HbA1c (n=140) ve serum PTH (n=33) değerlerine bakıldı.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda gruplar arasındaki prokalsitonin değerlerinde fark olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak etiyolojik nedenden bağımsız olarak GFR ile PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Bu durum bize etiyolojik nedenden bağımsız olarak özellikle GFR'nin daha düşük olduğu ileri evre böbrek yetmezliklerinde PCT değerlerinde artış olacağını gösterdi. Ancak hangi evrede ne düzeyde bir artış olacağını belirlemek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda PCT düzeyi ile HbA1c ve proteinüri düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu durum bize yine diyabetik nefropatide de özellikle GFR'nin azalmaya başladığı ileri evrelerde PCT düzeylerinde artış olacağını düşündürdü.

PTH düzeyi ile PCT değerleri arasında pozitif bir ilişki bulundu. Bu ilişkinin de öncelikli olarak böbrek yetmezliğinin düzeyi ile alakalı olduğu düşünüldü. Bunun yanında hem PTH hem de PCT'in kalsiyum metabolizmasında rol oynamaları kalsitonin-related sistem üzerinden de etkileşebileceklerini akla getirmektedir. Ancak bununla ilgili geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak etiyolojik nedenden bağımsız olarak (diyabetik veya non-diyabetik), özellikle ileri evre böbrek yetmezliklerinde PCT değerlerinde artış olmaktadır. Ancak yine de KBH ve diyabetik nefropatilerde bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsisin ayırıcı tanısında PCT; CRP ve HsCRP'ye göre daha güvenilirdir. Çok daha geniş kapsamlı çalışmalarla standart bir PCT referans değerinin yerine, kronik böbrek hastalığının evrelerine göre PCT referans alt değerleri belirlenerek, bu hastalarda PCT'in enfeksiyona karşı olan spesifitesi daha da arttırılabilir.



KAYNAKLAR

- 1.Zimmet P., Williams J., de Courten M. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Eds: J.A.M. Wass, S.M. Shalet, E. Gale, S. Amiel. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford, New York, Oxford University Press, pp 1635-1646.
- 2.İnternational Diabetes Federation, Diabetes Atlas Update 2012.
- 3.Sekikawa A, LaPorte RE. Epidemiology of insulin dependent diabetes mellitus. Eds: KGMM Alberti, P Zimmet, RA DeFronzo, Keen, International Textbook of Diabetes Mellitus, 2nd Ed., Volume I, New York, John Wiley & Sons Ltd, 1997, pp 89-96.
- 4.Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-53.
- 5.Karter AJ, Ferrara A, Liu JY, Moffet HH, Ackerson LM, Selby JV. Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. JAMA 2002 May 15;287:2519-27.
- 6.Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51-243.
- 7.Antonio Alberto Lopes. End-Stage Renal Disease Due To Diabetes In Racial/Ethnic Minorities and Disadvantaged Populations Ethnicity & Disease, 2009; 19: 1-51
- 8.Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35: 12-7.
- 9.Jorge L. Gross, Azevedo MD, et al. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, And Treatment. Diabetes Care 2005; 28:176–88.
10. Wiwanitkit V. Diabetic nephropathy without hyperglycemia. Diab Met Syndr Clin Res Rev 2009; 3: 118-9.
- 11.Zelmanovitz T, Gerchman F, Balthazar AP, Thomazelli FC, Matos JD, Canani LH. Diabetic nephropathy. Diabetol Metab Syndr 2009; 21: 1-10.
- 12.Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohoun C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 1993;341:515-8.

- 13.Becker KL, Nylén ES, White JC, et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1512–25.
- 14.Müller B, White JC, Nylén ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:396–404.
- 15.Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Fauci A, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. (eds), Harrison's Principle of Internal Medicine. 14. edition. New York, McGraw Hill Companies 1998;Volume 2:2060-80.
- 16.Koloğlu S. Diabetes Mellitus. Koloğlu S. (ed), Endokrinoloji Temel ve Klinik. Birinci Baskı. Ankara, Medical Network & Nobel 1996;368-85.
- 17.Diagnosis and classification of diabetes Mellitus,position statement,ADA2012.
- 18.Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes ve Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2014.
- 19.Orhan Y, Diabetes Mellitus, Sencer E (Editör), Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2001:246-51.
- 20.King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes Care 1993;16:157-77.
- 21.Haris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Golstein DE, Little RR, Wiedmeyer H-M, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in U.S. Adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1994. Diabetes Care 1998;21:518-24.
- 22.Satman I, Yılmaz MT, Baştar I, Şengül A, Sargın M, Salman F, Salman S, Karşıdağ K, Dinççağ N, Yıllar G, Tütüncü Y and TURDEP Group. Diabetes Epidemiology Study in Turkey: First step data result. Diabetes 1998;47:384,1480
23. Satman I ve arkadaşları Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-2), 2010

24. Eastman RC, Cowie CC, Harris MI. Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. *Diabetes Care* 1997;20:127-8.
25. Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, Ida Chen Y-D, Vadhem CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998;21:80-86.
26. American Diabetes Association, Consensus statement: Postprandial plasma glucose. *Diabetes Spectrum* 2001 ;14: 71-74.
27. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-621
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
29. Jorge L. Gross, Azevedo MD, et al. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, And Treatment. *Diabetes Care* 2005; 28:176–88.
30. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Rottiers RE, Fuller JH. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int* 2001; 60: 219 –27.
31. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 12-7.
32. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32: 64-78.
33. Kimmelstiel P, Wilson C. Inter-capillary lesions in glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936; 12: 83-97.
34. Keane WF. Kidney in nutritional disorders. In: Massry SG, Glassock RJ, editors. *Textbook of Nephrology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995. p. 1135-71.
35. Ritz E, Zeng X. Diabetic nephropathy - Epidemiology in Asia and the current state of treatment. *Indian J* 2011; 21: 75-84.

36. Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of type 2 diabetes an increasing problem, also in dialysis units. In: Mogensen CE, editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Pres 2002: 21- 30.
37. Williams ME, Stanton RC. Management of diabetik kidney disease. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14nd ed. Boston: Lippincott William&Wilkins; 2005:925-50.
38. Türkiye'de, Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2009 Istanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları. İstanbul: Pasifik Reklam ve Tanıtım Hizmetleri / Metris Matbaacılık; 2010: 1-88.
39. Sharma V, Sharma PL. Role of Different Molecular Pathways in the Development of Diabetes- Induced Nephropathy. J Diabetes Metab 2013; doi:10.4172/2155-6156.S9-004.
40. Parving HH, Ostorby R, Anderson PW, Hsuoh WA. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM, editor. The Kidney. 5nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996:1864-92.
41. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 1998; 339: 69-75.
42. Fioretto P, Vestra MD, Saller A, Mauer M. Renal structure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. In: Mogensen CE, editor. The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus. 5nd ed. Norwell: Kluwer Academic Publishers; 2000:225- 36.
43. Yıldız A. Sekonder Glomerüler Hastalıklar. Erol Ç. İç Hastalıkları 1.baskı, Ankara: Nobel Tıp, 2008; 2861-2868.
44. Komers R, Lindsley JN, Oyama TT. Immunohistochemical and functional correlations of renal cyclooxygenase-2 in experimental diabetes. J Clin Invest. 2001; 107:889-98.
45. The Diabetes Control and Complications Trail (DCCT) Research Group. The effect of intensive therapy on the devolpment and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1993;329:977-93.

46. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS). *Lancet* 1998;352:837-85.
47. Thomas MC, Baynes JW, Thorpe SR, Cooper ME. The role of AGEs and AGE inhibitors in diabetic cardiovascular disease. *Curr Drug Targets*. 2005;6:453-74.
48. Schernthaner G, Schernthaner GH. Diabetic nephropathy: new approaches for improving glycemic control and reducing risk. *J Nephrol* 2013; 26:975-85.
49. Wells BG, Schvinghammer TL, Malone PM, Koleser JM, Rotschafer JC, Dipiro JT. Diabetic nephropathy. *Pharmacotherapy Principles and Practice* 2007; 501- 11.
50. Krolewski AS, Neg DP, Canani LH, Warram JH. Genetics of diabetic nephropathy: how far are we from finding susceptibility genes?. *Adv Nephrol Necker Hosp* 2001; 31: 295-15.
51. Cox DJ, Kovatchev PB, Gonder-Frederick AL, et al. Relationships Between Hyperglycemia And Cognitive Performance Among Adults With Type 1 And Type 2 Diabetes. *Diabet Care* 2005; 28:1-3.
52. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 : 2560-72.
53. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998; 158: 998-1004.
54. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-9.
55. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 911-6.
56. Rajiv Agarwal. Smoking, oxidative stress and inflammation: Impact on resting energy expenditure in diabetic nephropathy. *BMC Nephrology* 2005: 6-13.

57. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997; 314: 783-8.
58. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004; 66: 1596–605.
59. Caramori ML, Gross JL, Pecis M, De Azevedo MJ. Glomerular filtration rate, urinary albumin excretion rate, and blood pressure changes in normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic patients: an 8-year follow-up study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1512-6.
60. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1127-33.
61. Vora JP, Dolben J, Dean JD, et al. Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992; 41: 829-35.
62. Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347: 795-7.
63. Parving HH, Tarnow L, Rossing P. Genetics of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2509-17.
64. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 213-9.
65. Freedman BI, Bostrom M, Daeiagh P, Bowden DW. Genetic Factors in Diabetic Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1306–16.
66. Mauer M, Fioretto P, Woredekal Y, Friedman EA. Diabetic nephropathy. In: Schrier RW, editor. *Diseases of the kidney and urinary tract*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2083–116.
67. Wolf G, Ritz E. Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Prevention and Patient Management. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1396–405.
68. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39.

69. Jude EB, Anderson SG, Cruickshank JK, et al. Natural history and prognostic factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Q J Med* 2002; 95: 371–7.
70. Stanvinkel P., Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated?, *Nephrol Dial Transplant*. 2002, 17 Suppl 8:33-38; discussion 40.
71. Müller B, Becker KL. Procalcitonin: How a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 595-602.
72. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:1–9.
73. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-93.
74. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 679-88.
75. Assicot M, Genderel D, Carasin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8.
76. Meisner M, Tschaikowsky K, Spiessl CH, Schüttler J. Procalcitonin a marker or modulator of the acute immune response. *Intens Care Med* 1996; 22 (Suppl 1): 14.
77. Nijsten MW, Olinga P. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28: 586-8.
78. Oberhoffer M, Vogelsang H, Meier-Hellmann A, et al. Antikatacalcin-antibody reaction in different types of human leukocytes indicates procalcitonin content. *Shock* 1997;7:123
79. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002;20: 1-9.

80. Blijlevens NMA, Donnelly JP, et al. Procalcitonin does not discriminate infection from inflammation after allogenic bone marrow transplantation. Clin Diag Lab Immunology 2000; 7: 889-92.
81. Steinwald PM, Whang KT, Becker KL, Snider RH, Nylen ES, White JC. Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. Crit Care (Lond) 1999; 3: 11-6.
82. Meissner M. Procalcitonin: A new, innovative infection parameter; biochemical and clinical aspects. 3rd revised and extended Ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000:9.
83. Meissner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic AL, Schüttler J. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997; 35: 597-601
84. Altındış M, Özdemir M. Bir bakteri infeksiyon belirleyicisi: Prokalsitonin. Enfeksiyon Dergisi 2003; 17: 251-7.
85. Wan ZM, Chen WY, Lu ML, Zhou HT, Gao YL, Zhang C, Han G, Tang XL, Huang XD. Higher procalcitonin level in diabetic nephropathy patients compared with healthy volunteers. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2014 May;45:442-6.
86. Boeken U, Feindt P, et al. The influence of extracorporeal circulation and inflammatory responses such as SIRS and sepsis on secretion of procalcitonin. J Clin Basic Cardiol 1999; 2: 225.
87. Chiwakata CB, Manegold C, Bönicke L, Waase I, Jülch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with plasmodium falciparum malaria. J Infec Dis 2001; 183: 1161-4.
88. Hollenstein U, Looareesuwan S, et al. Serum procalcitonin levels in severe plasmodium falciparum malaria. Am J Trop Med Hyg 1998; 59: 860-3.

- 89.Smith MD, Suputtamongkol Y, et all. Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. Clin Infec Dis 1995; 20: 641-5.
- 90.Gerard Y, Hober D, Petitjen J, Assicot M, Bohuon C, Mouton Y, Wattré P. High serum procalcitonin level in a four-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis (letter). Infection 1995; 23: 310-1.
- 91.Wanner G, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure and mortality in injured patients. Crit Care Med 2000;28:950-7.
- 92.Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES, Kussner C, Thiede A.. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. Dig Surg 1998;15:260-5.
- 93.Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and metaanalysis. Clin Infect Dis 2004;39:206-17.
- 94.Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylen ES, Snider RH, Simon GL et al Calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3296-301.
- 95.Nylén ES, Al Arifi A, Becker KL, Snider RH Jr, Alzeer A. Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. Crit Care Med 1997;25:1362-5.
- 96.Kafkas N, Venetsanou K, Patsilinos S, Voudris V, Antonatos D, Kelesidis K et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction Acute Card Care 2007;1-7.
- 97.Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Müller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:6014-21.
- 98.Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1605-8.

99. Maruna P, Nedeljkovic K, Grlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49: 57-61.
100. Meisner M. Update on Procalcitonin Measurements. *Ann Lab Med* 2014;34:263-273
101. Larsson S. C-reactive protein levels after elective orthopaedic surgery. *Clin Orthop Rel Res* 1992; 275: 237-42.87
102. Scherer MA, Neumaier M. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res* 2001; 393: 287-93.96
103. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.
104. Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orth J* 2002; 15: 13-6.
105. Pova P. C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-43.
106. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-30.
107. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994 Feb; 15: 81-8.
108. Beutler B, Cerami A. Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987; 317: 379-85.
109. Fong Y, Lowry S. Tumor necrosis factor in pathophysiology of infection and sepsis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990 May; 55: 157-70.

110.Cassatella MA. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. Immunol Today 1995; 16: 21-6.

111.Michie HR, Manogue KR, et all. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. N Engl J Med 1988 Jun 9; 318: 1481-6.

112.Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). Science 1985 Nov 8; 230: 630-2.

113.Calandra T, Baumgartner JD, et all. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon in serum of patients with septic shock. J Infect Dis 1990 May; 161: 982-7.

114.Albert R.K., Slutsky A.,Raneri M. Clinical Critical Care Medicine, Akpir K., Tuğrul S.(Çeviri) Klinik Yoğun Bakım, 2009

115.Verma S, Szmitko PE, Yeh ET. C-reactive protein: structure affects function. Circulation 2004;109:1914-7.

116.Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. Curr Probl Cardiol 2004;29:439-93.

117.Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. Intensive Care Med. 2000;26 Suppl 2:212-6.

118.Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL.Mortality isincreased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive toprocalcitonin in experimental sepsis. Crit Care Med 1998; 26: 1001-6.

119.Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. Eur J Med Res 1996; 1: 331-3.

120. De Werra I, Jaccard C, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors and procalcitonin concentrations: Comparison in patients' septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25: 607-13.
121. Müller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:977-83.
122. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206-17
123. Delevaux I, Andre M, Colombier M, Albuisson E, Meylheuc F, Begue J, Piette J, Aumaitre O. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003; 62:337-340.
124. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabud C, Gil H, Khayat N. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35:156-61.
125. Scire C, Cavagna L, Perotti C, Buruschi E, Caporali R, Montecucco C. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clinical and Experimental rheumatology* 2006; 24: 123-128.
126. Ebherhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R: Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997; 40:125-6.
127. Okada Y, Minakami H, Tomamasa T et al.: serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. *J Infect* 2004; 48: 199-205.
128. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 1998;26:274-6.

129. Herget-Rosenthal S, Klein T, Marggraf G, Hirsch T, Jakoby H-G, Philipp T, Kribben A. Modulation and Source of Procalcitonin in Reduced Renal Function and Renal Replacement Therapy. *Scandinavian Journal of Immunology* 2005;61:180-6.
130. Opartna S, Klaboch J, Opatrny K Jr, Holubec L, Tomsu M, Sefrna F, Topolcan O. Procalcitonin levels in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International* 2005;25:470-2
131. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:79-87.
132. Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiff H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *JN* 2002; 15: 297-301.
133. Aksu N M, Aksoy D Y, Akkaş M, Yilmaz H, Akman C, Yildiz B O, Özmen M M, Usman A. 25-OH-Vitamin D and procalcitonin levels after correction of acute hyperglycemia. *Med Sci Monit* 2013;19:264-8.
134. Abbasi A, Corpeleijn E, Postmus D, Gansevoort R T, De Jong P E, Gans R O B, Struck J, Hillege H L, Stolk R P, Navis G, Bakker S J L. Plasma procalcitonin and risk of type 2 diabetes in the general population. *Diabetologia* 2011;54:2463-65.









