



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİYABETİK NEFROPATİLİ
HASTALARDA MYO-İNOSİTOL
OKSİJENAZ DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

BÜŞRA CİNAS

**TEZ DANIŐMANI
PROF. DR. EBRU KALE**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI
TIBBİ BİYOKİMYA YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TEMMUZ/2024**

İTHAF

“Hayatım boyunca bana her konuda destek olan, iyi bir eğitim almam için elinden geleni yapan Canım Annem’e ithaf ediyorum”

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübelerini benimle paylaşan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Ebru KALE'ye,

Üniversitemiz Dekanı sayın Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA'ya, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'daki hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Tez çalışmamı yaparken örnek toplamama yardımcı olan Doç. Dr. Eylem ÇAĞILTAY'a

Tez sürecimizin başından sonuna kadar her aşamada yanımda olup bana destek olan arkadaşım Arzu ATAKLI'ya,

Canım aileme ve bu dönemde hayatıma giren, beni her zaman motive eden sevgili eşim Selimhan CİNAS'a,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Araştırma Projeleri Kordinatörlüğü'ne '2023/047' kayıt numarasıyla tezime verdikleri destekten dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DİABETES MELLİTUS	2
2.1.1. Diyabetin Tanı Kriterleri	2
2.1.2. Diyabetin Sınıflandırılması.....	3
2.1.2.1. Tip 1 diyabet (β hücre tahribatı).....	3
2.1.2.2. Gestasyonel diyabet	4
2.1.2.3. Prediyabet ve tip 2 diyabet.....	4
2.1.3. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları	6
2.1.3.1. Diyabetik retinopati	6
2.1.3.2. Diyabetik nöropati	7
2.1.3.3. Diyabetik Nefropati	8
2.1.4. Diyabetik Nefropati Patogenezi.....	9
2.1.5. Diyabetik Nefropati Evreleri	10
2.2. İNOSİTOL	11
2.2.1. Myo-inositol.....	12
2.2.2. Myo-inositol Oksijenaz Enzimi	13
2.3. POLİOL YOLU	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ	15
3.1.1. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	15
3.1.2. Örneklerin Toplanması, Saklanması ve Analizi	16
3.1.2.1. Elisa kit yöntemi	16
3.1.2.2. Standartların hazırlanması	17
3.1.2.3. Örneklerin çalışması	17
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	17

4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	30
KAYNAKLAR	31
EKLER.....	36



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Amerikan Diyabet Derneği'ne göre tanı kriterleri	2
Tablo 2.2: Prediyabet tanı kriterleri	5
Tablo 2.3: Proteinüri kategorileri.....	9
Tablo 4.1: Albümin, protein/kreatinin oranı ve spot idrarda protein ve kreatinin parametrelerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları.....	20
Tablo 4.2: Grupların GFR, serum kreatinin ve üre değerlerinin dağılımı	21
Tablo 4.3: Grupların trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol değerlerinin dağılımı.....	22
Tablo 4.4: Grupların trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol değerlerinin dağılımı.....	22
Tablo 4.5: Hemogram değerlerinin dağılımı	23

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Hipergliseminin diyabetik nefropatiye etkisi.....	10
Şekil 2.2: Hücre içi myo-inositol sentezi	12
Şekil 2.3: Myo-inositolün katabolizması.....	13
Şekil 4.1: Katılımcıların cinsiyete göre dağılımı.....	18
Şekil 4.2: Serum MIOX konsantrasyonlarının ortalama değerleri.....	19
Şekil 4.3: Hasta gruplarında idrarda glukoz görülme durumu	24
Şekil 4.4: Hasta gruplarında idrarda protein görülme durumu.....	24

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
AKI	: Akut Böbrek Hasarı
AR	: Aldoza Redüktaz
DCCT	: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlar Çalışması
DCI	: D-chiro-inositol
DM	: Diabetes Mellitus
DN	: Diyabetik Nefropati
DPN	: Diyabetik Simetrik Periferik Polinöropati
DR	: Diyabetik Retinopati
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLUT 4	: Glukoz Taşıyıcı Tip 4
HbA1C	: Glukolize Hemoglobin
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
IMPaz	: İnositol Monofosfataz
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
MI	: Myo-inositol
MIOX	: Myo-inositol Oksijenaz
MIPS	: 1-D-Myo-inositol-Fosfat Sentaz
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADP	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NGSP	: Ulusal Glukohemoglobin Standardizasyon Programı

- OGTT** : Oral Glukoz Tolerans Testi
- PG** : Plazma Glukoz
- RAAS** : Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
- TURDEP** : Türkiye Diyabet ve Obezite Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması
- T1DM** : Tip 1 Diabetes Mellitus
- T2DM** : Tip 2 Diabetes Mellitus
- WHO** : Dünya Sağlık Örgütü



DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA MYO-İNOSİTOL OKSİJENAZ DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Diyabetik nefropati (DN), diyabetin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Myo-inositol oksijenaz (MIOX) renal tübüllere özgü bir enzim olduğu bilinmektedir. Diyabeti olan kişilerde yüksek glukozaya maruz kalma sonucunda MIOX seviyelerinin arttığı görülmüştür. Diyabetik böbreklerde artan MIOX seviyelerinin tübülointerstisyel hasara ve DN gelişimine katkıda bulunabileceğini düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı diyabetik nefropatide MIOX'un bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Diyabetik nefropati tanısı almış 18-60 yaş arasındaki hastalar randomize olarak çalışmaya dahil edilecektir. Herhangi bir böbrek hastalığı ve diyabet tanısı almamış sağlıklı bireyler kontrol grubuna dahil edilecektir. Hastalar daha önceden bakılan protein/kreatinin oranlarına göre 3 gruba ayrılacaktır. Hastalardan rutin biyokimyasal kontrol sırasında, bu çalışma için düz tüpe kan örneği alınacaktır. Alınan kan örneği santrifüj edildikten sonra serum -80°C'de derin dondurucu dolapta muhafaza edilecektir. Saklanan örneklerden laboratuarda aynı gün aynı şartlarda serum MIOX seviyeleri çalışılacaktır. Serum MIOX seviyeleri Human Myo-inositol oksijenaz ELİSA kit yöntemi ile ölçülecektir. Ardından rutinde bakılan glomerüler filtrasyon hızı (GFR), kreatinin, albümin, üre, glukolize hemoglobin (HbA1C), açlık kan şekeri, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyeleri ile MIOX seviyeleri değerlendirilecektir.

Bulgular: Protein/ kreatinin oranı arttıkça serum MIOX' un arttığı görülmüştür. Gruplar arasında MIOX düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir. MIOX düzeyleri karşılaştırılan diğer parametrelerle anlamlı bir korelasyon göstermemektedir.

Sonuç: Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçların MIOX'un DN tanısında rutin klinik kullanımını destekleyecek yeterlilikte değildir. Diyabetik nefropatinin erken teşhis edilmesi, son dönem böbrek yetmezliği gelişmeden önlem alınabilmesi için oldukça önemlidir. Renal proksimal tübüle özgü olduğu bilinen MIOX ile ilgili ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, Diyabetik Nefropati, Myo-inositol, Myo-inositol Oksijenaz



EVALUATION OF MYO-INOSYTOLOXYGENASE LEVEL IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

ABSTRACT

Aim: Diabetic nephropathy (DN) is a common complication of diabetes. Myo-inositol oxygenase (MIOX) is an enzyme specific to renal tubules. It has been observed that MIOX levels increase in diabetic patients as a result of exposure to high glucose. The aim of this study is to evaluate increased MIOX levels in diabetic kidneys as a biomarker in the early detection of DN.

Materials and Methods: Patients between the ages of 18-60 diagnosed with diabetic nephropathy will be randomly included in the study. Healthy people who are not diagnosed with kidney disease or diabetes will be included in the control group. Patients will be divided into 3 groups according to previously measured protein/creatinine ratios. Blood samples will be taken from patients during routine biochemical control. After the sample is centrifuged, the serum will be stored in a deep freezer at -80°C . Serum MIOX levels will be measured with the Human Myo inositol oxygenase ELISA kit method. Then, routinely measured parameters and MIOX levels will be evaluated.

Results: It was observed that serum MIOX increased as the protein/creatinine ratio increased. There was no significant difference in MIOX levels between groups. MIOX levels do not show a significant correlation with other compared parameters.

Conclusion: The results obtained from our study are not sufficient to support the routine clinical use of MIOX in the diagnosis of DN. Further studies should be conducted on MIOX, which is known to be specific to the renal proximal tubule.

Key Words: Biomarker, Diabetic Nephropathy, Myo-inositol, Myo-inositol Oxygenase

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetik nefropati (DN), dünya çapında milyonlarca diyabet hastasını etkileyen kronik, inflamatuvar, mikrovasküler bir hastalıktır (1). Karakteristik histopatolojisi, glomerüler bazal membrane kalınlaşması, mesanjiyal genişlemeyi, nodüler glomerüler sklerozu ve tübülointerstisyel fibrozisi içerir (2). Yaygın olarak DN gelişim aşamasında tanınan mekanizmalar, hipergliseminin neden olduğu metabolik ve hemodinamik yollardır (3). Yapılan çalışmalar diyabetli hastalarda glisemik kontrolün derecesi ile diyabetik nefropati komplikasyonlarının gelişimi ve ilerlemesi arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir (4,5). Myo-inositol (MI), karboksilik bir şeker alkolü olan inositolün dokuz stereoizomerinden en aktif olanıdır Myo-inositolü katabolize eden tek enzim Myo-inositol oksijenaz (MIOX)'dır (6). Myo-inositol oksijenaz, renal proksimal böbrek tübüllerinde eksprese edilen bir enzim, glukuronat-ksilüloz yolu yoluyla MI'ü glukuronik asite metabolize eder ve metabolitleri pentoz yoluna girer (7). Myo-inositol oksijenazın promotörü, ozmotik, karbonhidrat ve hem oksidan hem de antioksidan yanıt elemanlarını içerir (8). Önceki çalışmalar hiperglisemi durumlarında bu enzimin yukarı doğru düzenlendiği göstermektedir (6,9,10).

Yapılan çalışmalar diyabetli hastalarda glisemik kontrolün derecesi ile diyabetik nefropati komplikasyonlarının gelişimi ve ilerlemesi arasında bir bağlantı olduğunu bilinmektedir (4,5). Myo-inositol oksijenazın böbreğe özgü bir enzim olduğu ve MI katabolizmasında ilk ve hız kısıtlayıcı olduğu bilinmektedir. Diyabetik nefropati hastalarında serum MIOX'un böbrek hasarına bağlı olarak artması beklenmektedir. Çalışmamızda DN durumunda idrar protein/kreatinin oranı MIOX düzeyleri değerlendirilecektir. Diyabetik nefropati hastalarında serum MIOX düzeylerinin tanıda ayırt edici olup/olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLITUS

Diabetes Mellitus (DM), nispi ya da mutlak insülin eksikliği veya insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan bir hastalıktır (11). Hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğu olan DM başta gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları olmak üzere farklı organlarda uzun süreli hasar, işlev bozukluğu ve sonrasında yetmezlik ile ilişkilidir (12). Belirgin hipergliseminin klasik semptomları arasında poliüri, polidipsi, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri daha az görülen semptomları bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları ve kaşıntı yer alır (11).

2.1.1. Diyabetin Tanı Kriterleri

Açlık plazma glukozu değeri veya 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasındaki 2 saatlik plazma glukoz (PG) değeri veya glukolize hemoglobin (HbA1C) kriterleri gibi plazma glukoz kriterlerine göre diyabet teşhis edilebilir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) göre tanı kriterleri Tablo 2.1'de verilmiştir (13).

Tablo 2.1: Amerikan Diyabet Derneği'ne göre tanı kriterleri

Diyabet Tanısı İçin Kriterler	Uygulanma Şartları
Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)	Oruç, en az 8 saat boyunca kalori alınmaması olarak tanımlanır.
OGTT sırasında 2 saatlik PG ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)	Test, suda çözülmüş 75 g susuz glukozu eşdeğer bir glukoz yükü kullanılarak, WHO tarafından tanımlandığı şekilde gerçekleştirilmelidir.

Tablo 2.1 (devam)

HbA1C \geq %6,5 (48 mmol/mol)	Test, NGSP onaylı ve DCCT testine göre standartlaştırılmış bir yöntem kullanılarak bir laboratuvarında yapılmalıdır.
Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bir hastada rastgele plazma glukozu \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L)	

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi 'Oral Glucose Tolerance Test' NGSP: Ulusal Glukoheemoglobin Standardizasyon Programı 'National Glycohemoglobin Standardization Programme', DCCT, Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlar Çalışması 'Diabetes Control and Complications Trial', HbA1C: Glukolize hemoglobin, WHO: Dünya Sağlık Örgütü 'World Health Organization', PG: Plazma glukozu

Kesin hipergliseminin yokluğunda tanı, aynı numuneden veya iki ayrı test numunesinden sonucun ikisinin de anormal çıkmasını gerektirir (13).

2.1.2. Diyabetin Sınıflandırılması

Diyabet; tip 1, tip 2, gebelik diyabeti (gestasyonel diabetes mellitus, GDM) ve spesifik nedenlere bağlı diyabet olmak üzere başlıca dört gruba ayrılır. Diyabetli hastaların çoğunluğunu tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalar oluşturmaktadır (14).

2.1.2.1. Tip 1 diyabet (β hücre tahribatı): Geçmişte 'insüline bağımlı diyabet', 'juvenil diyabet', 'çocukluk çağında başlayan diyabet' veya 'tip I diyabet' olarak da adlandırılan diyabet türü, diyabetlilerin yalnızca %5-10'unu oluşturur. Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), pankreasın β -glisemik hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanır. İmmün hasarın belirteçleri olarak kanda adacık hücre otoantikörleri, insülin otoantikörleri, glutamik asit dekarboksilaz antikörleri ve tirozin fosfotaza karşı otoantikörler ve anti-fogrin antikörleri bulunabilir (13,14) .

Tüm dünyada T1DM'nin artan görülme sıklığı özellikle küçük çocuklarda belirgindir. Görülme sıklığı ergenlikten sonra azalmakta ve genç yetişkinlikte stabil görünmektedir. Yetişkinlerde T1DM görülme sıklığı çocuklara göre daha düşüktür (15). Çocukluk çağının en sık görülen endokrin ve metabolik bozukluğudur. Dünya çapında

her yıl 65.000'den fazla çocuğun T1DM'den etkilediğini bildirilmektedir. Özellikle çocuklar ve ergenlerde, hastalığın ilk belirtisi olarak daha sık ketoasidoz ve ketozis görülürken bazı durumlarda da hiperglisemi görülmektedir. Yetişkinler, ketoasidozu önlemek için yeterli olan hücre fonksiyonunu daha uzun yıllar koruyabilirler (12,16).

2.1.2.2. Gestasyonel diyabet: Gestasyonel diyabeti ADA resmi olarak “ilk kez hamileliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen ve önceden var olan tip 1 veya tip 2 diyabet olmadığı açıkça ortaya çıkan diyabet” olarak sınıflandırmaktadır (17). Kadınlarda artan obezite, GDM insidansının artmasına neden olmuştur aynı zamanda gebelik komplikasyonlarını da arttırmıştır (18). Sağlıklı hamilelik sırasında annenin vücudu, büyüyen fetüsün taleplerini desteklemek için bir dizi fizyolojik değişikliğe uğrar. Bunlar kardiyovasküler, renal, hematolojik, solunum ve metabolik sistemlere adaptasyonları içerir. Önemli bir metabolik adaptasyon insülin duyarlılığıdır (17).

İnsülin talebindeki artış, annenin kilo alması ve kalori alımının artması, plasental büyüme hormonu ve plasental laktojen gibi plasental hormonların varlığının yanı sıra prolaktin ve büyüme hormonu üretiminin artmasından da kaynaklanmaktadır (18). Plasental hormonların bu süreçteki önemi, annenin insülin duyarlılığının doğumdan sonraki birkaç gün içinde gebelik öncesi seviyelere dönmesiyle örneklendirilebilir (17). İnsülin sekresyonunda göreceli olarak yetersiz bir artışla birlikte β hücre genişlemesinin başarısızlığı GDM'ye yol açar (18).

Bilinen risk faktörleri arasında obezite, daha önce GDM öyküsü, ileri anne yaşı, polikistik over sendromu, kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanmak, Makrozomik (doğum tartısı 4 kg veya üzerinde olan) bebek doğurmak ve ailede tip 2 diyabet öyküsü yer almaktadır (11). Beslenme tedavisi, GDM'li tüm kadınlar için tedavinin temel taşıdır ve kadınların yaklaşık %80 ila %90'ı, yalnızca beslenme ile terapötik hedeflere ulaşabilmektedir. Tedavi programının bir parçası olarak orta derecede fiziksel aktivite de önerilir. Glisemik hedeflere ulaşmak için genellikle glukozun sık sık izlenmesi gerekir. Glisemik hedefler 95 mg/dL'nin (5,3 mmol/L) altında açlık glukozu veya bir saatlik yemek sonrası 140 mg/dL'den (7,8 mmol/L) az veya yemekten sonraki iki saatlik süre 120 mg/dL'den (6,7 mmol/L) az PG olmalıdır (19).

2.1.2.3. Prediyabet ve tip 2 diyabet: Prediyabet, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tanısal eşiğinin altında glisemik düzensizlik durumudur. Yüksek ancak henüz

diyabetik olmayan açlık glukozu veya 2 saatlik PG veya HbA1C düzeyleriyle tanımlanan bozulmuş bir glukoz metabolizması hastalığıdır. Prediyabeti tanımlamak için kullanılan spesifik eşik değerleri değişiklik gösterir ancak ADA'nın yaygın olarak kabul edilen tanımları Tablo 2.2'de gösterilmiştir. Bozulmuş glukoz regülasyonu ise bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) birlikte görülmesine verilen addır (20).

Tablo 2.2: Prediyabet tanı kriterleri

Tanımlar	Referans Aralıkları
IFG	açlık glukozu 5,6–6,9 mmol L ⁻¹
IGT	2 saatlik plazma glukozu 7,8–11,0 mmol L ⁻¹
HbA1c	39–46 mmol L ⁻¹ (veya %5,7–6,4)

HbA1C: Glukolize hemoglobin, IFG: Bozulmuş açlık glukozu, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı

En yaygın metabolik bozukluklardan biri olan T2DM, pankreatik adacık β - hücreleri tarafından yetersiz insülin sekresyonu, doku insülin direnci ve yetersiz telafi edici insülin salgılama tepkisi ile işaretlenen bir durumdur. Hastalığın ilerlemesi, insülin sekresyonunun glukoz homeostazisini sürdürememesine neden olur ve hiperglisemiye neden olur (21). İnsülin direnci, kas hücrelerinin glukoz ve trigliseritleri alma ve depolama yeteneğini bozar, bu da kanda yüksek düzeyde glukoz ve trigliseritlerin dolaşımına neden olur. Yaygın olarak insülin direnci yaşlı yetişkinlerde mevcuttur fakat aşırı kilolu ve hareketsiz orta yaşlı bireyler de dahil olmak üzere her yaşta giderek yaygınlaşmaktadır ve T2DM'de önemli bir patofizyolojik rol oynar (22). İnsülin direnci, kilo verme veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile düzelebilir fakat nadiren normale dönebilmektedir. Yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliğiyle birlikte insülin direncinin T2DM'ye dönüşme riski artar (12). Genetik faktörler, yaşam tarzı (sigara ve alkol kullanımı vb.), obezite, yüksek glisemik indeksli ve düşük lifli bir diyet

uygulanması, D vitamin ve K vitamin eksikliği ve fiziksel hareketsizlik T2DM'nin gelişiminde büyük önem taşımaktadır (23).

Dünya çapında, diyabetli kişilerin sayısı son otuz yılda dört katına çıktı ve diyabet, dokuzuncu ana ölüm nedenidir. Dünya çapında yaklaşık 11 yetişkinden 1'i diyabet hastasıdır ve bunların %90'ı T2DM hastasıdır (24). Türkiye'de 20 yaş ve üzerinde olan bireyleri kapsayan, 1998 yılında yapılmış Türkiye Diyabet ve Obezite Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP)- I çalışmasında %7.2 olan diyabet prevalansı, 2010 yılında aynı merkezlerde tekrarlanan TURDEP-II çalışmasına göre %90 artış ile %13.7 düzeyine ulaşmıştır (25).

Hareketsiz yaşam, aşırı kilo ve yetersiz beslenme, reaktif oksijen türlerinin üretiminde artışa neden olarak kronik oksidatif stresi artırır. Tip 2 diyabetli hastalarda oksidatif stres, pankreatik insülin sekresyonunu ve hormonun hedef hücreler üzerindeki etkilerini değiştirerek mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunur (26).

2.1.3. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

Hiperglisemi meydana geldiğinde, diyabetin tüm türlerine sahip kişiler aynı komplikasyonları geliştirme riski altındadır. Diyabette görülen hipergliseminin hem küçük hem de büyük damarlarda meydana gelebilen çeşitli vasküler komplikasyonlara yol açabilmektedir. Koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, felç gibi makrovasküler komplikasyonlar, nefropati, nöropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar görülmektedir (27).

2.1.3.1. Diyabetik retinopati: Diyabetik retinopati (DR), diyabetin sık görülen mikrovasküler komplikasyonlarından biridir ve yaşlılarda görme kaybının önde gelen nedenidir (28). Dünya çapında körlüğün ve görme kaybının birincil nedeni olan DR prevalansının 2012 yılında 93 milyon olduğu tahmin edilmektedir ve bunun daha da artması beklenmektedir (29).

Klinik olarak DR, proliferatif olmayan diyabetik retinopati ve proliferatif diyabetik retinopati şeklinde ikiye ayrılır (30). Diyabetik retinopatinin gelişimi, daha uzun süreli diyabet, daha fazla hiperglisemi ve hipertansiyon ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Hiperglisemi ve değişen metabolik yollar, diyabetik retinopatinin başlangıç aşamasında oksidatif strese ve nörodejenerasyonun gelişmesine yol açar (28). Diyabetik

retinopati gelişen hastaların çoğunda makula ödemi veya proliferatif diyabetik retinopati ortaya çıkana kadar herhangi bir semptom görülmez (31).

Erken teşhis ve kısa tedaviyi garanti altına almak için mevcut kurallar, diyabeti yeterince kontrol edilemeyen bireylerin yılda bir kez DR açısından değerlendirilmesini önermektedir. Daha önceden DR olduğu belirlenen hastaların sık sık kontrol edilmesi gerekmektedir (32). Erken evredeyken görme kaybı riski düşüktür ve önerilebilecek tek tedavi, bu bozukluğun gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkili risk faktörlerinin dikkate alınması ve kontrol edilmesidir. Diyabetik retinopati kontrolü öncelikle HbA1C ve kan basıncını düzenlemeyi amaçlar, aynı zamanda serum lipit düzeylerini düşürmeyi ve obeziteyle mücadeleyi de amaçlar Hastalığın seyrini önemli ölçüde etkileyebilecek sağlıklı bir yaşam tarzını teşvik edilmelidir (30).

2.1.3.2. Diyabetik nöropati: Diyabetik nöropati, hem periferik hem de otonom sinir sistemlerini etkileyebilen, klinik açıdan çeşitlilik gösteren bir grup hastalıktır (33). Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasında periferik ve otonom sinir sistemindeki hasar en yaygın olanıdır. Diyabetin süresine ek olarak prevalansın obezite ve açık metabolik sendrom gibi diğer risk faktörleriyle de ilişkili olduğu görülmektedir. Küçük sinir lifleri, bozulmuş glukoz toleransı olan ve beklenen belirgin kronik hiperglisemi olmayan hastalarda bile erken hasar açısından en savunmasız yapılar olarak kabul edilir (34).

Alt ekstremitte ve ardından üst ekstremitede duyu kaybı olarak ortaya çıkan diyabetik simetrik periferik polinöropati (DPN), diyabetik sinir hasarının en sık görülen tipidir (35). Diyabetli kişilerde DPN başka bir nedenin dışlanması sonrası periferik sinir fonksiyon bozukluğu semptomlarının ortaya çıkmasıdır (33). Otonomik nöropati semptomları ise mikrovasküler ve nöropatik komplikasyonları olan hastalarda kontrol edilmelidir. Otonom nöropatinin klinik belirtileri arasında ise hipoglisemik bilinçsizlik, gastroparezi (mide tembelliği), kabızlık, ishal, erektil disfonksiyon, nörojenik mesane ve sudomotor fonksiyon bozukluğu yer alır (33,36).

Tip 2 diyabetli kişilerin yaklaşık %30'unda DPN ağrıya, depresif semptomlara, yaşam kalitesinde azalmaya, uyuşukluğa, parestezi ve alt ekstremitelerde güçsüzlüğe neden olur (33,35). Hastalar farkında olmadan ayaklarını kolayca yaralayabilir, bu da ülserasyona ve sonunda amputasyonla sonuçlanabilir (35). Amerikan Diyabet Derneği, T2DM hastalarında tanı sırasında ve T1DM hastalarında tanıdan beş yıl sonra ve

sonrasında yıllık olarak DPN'nin değerlendirilmesini önermektedir. Sıklıkla DPN teşhis edilmez. Bunun nedenleri çok çeşitlidir fakat sistematik ve yaygın tarama eksikliği bu soruna katkıda bulunmaktadır. Ayrıca mevcut tanı yöntemlerinin duyarlılığı yetersizdir ve erken tanı prognozu iyileştirebilir (37).

2.1.3.3. Diyabetik Nefropati: Dünya çapında DN milyonlarca diyabet hastasını etkileyen kronik, inflamatuvar, mikrovasküler bir hastalıktır (1). Son dönem böbrek hastalığının hem Amerika Birleşik Devletleri'nde ve çoğu gelişmiş ülkede önde gelen nedenidir. Diyabetli hastaların %30 ila %40'ında diyabetik nefropati geliştiğini belirtmek önemlidir (38,39).

Hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, yaş, cinsiyet, başlangıçtaki böbrek fonksiyonu, HbA1C, kan basıncı, diyabet süresi, aile öyküsü, vücut kitle indeksi, sigara içme durumu, başlangıçtaki yüksek glomerüler filtrasyon hızı (GFR), serum kreatininindeki değişkenlik ve etnik köken DN ile ilişkili başlıca risk faktörleridir (40). Tipik olarak DN'de makroalbuminüri veya mikroalbuminüri ve serum kreatinin, hesaplanan kreatinin klerensi veya GFR'de anormallik ile anormal böbrek fonksiyonu tanımlanır. Klinik olarak DN, hipertansiyon, ilerleyici albüminüri, GFR'de azalma ve yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile karakterizedir (41).

Hastada proteinüri geliştiğinde diyabet dışındaki nedenleri dışlamak önemlidir. Bu özellikle tip 1 diyabette önemlidir. Bu vakalarda hastaların hepatit B ve C, insan immün yetmezlik virüsü, lupus nefriti ve miyelom gibi diğer durumlar açısından değerlendirilmesi gerekir. Tanılarının böbrek biyopsisi kullanılarak doğrulanması gerekir (42). Tip 2 diyabetli herkese ADA tavsiyeleri doğrultusunda tanı koyulduğunda ve sonrasında yıllık olarak tarama yapılırken; T1DM'de ise tanı konulduktan 5 yıl sonra başlar (43).

Fizyolojik proteinüri erişkinlerde 150 mg/ 24 saat geçmemelidir. Proteinüriyi tespit etmek için semikantitatif yöntemler ve kantitatif yöntemler (24 saatlik idrarda protein ve spot idrarda protein kreatinin oranının ölçülmesi) kullanılabilir (44). İdrarda protein/kreatinin oranının evreleri Tablo 2.3'de verilmiştir (45).

Bir hastaya kesin tanı koyulmadan önce 3 ila 6 aylık bir süre içinde toplanan üç örnekten ikisinin anormal olması gerekir. 24 saat içinde egzersiz yapmak, enfeksiyon,

ateş, konjestif kalp yetmezliği, belirgin hiperglisemi, belirgin hipertansiyon, hematüri idrar albümin atılımını normal değerlerinin üzerine çıkarabilir (46).

Tablo 2.3: Proteinüri kategorileri

Protein/kreatinin oranı	Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	İleri derecede artmış
(Mg/mmol)	<15	15-50	>50
(Mg/g)	<150	150-500	>500

2.1.4. Diyabetik Nefropati Patogenezi

Tip 1 ve tip 2 diyabet patogenezi açısından farklıdır, ancak bu bozuklukların çeşitli böbrek bölümlerinde (yani glomerulus, tübülointerstisyum ve damar sistemi) neden olduğu değişiklikler neredeyse ayırt edilemez. Ayrıca, glomerüler podositler, mesangial ve endotel hücreler, tübüler epitel, interstisyel fibroblastlar ve vasküler endotel dahil olmak üzere böbreğin tüm hücre tiplerinin, değişen derecelerde kronik hiperglisemik hasardan etkilendiği görülmektedir (4,47,48). Karakteristik histopatolojisi, glomerüler bazal membrane kalınlaşması, mesanjiyal genişlemeyi, nodüler glomerüler sklerozu ve tübülointerstisyel fibrozisi içerir (2). Diyabetin başlamasıyla birlikte böbrek boyutu ve ağırlığı ortalama %15 oranında artar ve bu boyut artışı, böbrek fonksiyonlarında ilerleyici azalmalar meydana geldikten sonra bile devam eder (49).

Yaygın olarak DN gelişim aşamasında tanınan mekanizmalar, hipergliseminin neden olduğu metabolik ve hemodinamik yollardır (3). Hemodinamik değişiklikler sistemik ve intra-glomerüler basıncı artırarak vazoaaktif hormon yollarını uyarırken, metabolik değişiklikler mezanjial hücre genişlemesine, mezanjial hücre apoptozuna ve yapısal değişikliklere katkıda bulunur. Bu yollar sonuçta birleşerek inflamasyona, endotel disfonksiyonuna ve fibrozise yol açar (50). Nonenzimatik glukolizasyon, poliol yolu aktivitesi, protein kinaz C aktivasyonunun artması, glukotoksisite, ekstraselüler matriksin biyokimyasal bozukluğu ve genetik faktörler DN'de gelişiminde etkilidir (51,52). Kötü yönetilen hiperglisemi, oksidatif stres ve hipoksi gibi DN ilerlemesinde rol oynayan aşağı yönlü mekanizmaların çoğunu tetikler (Şekil 2.1) (40). Yapılan çalışmalar diyabetli

hastalarda glisemik kontrolün derecesi ile diyabetik nefropati komplikasyonlarının gelişimi ve ilerlemesi arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir (4,5).



Şekil 2.1: Hipergliseminin diyabetik nefropatiye etkisi

RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

2.1.5. Diyabetik Nefropati Evreleri

Evre 1 erken renal hiperfonksiyon ve hipertrofi ile karakterizedir (53). Böbreğin büyümesi birkaç santimetre artar. Tanı konulduğunda GFR ve idrar albümin atılımı artmıştır. Bu düzeyde insülinin başlamasıyla kontrol altına alınabilir (42). Glomerüler kapiller basınç artmasıyla ilişkili olarak glomerüler hacim ve kapiller yüzey alanı artar (54).

Evre 2 sessizce gelişir ve klinik hastalık belirtisi olmayan morfolojik lezyonlarla karakterizedir (53). İkinci aşama genellikle diyabet tanısı konulduktan sonra 5-15 yıl sürer. Özellikleri, hiperfiltrasyon nedeniyle GFR yüksek ve böbrekler hipertroftiktir (42). Glomerüler bazal membran kalınlaşır, matriks proteinlerinin hacminin artması sonucu mezanjiyal genişleme olur, kapiller filtrasyon yüzey alanı azalır, glomerüloskleroz başlar (54).

Evre 3 yeni başlayan diyabetik nefropati, aşikar diyabetik nefropatinin öncüsüdür. İdrarda albümin atılımı vardır (53). Mikroalbüminüri mevcuttur (günde 30 mg'dan fazla fakat 300 mg'dan az idrar albümin atılımı olarak tanımlanır) (55). Diyabet başlangıcından

sonra hastaların %30-50'sinde görülür ve bunların %80'inde 10-15 yıl içinde belirgin nefropati gelişir. GFR yüksek kalır veya normal aralığa döner. Hastaların %60'ında kan basıncı yükselmeye başlar (42).

Evre 4 bu aşama aynı zamanda klinik nefropati veya açık nefropati olarak da bilinir. Dördüncü aşamanın karakteristik histolojik özellikleri, Kimmelstiel-Wilson nodülünün oluşumu (fokal glomerüler skleroz) ve makroproteinüridir (42). İdrarla protein atılımı 500 mg/gün'ün üzerine çıkar (55). İlişkili yüksek tansiyon tedavi edilmediğinde GFR düşer (53).

Evre 5 GFR düşmeye devam ettikçe son dönem böbrek yetmezliği gelişebilir. Glomerüler filtrasyon hızı <15 'den düşük olduğunda renal replasman tedavisi gerekir (42).

2.2. İNOSİTOL

Endokrinologların ve jinekologların ilgisini son yıllarda çeken inositol, Alman doktor ve kimyager Johann Joseph Scherer'in kas hücrelerinden bir heksahidroksisikloheksanı izole etmesi ve "İnositol" adını vermesiyle başladı (56). Başlarda B vitamini kompleks grubuna ait olduğu düşünülen inositol, insan vücudunda D-glukozdan sentezlenebildiği anlaşıldığı için artık bu gruba dahil edilmemektedir (57,58). İnositol, tüm ökaryotik yaşam için gerekli olan altı karbonlu bir siklitoldür. İnositolden yoksun kalma, orijinal olarak mayada tanımlanan ve insan hücre dizilerindeki ilk çalışmalarla desteklenen bir fenotip olan "inositolsüz ölüm" ile sonuçlanır (7). İnositol, böbrek, karaciğer ve beyin gibi hiperosmolar organlarda osmolariteyi korur (59).

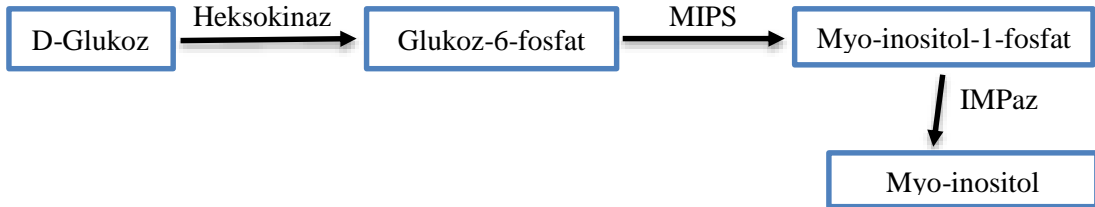
İnositol karbosiklik bir şeker polialkolüdür ve hidroksil gruplarının epimerizasyonu ile dokuz olası stereoizomer üretilir (60). Bunlardan ikisi önemli fizyolojik ve klinik öneme sahiptir: MI ve D-chiro-inositol (DCI). Yaygın olarak MI bitki ve hayvan hücrelerinde bulunan izomerdir (57). D-chiro-inositol ve MI böbrek, beyin ve karaciğerde depolanır (61).

Hayvan ve bitki hücrelerinde doğal olarak serbest formda veya fosfolipidlerin veya inositol fosfat türevlerinin bağlı bileşeni olarak bulunabilir. Ökaryotik hücrelerdeki ikincil habercilerin yapısal temeli olarak ve özellikle inositol trifosfatlar hücresel süreçlerde önemli bir rol oynar. Folikül uyarıcı hormon, tiroid uyarıcı hormon ve insülin dahil olmak üzere çeşitli endokrin sinyallerin transdüksiyonunda rol oynar. MI ve DCI,

hücre zarına glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) translokasyonunu artırarak, insülin duyarlılaştırıcılar olarak görev yapar, böylece insülin direncini ve plazma glukoz seviyelerini azaltır. Fosfatidilinositol fosfat lipitleri, lipit hücre zarının ayrılmaz bir parçasıdır ve burada membran akışkanlığını, geçirgenliğini, elektro-potansiyelini ve zar ötesi taşınmasını düzenlerler. İnositol-fosfo-glikanlar gibi bazı inositol türevleri, uzak dokularda etkilere sahip olan endokrin faktörler olarak bile etki gösterir. Bu nedenle MI, hücre büyümesi ve hayatta kalması, periferik sinirlerin gelişimi ve işlevi, osteogenez ve üreme dahil olmak üzere çok çeşitli hücre fonksiyonlarının düzgün çalışması için önemlidir (62–64).

2.2.1. Myo-inositol

Çoğunlukla MI meyve, fasulye, tahıl ve sert kabuklu yemişlerden oluşan yiyeceklerle alınır. Batı diyetinde fitat bakımından zengin gıdalardan günlük MI alımı 500-700 mg/gün'ü geçmez. Ayrıca MI insan vücudunda (özellikle karaciğer ve beyinde) aktif olarak sentezlenebilir (günde 4 g'a kadar) (65). Hücre içi sentezlenme basamakları Şekil 2.2'de gösterilmiştir (66).



Şekil 2.2: Hücre içi myo-inositol sentezi

MIPS: 1-D-myo-inositol-fosfat sentaz '1-D-myo-inositol-phosphate synthase', MIPaz: inositol monofosfataz 'inositol monophosphatase'

Myo-inositol, fizyolojik açıdan önemli rollerde yer alır. Hipertonik ortamlarda MI hücrel tepkileri düzenleyen organik bir ozmolittir. Hücre içi olarak MI, glukoz alımını artırmak için GLUT 4'ün plazma zarına translokasyonunu teşvik eder, adenilat siklazu inhibe eder ve adipoz dokudan serbest yağ asidi salınımını azaltır (56).

2.2.2. Myo-inositol Oksijenaz Enzimi

Renal proksimal böbrek tübüllerinde eksprese edilen MIOX, 33 kDa'luk sitolik, hem demir olmayan bir enzimdir (67,68). Son çalışmalar MIOX aktivitesinin, diğer di-demir oksijenazlardan farklı olarak olağandışı redoks özelliklerine ve yeni katalitik özelliklere sahip, antiferromanyetik olarak bağlanmış bir di-demir merkezine substrat bağlanmasına bağlı olduğunu göstermektedir. MIOX, proksimal tübüler epitel hücrelerinde lokalize olarak böbreklerde eksprese edilir (69). Tek bir oksijen atomunun dahil edilmesiyle MI halka bölünmesini ilk adımı katalize eden enzimdir (6,70–72). Glukuronat-ksilüloz yolu yoluyla MI'ü glukuronik asite metabolize eder ve metabolitleri pentoz yoluna girer (Şekil 2.3) (7).



Şekil 2.3: Myo-inositolün katabolizması

MIOX: Myo-inositol oksijenaz

Myo-inositol oksijenazın promotörü, ozmotik, karbonhidrat ve hem oksidan hem de antioksidan yanıt elemanlarını içerir ve transkripsiyonu, organik osmolitlerden, yüksek glukoz ortamından ve oksidan stresinden büyük ölçüde etkilenir (8). Hiperglisemi durumlarında bu enzimin yukarı doğru düzenlendiği bilinmektedir (6,9,10). Yüksek glukoz, poliollu yol boyunca artan akışla birlikte, diyabetik nefropatinin gelişiminde rol oynayabilecek MI tükenmesine neden olur (66,73,74). Doku MI'nın tükenmesi ve sorbitol ile ksilitol birikimi, diyabetle ilişkili patolojilerin çoğunda gözlenen ortak bir özellik gibi görünmektedir; ancak diyabette MI'nın tükenme mekanizması büyük ölçüde

bilinmemektedir (75). Myo-inositol oksijenazın, MI tükenmesine neden olmada anahtar bir rol oynadığı öne sürülmektedir (66).

2.3. POLİOL YOLU

Hücredeki fazla glukoz polioliol yoluna da kanalizasyon edilir. Bazal koşullar altında, çok küçük miktarlarda glukoz bu yolla işlenir, ancak yüksek glukozlu bir ortamda glukozun %30'a kadar bu yoldan kanalizasyon edilir (48). Aldoz redüktaz (AR), renal tübüllerde ekspresyon edilen ve polioliol yolunun ilk ve hız sınırlayıcı enzimidir (76). Polioliol yolunu düzenler ve gelişmiş glikasyon son ürünlerinin, reaktif oksijen türlerinin üretilmesi ve dönüştürücü büyüme faktörü- β 'nin aktivasyonu yoluyla glukoz metabolizmasında, osmolit regülasyonunda önemli bir rol oynar. Böbreğin osmotik homeostazisini düzenlediği tübüllerde bol miktarda ekspresyon edilir ve AR, NAD(P)(H)'ye bağımlı oksido-redüktaz ailesine aittir (77).

Glukoz, NADPH'ye bağımlı olan AR tarafından sorbitole indirgenir. Sorbitol, kofaktör olarak NAD⁺ kullanılarak sorbitol dehidrojenaz tarafından fruktoza oksitlenir (78,79). Artan sorbitol üretimi, hücre içi ozmolaritede zararlı bir artışa neden olur. Bu zararlı artışa karşı koymak için hücreler, diğer ilgili osmolitlerin (inositol gibi) alımını aktif olarak inhibe eder. Transkripsiyonel seviyede spesifik taşıyıcıların ekspresyonunu aşağı regüle ederek bunların sitozolik tükenmesini destekler (80). Kültürlenmiş hücrelerde AR inhibe edilmesi, sorbitolün tüketen etkisine karşı MI seviyelerini geri kazandırdığı görülmüştür (74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için etik kurul izni Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22/482 kayıt numarası ile verilmiştir (Ek 1). Çalışmaya katılmayı kabul eden kişilere “Aydınlatılmış Onam Formu” okutulup onamları alınmıştır (Ek.2). Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2023/047 proje numarası ile bu çalışma desteklenmiştir.

Bu araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine şubat 2022 tarihi itibari ile başvuran hastalar ile gönüllülük esasına dayanarak yapılmıştır. Başvuran hastalar dahil edilme kriterlerine göre çalışmaya rastgele dahil edilmiştir. Hasta örnekleri ekim 2023 tarihine kadar toplanmıştır. Bu araştırma prospektif olarak yapılmıştır.

Kontrol grubu ve 3 farklı hasta grubu olmak üzere toplam 141 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Toplanan örnekler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında santrifüj edilip uygun şartlarda çalışma gününe kadar saklanmıştır.

3.1. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ

Bu çalışmaya kadın-erkek 18-75 yaş aralığında bulunan ve çalışmaya katılmayı onaylayanlar dahil edilmiştir.

3.1.1. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Normoalbuminürik: Bu hasta grubu diyabet tanısı almış ve herhangi bir böbrek hastalığı bulunmayan hastalardan oluşmaktadır. Bu gruba HbA1c > 5.7 % (39 mmol/mol) ve idrar protein/kreatinin <150 mg/g olan 32 hasta dahil edilmiştir.

Mikroalbuminürik: Bu hasta grubu diyabet ve diyabetik nefropati tanısı almış hastalardan oluşmaktadır. Bu gruba HbA1c > 5.7 % (39 mmol/mol) ve idrar protein/kreatinin >150 mg/g ve idrar protein/kreatinin <500 mg/g olan 31 hasta dahil edilmiştir.

Makroalbuminürik: Bu hasta grubu diyabet ve diyabetik nefropati tanısı almış hastalardan oluşmaktadır. Bu gruba HbA1c > 5.7 % (39 mmol/mol) ve idrar protein/kreatinin >500 mg/g olan 32 hasta dahil edilmiştir.

Kontrol grubu: Bu hasta grubu diyabeti ve herhangi bir böbrek hastalığı olmayan 46 sağlıklı kişiden oluşmaktadır.

Belirtilen kriterlerin haricinde bulaşı hastalığı bulunanlar, diyaliz hastaları, diyabetik nefropati dışında böbrek hastalığı bulunan hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar dışlanmıştır.

3.1.2. Örneklerin Toplanması, Saklanması ve Analizi

Rutin analizleri (Açlık glukoz, Üre, Kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, HbA1C, Total kolesterol, HDL, LDL, Trigliserid, hemogram, protein/kreatinin) hekim tarafından planlanan, çalışmaya dahil edilen hastalardan ekstra 1 tüp jelli biyokimya tüpüne kan örneği alındı.

Alınan örnekler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında soğutmalı santrifüj cihazında (Beckman Coulter) 20 dk 1500 g'de santrifüj edildi. Elde edilen serumlar mikrosantrifüj tüplerine (1.5 ml) bölünerek çalışma gününe kadar -80° (phcbi, VIP ECO Natural Refrigerants, Tokyo) saklandı.

Yeterli örnek sayısına ulaşıldığında Human Myo-inositol Oksijenaz (MIOX) ELİSA (Enzime bağlı immünosorbent testi, ELK Biotechnology, Cat: ELK3372, Wuhan/Çin) Kitinde örnekler analiz edildi. Human MIOX ELİSA kiti yöntem olarak Sandviç ELİSA'yı kullanıldı. ELİSA cihazında (Biotek Is405 washer, Biotek htx synergy reader) örnekler okutuldu.

3.1.2.1 Elisa kit yöntemi: Ön Kaplamalı Mikroplate, Standart (liyofilize), Biotinlenmiş Antikor (100X), Streptavidin HRP (100X), Standart /Numune Seyreltici Tampon, Biotinlenmiş Antikor Seyreltici, HRP Seyreltici, Yıkama Tamponu (25X), TMB Substrat Solüsyonu, Durdurucu Reaktif, Plate Kapakları.

3.1.2.2. Standartların hazırlanması: Çalışmaya başlamadan önce kit bileşenleri ve numuneler oda sıcaklığına getirildi. Standart çalışma solüsyonunu 1000g X 1 dk santrifüj edildi. Ardında 1,0 ml Standart seyreltme tamponu karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dk bekletildi. Standardın stok solüsyonunun konsantrasyonu 10 ng/ml'dir. Standart seyreltme tamponundan 7 tüpe 0,5 ml eklendi. Çift dilüsyon serisi oluşturmak için seyreltilmiş standart kullanıldı. Elde ettiğimiz konsantrasyonlar (10 ng/ml, 5 ng/ml, 2,5 ng/ml, 1,25 ng/ml, 0,63 ng/ml, 0,32 ng/ml, 0,16 ng/ml) ve standart seyreltme tamponu (0 ng/ml,blank) kullanıldı.

3.1.2.3. Örneklerin çalışması: Plate oda sıcaklığına getirildikten sonra hazırladığımız standartlar ve serum örnekleri 100µl kuyucuklara eklendi ve 37° de 80 dakika inkübe edildi.

İnkübasyondan sonra kuyucuklardaki sıvılar aspire edilip 200µl 'lik yıkama tamponu (1X) ile 3 kez plate yıkandı. Kuruttuktan sonra her kuyucuğa 100µl Biotinlenmiş Antikor Solüsyonu (1X) eklendi ve 37° de 50 dakika inkübe edildi.

Tekrar inkübasyondan sonra kuyucuklardaki sıvılar aspire edildi ve 200µl 'lik yıkama tamponu (1X) ile 3 kez plate yıkandı. Kuruttuktan sonra her kuyucuğa 100µl Streptavidin HRP (1X) eklendi ve 37° de 50 dakika inkübe edildi.

Kuyucuklardaki sıvılar yine aspire edilip 200µl 'lik yıkama tamponu (1X) ile 5 kez plate yıkandı. Kuruttuktan sonra karanlık bir ortamda her kuyucuğa 90µl TMB Substrat Solüsyonu eklendi ve 37° de 20 dakika inkübe edildi.

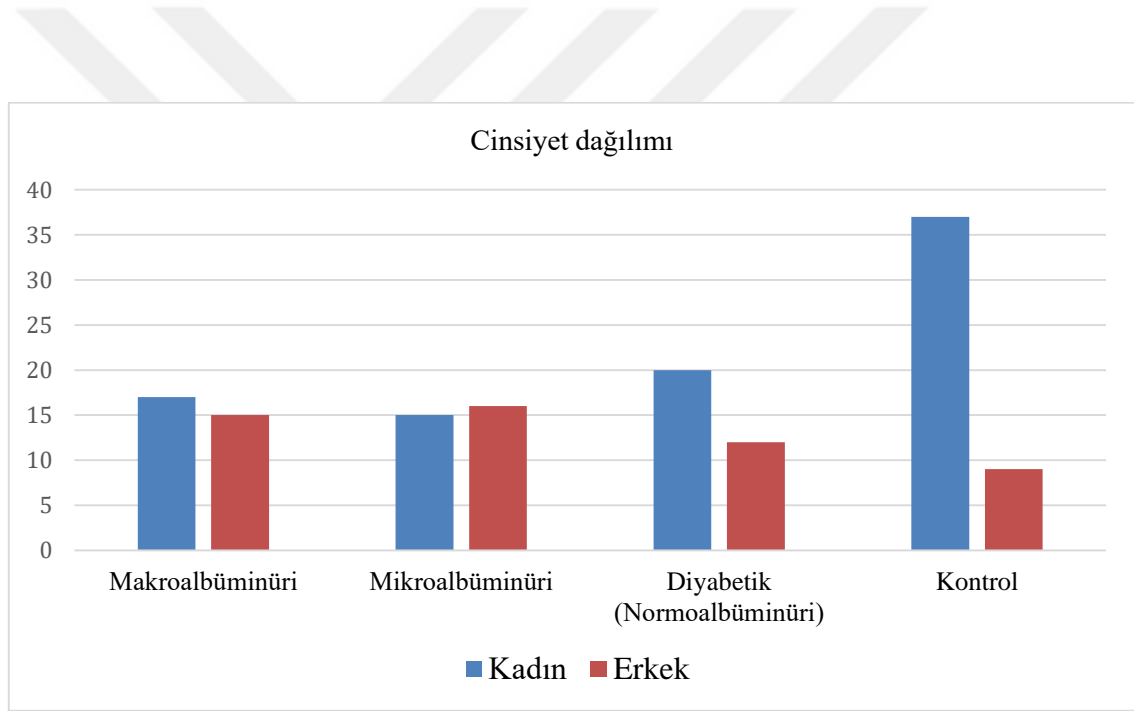
Durdurucu reaktif her kuyucuğa 50µl eklendi ve 1 dakika karıştırıldı. Son olarak ELİSA okuma cihazında 450 nm dalga boyunda ölçüm alındı ve analizi yapıldı.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi için IBM SPSS Statistics 25 programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Nicel değişkenler ortalama ± standart sapma, nitel değişkenler frekans (%) değerleri ile sunulmuştur. Üç veya daha fazla grubun karşılaştırılması için Kruskal Wallis H analizi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Analizlerde güven düzeyi % 95 olarak alınmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

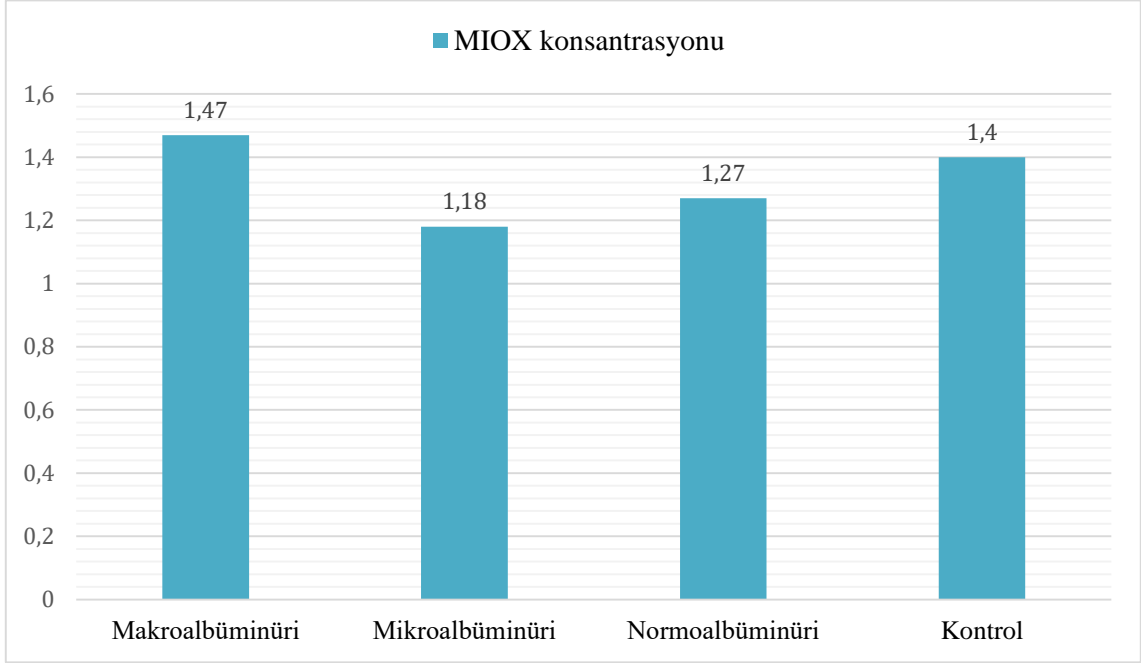
Çalışma süresince kriterlere uygun ve çalışmaya onam veren 32 diyabetli, 63 diyabetik nefropatili ve 46 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş ortalamaları diyabetli grupta $58,66 \pm 8,89$ yıl, makroalbuminüri olan grupta $60,91 \pm 9,62$ yıl, mikroalbuminüri olan grupta $58,81 \pm 9,02$ yıl ve kontrol grubunda $50,09 \pm 7,47$ yıl saptanmıştır. Grupların yaşı tek yönlü varyans analizi, Kruskal-Wallis H testi ile analiz edilmiş yapılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,001$). Katılımcıların 89'u kadın, 52'si erkektir, cinsiyete göre gruplara dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Katılımcıların cinsiyete göre dağılımı

Gruplar myo-inositol oksijenaz konsantrasyonları bakımından kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$). Makroalbuminüri olan grupta ortalama değerleri \pm standart sapmaları $1,47 \text{ ng/ml} \pm 1,26$, mikroalbuminüri olan grupta $1,18 \text{ ng/ml} \pm 0,38$, normoalbuminüri olan grupta $1,27 \text{ ng/ml} \pm 0,97$, kontrol grubunda ise $1,4 \text{ ng/ml} \pm 1,07$ olarak bulunmuştur. Grupların MIOX konsantrasyonlarının ortalama değerleri Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Yapılan korelasyon analizinde MIOX

konsantrasyonu ile protein/kreatinin oranı arasında pozitif yönlü yüksek ilişki görülmüştür ($p<0,05$). Protein/ kreatinin oranı arttıkça MIOX artmaktadır.



Şekil 4.2: Serum MIOX konsantrasyonu ortalama değerleri

MIOX: Myo-inositol oksijenaz (ng/ml)

Makroalbüminüri, mikroalbüminüri ve normoalbüminüri görülen 3 grubun albumin, spot idrarda protein ve protein/kreatinin oranları kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Spot idrarda kreatinin değerleri kıyaslandığında ise gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Grupların albumin, protein/kreatinin oranı ve spot idrarda protein ve kreatinin değerlerinin ortalamala değerleri ve \pm standart sapmaları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Albümin, protein/kreatinin oranı ve spot idrarda protein ve kreatinin parametrelerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Parametre	Makroalbüminüri	Mikroalbüminüri	Normoalbüminüri
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
Albümin (g/L)	40,28±5,48	44,63±3,36	45,31±2,22
Kreatinin (Spot İdrar) (mg/dL)	75,98±45,19	104,97±80,12	102,61±62,66
Protein (Spot İdrar) (mg/L)	1025,56±684,31	199,26±143,39	84,78±61,4
Protein/Kreatinin oranı (mg/g)	1587,17±1456,59	206,93±74,47	84,78±25,92

Yapılan korelasyon analizinde albümin ve GFR ile protein/ kreatinin oranı arasında negatif yönlü çok yüksek ilişki tespit edilmiştir ($p<0,01$). Albümin ve GFR arttıkça protein/ kreatinin oranı azalmaktadır. Serum kreatinin ve üre ile protein/ kreatinin oranı arasında pozitif yönlü çok yüksek ilişki tespit edilmiştir ($p<0,01$). Serum kreatinin ve üre arttıkça protein/ kreatinin oranı artmaktadır.

Katılımcıların GFR, serum kreatinin ve üre değerleri kıyaslandığında 4 grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Bu parametrelerin gruplardaki ortalama değerleri ve \pm standart sapmaları Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Grupların GFR, serum kreatinin ve üre değerlerinin dağılımı

Parametre	Makroalbüminüri	Mikroalbüminüri	Normoalbüminüri	Kontrol
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
GFR (ml/dk/1.73m ²)	55,45±32,01	80,92±23,48	92,71±13,24	102,73±8,74
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,63±1,09	0,97±0,36	0,76±0,17	0,68±0,13
Üre (mg/dl)	65,03±36,26	38,32±14,83	33,66±10,66	25,57±6,89

GFR: Glomerüler Filtrasyon hızı 'Glomeruler filtration rate'

Glomerüler Filtrasyon hızı ile yaş, açlık glukozu, HbA1c, serum kreatinin, üre arasında negatif yönlü çok yüksek ilişki tespit edilmiştir (p<0,01). Yaş, açlık glukozu, HbA1c, serum kreatinin ve üre parametreleri arttıkça ve GFR azalmaktadır. Albümin ile GFR arasında pozitif yönlü yüksek ilişki tespit edilmiştir (p<0,05). Albümin arttıkça GFR artmaktadır.

Serum kreatinin ile yaş, açlık glukozu ve HbA1c arasında pozitif yönlü çok yüksek ilişki tespit edilmiştir (p<0,01). Yaş, açlık glukozu ve HbA1c arttıkça serum kreatinin değeri artmaktadır.

Üre ile yaş, açlık glukozu, HbA1c ve serum kreatinin arasında pozitif yönlü çok yüksek ilişki tespit edilmiştir (p<0,01). Yaş, açlık glukozu, HbA1c, serum kreatinin parametreleri arttıkça üre artmaktadır. Üre ile albümin arasında yapılan korelasyon analizinde negatif yönlü yüksek ilişki tespit edilmiştir (p<0,05). Üre arttıkça albümin değeri azalmaktadır.

Katılımcılar açlık glukozu ve HbA1c bakımından kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,001). Açlık glukozu ve HbA1c bakımında grupların ortalama değerleri ve ±standart sapma değerleri Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Grupların açlık glukoz ve HbA1c değerlerinin dağılımı

Parametre	Makroalbüminüri	Mikroalbüminüri	Normoalbüminüri	Kontrol
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
Açlık Glukozu (mg/dl)	135,9±32,45	184,39±77,47	160,19±55,1	88,28±8,14
HbA1c (%)	7,22±1,32	8,28±2,23	7,33±1,21	5,3±0,19

HbA1c: Glukolize hemoglobin

Kontrol ve hasta gruplarında trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol değerleri kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol değerlerinin gruplara göre ortalama değerleri ve \pm standart sapmaları Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Grupların trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol değerlerinin dağılımı

Parametre	Makroalbüminüri	Mikroalbüminüri	Normoalbüminüri	Kontrol
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
Trigliserid (mg/dl)	189,45±137,47	179,43±99,43	156,92±59,81	116,95±70,74
Total Kolesterol (mg/dl)	197,93±46,23	187,65±57,62	185,87±42,41	201,87±33,89
LDL Kolesterol (mg/dl)	124,7±63,06	105,52±47,89	110,19±37,2	121,89±28,16
HDL Kolesterol (mg/dl)	46,87±13,66	46,61±18,33	44,37±10,52	56,64±13,15

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein ‘low-density lipoprotein’, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein ‘high-density lipoprotein’

Korelasyon analizinde trigliserid ile yaş ve üre değeri arasında pozitif yönlü yüksek ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Yaş ve üre arttıkça trigliserid düzeyi artmaktadır. Açlık glukozu ve HbA1c ile trigliserid arasında ise pozitif yönlü çok yüksek ilişki tespit edilmiştir ($p<0,01$). Açlık glukozu ve HbA1c arttıkça trigliserid artmaktadır. Trigliserid ile GFR arasında negatif yönlü yüksek ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Trigliserid arttıkça GFR azalmaktadır.

Yapılan korelasyon analizinde açlık glukozu, HbA1c, trigliserid ile HDL kolesterol arasında negatif yönlü çok yüksek ilişki tespit edilmiştir ($p<0,01$). Açlık glukozu, HbA1c ve trigliserid arttıkça HDL kolesterol azalmaktadır. Yaş, kreatinin ve üre ile HDL kolesterol arasında negatif yönlü yüksek ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Yaş, kreatinin ve üre arttıkça HDL kolesterol azalmaktadır.

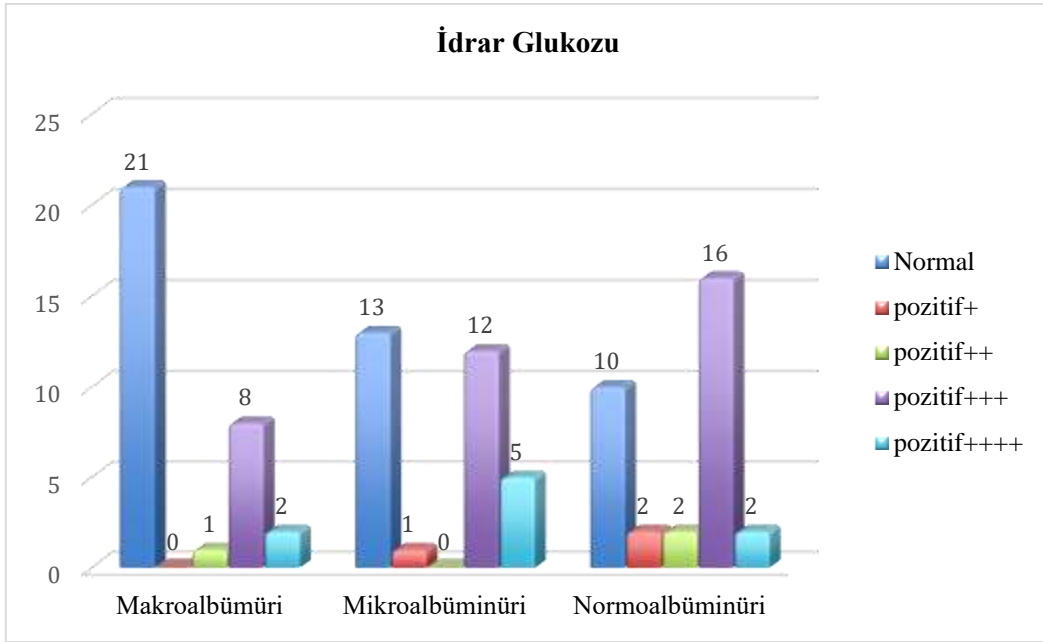
Katılımcıların Hgb, Hct, Wbc, Mcv, Rdw değerlerine bakıldığında gruplar arasında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Gruplar arasında Rbc değerinde anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,056$). Hemogram değerlerinin ortalamaları ve \pm standart sapmaları Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Hemogram değerlerinin dağılımı

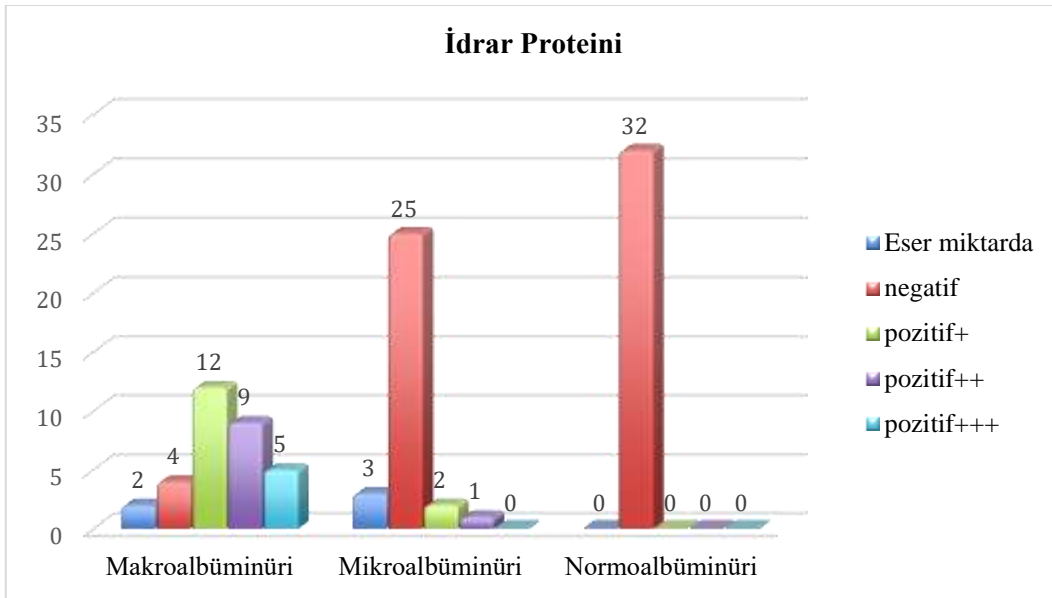
Parametre	Makroalbüminüri	Mikroalbüminüri	Normoalbüminüri	Kontrol
	Ort\pmSS	Ort\pmSS	Ort\pmSS	Ort\pmSS
HGB	12,07 \pm 2,18	13,43 \pm 1,58	13,63 \pm 1,03	13,51 \pm 1,36
HCT	36,79 \pm 6,11	41,14 \pm 4,6	41,37 \pm 3,09	41,18 \pm 3,67
WBC	8,09 \pm 2,09	8,35 \pm 2,51	7,93 \pm 1,85	7,07 \pm 2,04
MCV	84,64 \pm 6,55	85 \pm 7,52	87,63 \pm 4,46	88,68 \pm 5,39
RDW-SW	15,12 \pm 2,9	14,22 \pm 1,99	13,58 \pm 0,76	13,71 \pm 1,73
RBC	4,37 \pm 0,78	4,86 \pm 0,69	4,73 \pm 0,38	4,65 \pm 0,41

HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, WBC: Beyaz kan hücresi 'White blood count', MCV: Ortalama korpusküler hacim 'Mean corpuscular volume', RDW-SW: Eritrosit dağılım genişliği 'Red blood cell distribution width', RBC: Kırmızı kan hücreleri 'Red blood cells'

Hastaların idrar tahlilleri değerlendirildiğinde makroalbünürisi olan grupta hastaların %65,62'si normal idrar glukozu görülmüştür. Makroalbünürisi olan hastaların %81,25'inde idrarda protein görülmüştür. Grupların idrarda glukoz ve protein görülme dağılımı Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3: Hasta gruplarında idrarda glukoz görülme durumu



Şekil 4.4: Hasta gruplarında idrarda protein görülme durumu

5. TARTIŞMA

Diyabetik nefropati, diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonu olup glomerül içi arteriollerin hasarına bağılı olarak böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak bozulması ile ortaya çıkar ve son dönem böbrek yetersizliği görülmesinin en önemli nedenlerinden biridir. Proteinüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarındaki azalmayla karakterizedir (81). Proteinüri miktarı klinik olarak önemlidir. Primer veya sekonder glomerüler hastalıklarda proteinüri miktarı arttıkça böbrek yetmezliğine progresyon daha hızlı olmaktadır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de proteinüri miktarı kullanılmaktadır (44). Mikroalbuminüri olan kişilerde makroalbuminüri ve son dönem böbrek hastalığına ilerleme riski yüksektir (55). Bu nedenle son dönem böbrek yetmezliği gelişmeden önce böbrek hasarının tespit edilmesi ve önlem alınması yönünde çalışmalar devam etmektedir.

Renal proksimal tübüler epitelde eksprese edilen ve hiperglisemi durumlarında yukarı doğru düzenlenen MIOX enzimi bilinmektedir. Tübülointerstisyel hasarın boyutunun böbrek fonksiyonlarındaki bozulma derecesi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (9). Hiperglisemi sırasında MIOX'un yukarı regülasyonunun, transkripsiyonel mekanizmalar yoluyla redoks dengesizliğini module edebileceği ve ayrıca muhtemelen kaçınılmaz olarak tübülointerstisyel hasara ve fibroza yol açabilecek mitokondriyal bağımlı apoptozu indükleyebileceği gösterilmiştir (82). Böbrek biyopsisi DN tanısında altın standart olmasına rağmen böbrek tutulumu olan diyabetik hastaların büyük çoğunluğuna biyopsi yapılmamaktadır (83). Arner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Western blot sonuçları, MIOX proteininin tespit edilebilir seviyelerde eksprese edildiği tek ana organın böbrek olduğunu göstermiştir. Böbreğin immünohistokimyasal incelemesi, proksimal tübüler epitel hücrelerinin böbrekte MIOX ekspresyonunun tek bölgesi olduğunu ortaya çıkarmıştır (84). Bu çalışmada serum MIOX'un düzeyinin böbrek hasarında bir biyobelirteç olup/olamayacağı değerlendirilmiştir.

Gaut ve arkadaşlarının ratlarla yaptığı çalışmada, MIOX'un böbrek dokusu spesifikliğı Western blot ile desteklenmiştir. İmmünohistokimya MIOX'u proksimal renal tübülde lokalize ettiğini göstermiştir. Başlangıçta saptanamayan Plazma MIOX, ratlarda akut böbrek hasarını (AKI) takip eden 24 saat içinde arttığı görülmüştür. Plazma MIOX, AKI'li kritik hastalarda (12,4 ng/mL, n =42), AKI olmayan hastalara (0,5 ng/mL, n =17)

kıyasla artmış ve oligürik AKI hastalarında en yüksek düzeyde (20,2 ng/mL, n =23) bulunmuştur. Plazma MIOX, serum kreatinindeki artıştan 54,3 ± 3,8 saat önce arttığı görülmüştür (85). Prabhu ve ark. tarafından MIOX geninin ekspresyonunun, ortamdaki tuz, polioller veya şeker formundaki hiperozmotik stres tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (75). Yüksek glukoz ortamı altında MIOX'un doza bağlı ekspresyonunu ve aktivitesini arttırdığı ve aşırı eksprese eden hücrelerde yanıt çok daha vurgulandığı görülmüştür (77). Zhan ve arkadaşları yaptığı çalışma bir MIOX inhibitörü olan D-glukarat'ın sadece diyabetik tübüler hasarı iyileştirmekle kalmayıp aynı zamanda azalmış serum kreatinin seviyeleri ve idrar albümin ile yansıtılan böbrek fonksiyonlarını da iyileştirdiğini göstermiştir. MIOX'un inhibisyonu ve dolayısıyla mitokondriyal kalite kontrolünün normalleştirilmesi, oksidatif stresin azaltılması ve böbrek fonksiyonlarında iyileşmeyle birlikte tübüler hücrelerde apoptozun normalleştirilmesi yoluyla D- glukarat'ın önemli bir terapötik etkisi açıklanmıştır. Diyabetik nefropatinin patogenezindeki kritik rolü olduğu ve hiperglisemi sırasında MIOX, tübüler oksidatif hasar ve apoptozla sonuçlanabilecek redoks dengesizliğini ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu indükleyebileceği belirtilmiştir (82).

Kakkanattu ve arkadaşlarının prospektif gözlemsel çalışmasında, standardize serum MIOX düzeyindeki %10'luk artışın, kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişme olasılığını %13,5 artırdığı görülmüştür. Tüm vakaların MIOX değeri 3,22 ng/ml (n=126), KBH'dan kurtarılan hastaların MIOX'u 3,0 ng/ml (n=101) ve KBH gelişen hastaların 4,99 ng/ml (n=25) olarak ölçülmüştür. Yüksek serum MIOX düzeyleri akut böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Serum MIOX düzeylerinin, serum kreatinin düzeyinden önce artmış olup, akut böbrek hasarı saptanması için belirteç olabileceğini vurgulanmıştır (86). Gao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kontrol grubunda serum MIOX değerini 220.0 pg/ml, normoalbuminüri olan grupta 530.9 pg/ml, mikroalbuminüri olan grupta 729.6 pg/ml, makroalbuminüri olan grupta 1557.4 pg/ml olarak bulmuşlardır. Böbrekteki artan MIOX ekspresyonunun DN'deki tübüler hasara katkıda bulunduğunu göstermişlerdir. Serum ve idrardaki MIOX konsantrasyonu, DN'nin erken tanısı için yeni bir biyobelirteç görevi görebileceği vurgulanmıştır (87). Çalışmamızda serum MIOX değerleri bu iki çalışmanın değerlerinden farklı olarak tek başına bir biyobelirteç olamayacağını göstermiştir. Yapılan başka bir çalışma, iskemi-reperfüzyon rat modellerinde erken teşhiste MIOX'un etkinliğini araştırmış ve AKI erken evrelerinde serum MIOX seviyelerinin arttığını bulunmuştur (6). Başka bir çalışmada, AKI tanısı alan

39 hasta (19 kadın, 20 erkek) bulunmaktadır. Hastaların AKI etiyojisi farklıdır. Hariç tutma kriterleri, miyokard enfarktüsü, sepsis ve akut solunum sıkıntısı sendromu gibi akut hastalıkların ve diyabet, romatizmal ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkların varlığı olmuştur. Serum kreatinin, BUN, MIOX ve sistatin C değerleri AKI grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. AKI tanısına yönelik kreatinin, BUN, MIOX ve sistatin C değerleri için alıcı çalışma karakteristiği (ROC) eğrileri oluşturulmuş ve eğri altında kalan alan (AUC), MIOX için 0,694 olarak hesaplanmıştır. Kesme değeri 77,3 alındığında MIOX'un AKI için tanısall duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla 53,8 ve 81,5 olarak bulunmuştur (88). Çalışmamızda protein/kreatinin oranı ile MIOX arasında korelasyon tespit edildi ancak çok yüksek değildi. Çalışmamızda MIOX değerinin böbrek hasarının belirlemede tek başına yeterli görünmese de yapılan diğer çalışmalar dikkate alındığında ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür.

MIOX enziminin, böbrek hasarındaki etkisi farklı yollarla da ilişkilendirilmiştir. Lu ve arkadaşlarının çalışmasında MIOX ve glukoz metabolizmasında anahtar rol oynayan renal tübüllerde eksprese edilen bir enzim olan aldoz redüktaz ile görülen "hücrel redoks"taki bozulma ile ilgili benzerlikler olduğu belirtilmiştir (77). Glukoza fazla maruz kalındığında sorbitolün hızlandırılmış üretimi ve myo-inositolün tükendiği görülmüştür (89). Ping ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MIOX'un, DN patogeneğinde rol oynadığı bilinen başka renal tübül enzim olan AR ile ilişkisi vurgulanmıştır (90). Bu konuda Yang ve arkadaşlarının, tip 1 diyabetli 34 hasta (20 nefropatili, 14 komplikasyonsuz) ve 9 sağlıklı kontrolü dahil edittiği çalışmada; nefropatili hastalarda yüksek glukozla karşılaştırıldığında aldoz redüktaz inhibitörü tedavisi, yüksek glukoz koşulları altında MIOX protein düzeylerini azalttığı ve MIOX enzim aktivitesinde herhangi bir anlamlı tespit edilebilir değışikliğin bulunmadığı görülmüştür. Aldoza redüktaz inhibitörü kullanılması, sırasıyla sorbitol üretimini azaltmak ve hücrelerdeki MI seviyelerini eski haline getirmek için hem polioll hem de glukuronatksilüloz yollarını inhibe ederek diyabetik nefropatinin gelişimini yavaşlatabileceği veya önleyebileceği belirtilmiştir (66).

Doku MI'nın tükenmesi ve sorbitol ile ksilitol birikimi, diyabetle ilişkili patolojilerin çoğunda gözlenen ortak bir özellik gibi görünmektedir; ancak diyabette MI'nın tükenme mekanizması büyük ölçüde bilinmemektedir (75). Chang ve arkadaşlarının MI'nın de novo biosentezini, yeniden emilimini ve katabolizmasını

düzenleyen genlerin ifadesini inceledikleri çalışmalarında; diyabetik böbreklerde ve insüline dirençli ve hipertansif ratlardan elde edilen böbreklerde, MI tükenmesi, MI parçalayıcı enzim MIOX aktivitesi ile korele bulmuşlardır. Myo-inositol tükenmesinin, MIOX ve pentoz fosfat yolu yoluyla artan katabolizmayı yansıtabileceğini ve metabolik hastalıkta renal oksidatif strese katkıda bulunan ortak bir patolojik mekanizmayı ima ettiğini göstermiştir (91). Myo-inositol takviyesi üzerine yapılan çalışmada ise Diyabetik ratlara 4 ay %1 MI takviyesi uygulamasının nefropati ve renal Na(+)-K(+)-ATPase gelişimi üzerindeki etkisi incelenmiş: tedavinin, artan renal Na(+)-K(+)-ATPase aktivitesini azalttığı ancak kan glukoz seviyeleri, vücut ağırlığı, kreatinin klerensi üzerinde hiçbir etkisi olmadığı ve renal glomerüler patolojinin gelişimini engellemediği veya azaltmadığı belirtilmiştir. Myo-inositol tedavisinin renal patolojik değişikliklerin gelişimi üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı vurgulanmıştır (92). Farklı bir çalışmada D. melanogaster larva popülasyonlarında yapılan çalışmada, düşük MIOX seviyelerinin obeziteyi ve hiperglisemiye azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca gıdanın 50 µM MI ile desteklenmesi obezite ve hiperglisemiye daha da azalttığı görülmüştür. İnsanlarda diyetle MI takviyesi obeziteyi ve hiperglisemiye azaltabileceği vurgulanmıştır (93). Hiperglisemik ortamda MIOX enziminin yukarı doğru düzenlendiği düşünülürse MI takviyesi ile ilgili insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmalar, MIOX promotörünün oksidan yanıt elemanlarını içerdiğini ve bunun in vitro aşırı ekspresyonunun ROS oluşumunu vurguladığını göstermektedir (94). Bununla birlikte, sisplatin kaynaklı nefropatide, MIOX'u aşırı eksprese eden hücrelerde artan ROS üretimi, NADPH oksidaz sisteminin patobiyolojisi ile de ilişkili olabileceği ve bu bağlamda, MIOX'un başlattığı pentoz fosfat yolunda $NAD^+ / NADH$ oranlarındaki bozulmalar açıklanmıştır (8). MIOX'un sisplatin kaynaklı tübüler AKI'deki rolünü araştırmak için yapılan başka bir çalışmada ise sırasıyla tübüle özgü MIOX aşırı ekspresyonu veya nakavtlı koşullu MIOX aşırı eksprese eden transgenik ratlar ve MIOX nakavt ratlar üretilmiştir. Araştırma sonunda, MIOX'un aşırı ekspresyonu durumlarında çok sayıda mekanizma yoluyla sisplatin kaynaklı hasarda AKI'nin kötüleştiğini vurgularken, ancak gen bozulmasının toksik renal proksimal tübüler hasarı iyileştirdiği görülmüştür (95). Başka bir araştırmada, gentamisin kaynaklı akut böbrek hasarında, MIOX'un aşırı ekspresyonuyla daha da şiddetlendiği görülmüştür (96). Bu çalışmalara göz önüne alındığında, MIOX'un gen ekspresyonu ile ilişkili ileri çalışmalar yapılması gereklidir.

Literatürde diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyonları ve MIOX ile alakalı yapılmış çalışmalarda yer almaktadır. Poliöl birikiminden kaynaklanan ozmotik dengedeki değişikliklerin, sodyum/MI ortak taşıyıcısının ekspresyonunun azalmasına ve MI alımının azalmasına yol açtığı görülmektedir. Glukoz ve MI arasındaki yapısal benzerlik aynı zamanda MI'nın hücre içi alımının rekabetçi inhibisyonuna yol açar ve daha fazla MI tükenmesine yol açmaktadır. Bu tükenmeye, N/K ATPase aktivitesini bozduğu düşünülen fosfatidil inositol döngüsündeki bir düzensizlik eşlik eder. Bu bozulma, hücre içi sodyum konsantrasyonunda artışa ve sinir fonksiyonunda azalmaya yol açtığı görülmüştür (88). Aldoz redüktaz inhibitörleri yapılan bir çalışmada, insan nötrofillerinde glukozun neden olduğu metabolik değişikliklerin, diyabetik komplikasyonlara yatkın dokulardakilere benzer olduğunu ve aldoz redüktaz inhibitörlerinin, nötrofillerde poliöl yolunda ve MI alımında glukozun neden olduğu dengesizlikleri etkili bir şekilde düzelttiğini göstermiştir (97). Yine yapılan bir çalışmada akut streptozotosin-diyabetik ratlarda, aldoz redüktazın spesifik bir inhibitörü olan sorbinil ile poliöl yolu blokajının sinir MI içeriği üzerindeki etkisi incelenmiştir. Sorbinil uygulaması sinir MI seviyesindeki düşüşü tamamen önlediği, böylece deneysel diyabette sinir MI içeriğindeki düşüşte poliöl yolu aktivitesinin artmasının muhtemel bir faktör olduğu sonucunu elde etmişlerdir (98). Dyck ve arkadaşlarının sural sinirlerdeki alkol şekerlerini ölçtüğü çalışmada: Nöropati olsun veya olmasın diyabetik hastalarda MI'ün ortalama sinir seviyeleri azalmadığı ve diyabetin nöropatolojik son noktalarıyla ilişkili olmadığını bulmuşlardır. Sonuçlar varsayıldığı gibi MI eksikliğinin insan diyabetik nöropatinin patogeneğinde yer almadığını göstermektedir. Tekrar biyopside, bir yıl boyunca aldoz redüktaz inhibitörü sorbinil ile tedavi edilen altı diyabet hastasının endonöral sorbitol seviyeleri ve fruktoz azaldığı, ancak MI seviyeleri değişmediği belirtilmiştir (99). Çalışmalar dikkate alındığında MI glukoz ve sorbitol metabolizması ile ilişkili olduğu görülmektedir. Yapılan araştırmalarda MIOX enzimi ve MI hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç olduğu görülmüştür. Glukoz metabolizması ve MI arasında var olduğu bilinen ilişki, diyabetin komplikasyonlarında MI ve MIOX enziminin etkisinin daha fazla araştırılmasını gerektirmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışmada protein/kreatinin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalar dikkate alındığında, DN çok yönlü bir hastalık olduğundan bir çok parametre bir arada değerlendirilmeli ve MIOX enzimi ile ileri çalışmalar yapılmalıdır. Elimizdeki sonuçlar MIOX'un rutin klinik kullanımını destekleyecek yeterlilikte değildir. Daha geniş hasta gruplarında, çok merkezli olarak yapılacak çalışmalar ile desteklenmelidir. Yeni diyabet tanısı almış hastalarla uzun süre takipli çalışmalar yapılması gelişimin daha kapsamlı incelenmesine olanak sağlayabilir.

Diyabetik nefropatinin erken teşhis edilmesi, son dönem böbrek yetmezliği gelişmeden önlem alınabilmesi için oldukça önemlidir. Renal proksimal tübüle özgü olduğu bilinen MIOX ile ilgili ileri çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chen, J., Liu, Q., He, J. and Li, Y. (2022) Immune responses in diabetic nephropathy: Pathogenic mechanisms and therapeutic target. *Frontiers in Immunology*, **13**, 1–19.
2. Yu, S.M.-W. and Bonventre, J. V. (2018) Acute Kidney Injury and Progression of Diabetic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **25**, 166–180, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1548559517302185>.
3. Satirapoj, B. (2010) Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, **93 Suppl 6**, S228-41, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21280541>.
4. Mima, A. (2013) Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy: New Insights on Its Inhibition as New Therapeutic Targets. *Journal of Diabetes Research*, **2013**, 1–8, <http://www.hindawi.com/journals/jdr/2013/248563/>.
5. Alaveras, A.E., Thomas, S.M., Sagriotis, A. and Viberti, G.C. (1997) Promoters of progression of diabetic nephropathy: the relative roles of blood glucose and blood pressure control. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, **12 Suppl 2**, 71–4, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9269705>.
6. Sharma, I., Deng, F., Liao, Y. and Kanwar, Y.S. (2020) Myo -inositol Oxygenase (MIOX) Overexpression Drives the Progression of Renal Tubulointerstitial Injury in Diabetes. **69**, 1248–1263.
7. Lazcano, P., Schmidtke, M.W., Onu, C.J. and Greenberg, M.L. (2022) Phosphatidic acid inhibits inositol synthesis by inducing nuclear translocation of kinase IP6K1 and repression of myo-inositol-3-P synthase. *Journal of Biological Chemistry*, **298**, 102363, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925822008067>.
8. Tominaga, T., Dutta, R.K., Joladarashi, D., Doi, T., Reddy, J.K. and Kanwar, Y.S. (2016) Transcriptional and Translational Modulation of myo-Inositol Oxygenase (Miox) by Fatty Acids. *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 1348–1367, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820361688>.
9. Sharma, I., Dutta, R.K., Singh, N.K. and Kanwar, Y.S. (2017) High Glucose-Induced Hypomethylation Promotes Binding of Sp-1 to Myo-Inositol Oxygenase. *The American Journal of Pathology*, **187**, 724–739, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944017300615>.
10. Nayak, B., Kondeti, V.K., Xie, P., Lin, S., Viswakarma, N., Raparia, K., et al. (2011) Transcriptional and Post-translational Modulation of myo-Inositol Oxygenase by High Glucose and Related Pathobiological Stresses. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 27594–27611, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820503633>.
11. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2022) Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2022, https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf.
12. Diabetes, D.O.F. (2010) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **33**.
13. Care, D. and Suppl, S.S. (2022) Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care*, **45**, 17–38.
14. Gümüş, E., Satman, I., Yetkin, İ., Hatun, Ş. and Çakır, B. (2020) Türkiye Diyabet Programı 1. *Türkiye Diyabet Programı*, 2020.
15. Maahs, D.M., West, N.A., Lawrence, J.M. and Mayer-Davis, E.J. (2010) Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **39**, 481–497, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852910000435>.
16. Kandemir, N., Vuralli, D., Ozon, A., Gonc, N., Ardicli, D., Jalilova, L., et al. (2024) Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents: A 50-year, single-center experience. *Journal of Diabetes*, **16**, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1753-0407.13562>.
17. Plows, J.F., Stanley, J.L., Baker, P.N., Reynolds, C.M. and Vickers, M.H. (2018) The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, 1–21.
18. Lende, M. and Rijhsinghani, A. (2020) Gestational diabetes: Overview with emphasis on medical management. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, 1–12.
19. Hyochol Ahn, et al (2017) Definition, Diagnosis, Detection, And. *Physiology & behavior*, **176**, 139–148.
20. Mutie, P.M., Pomares-Millan, H., Atabaki-Pasdar, N., Jordan, N., Adams, R., Daly, N.L., et al. (2020) An investigation of causal relationships between prediabetes and vascular complications. *Nature Communications*, **11**, 4592, <https://www.nature.com/articles/s41467-020-18386-9>.
21. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K.B., et al.

- (2020) Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 6275, <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6275>.
22. Sampath Kumar, A., Maiya, A.G., Shastry, B.A., Vaishali, K., Ravishankar, N., Hazari, A., et al. (2019) Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, **62**, 98–103, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877065718314830>.
23. Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y. and Zhang, W. (2014) Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *International Journal of Medical Sciences*, **11**, 1185–1200, <http://www.medsci.org/v11p1185.htm>.
24. Zheng, Y., Ley, S.H. and Hu, F.B. (2018) Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, **14**, 88–98, <https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.151>.
25. Dinççağ N (2011) Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum. *HASTALIKLARI Dergisi*, **18**, 181–223.
26. Poblete-Aro, C., Russell-Guzmán, J., Parra, P., Soto-Muñoz, M., Villegas-González, B., Cofré-Bolados, C., et al. (2018) Efecto del ejercicio físico sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Revista médica de Chile*, **146**, 362–372, http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000300362&lng=en&nrm=iso&tlng=en.
27. Skyler, J.S., Bakris, G.L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R.H., Groop, L., et al. (2017) Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, **66**, 241–255, <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/66/2/241/35290/Differentiation-of-Diabetes-by-Pathophysiology>.
28. Lin, K.Y., Hsieh, W.H., Lin, Y.B., Wen, C.Y. and Chang, T.J. (2020) Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *Journal of Diabetes Investigation*, **12**, 1322–1325.
29. Grzybowski, A., Brona, P., Lim, G., Ruamviboonsuk, P., Tan, G.S.W., Abramoff, M., et al. (2020) Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening: a review. *Eye (Basingstoke)*, **34**, 451–460, <http://dx.doi.org/10.1038/s41433-019-0566-0>.
30. Bryl, A., Mrugacz, M., Falkowski, M. and Zorena, K. (2022) The Effect of Diet and Lifestyle on the Course of Diabetic Retinopathy—A Review of the Literature. *Nutrients*, **14**, 1–19.
31. İnan, S. (2014) Diabetik retinopati ve etiopatogenezi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, **15**, 207–217.
32. Asia, A.O., Zhu, C.Z., Althubiti, S.A., Al-Alimi, D., Xiao, Y.L., Ouyang, P.B., et al. (2022) Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Images Using CNN Classification Models. *Electronics (Switzerland)*, **11**.
33. Crasto, W., Patel, V., Davies, M.J. and Khunti, K. (2021) Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **50**, 431–455.
34. Baum, P., Toyka, K. V., Blüher, M., Kosacka, J. and Nowicki, M. (2021) Inflammatory mechanisms in the pathophysiology of diabetic peripheral neuropathy (DN)—New aspects. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**.
35. Tay, J.S. and Kim, Y.J. (2021) Efficacy of moxibustion in diabetes peripheral neuropathy. *Medicine (United States)*, **100**.
36. Taslipinar, A., Corakci, A., Kaya, A. and Uysal, A.R. (2017) TURKDIAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2017, http://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Diyabet_tani_ve_tedavi__kitabi.pdf.
37. Elafros, M.A., Andersen, H., Bennett, D.L., Savelieff, M.G., Viswanathan, V., Callaghan, B.C., et al. (2022) Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *The Lancet Neurology*, **21**, 922–936.
38. Ritz, E. and Stefanski, A. (1996) Diabetic nephropathy in type II diabetes. *American Journal of Kidney Diseases*, **27**, 167–194, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638696905387>.
39. Umanath, K. and Lewis, J.B. (2018) Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, **71**, 884–895, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.026>.
40. Khanijou, V., Zafari, N., Coughlan, M.T., MacIsaac, R.J. and Ekinci, E.I. (2022) Review of potential biomarkers of inflammation and kidney injury in diabetic kidney disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **38**.
41. Ahmad, J. (2015) Management of diabetic nephropathy: Recent progress and future perspective. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, **9**, 343–358, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2015.02.008>.
42. Gosmanov, A.R., Wall, B.M. and Gosmanova, E.O. (2014) Diagnosis and treatment of diabetic kidney disease. *American Journal of the Medical Sciences*, **347**, 406–413.
43. Samsu, N. (2021) Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment.

- BioMed Research International*, **2021**, 1–17, <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/1497449/>.
44. Altun, B., Altunören, O., Arınsoy, T., Hür, E., Koçak, G. and Özümk, S. (2017) Böbrek Fizyopatolojisi.
 45. Yücel, D. (2015) Kronik böbrek hastalığı konusunda tıbbi laboratuvar hizmetine yönelik kısa kılavuz. 2015.
 46. Diabetic Nephropathy (2002) *Diabetes Care*, **25**, s85–s89, https://diabetesjournals.org/care/article/25/suppl_1/s85/23558/Diabetic-Nephropathy.
 47. Flath, M.C., Bylander, J.E. and Sens, D.A. (1992) Variation in Sorbitol Accumulation and Polyol-Pathway Activity in Cultured Human Proximal Tubule Cells. *Diabetes*, **41**, 1050–1055, <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/41/9/1050/9902/Variation-in-Sorbitol-Accumulation-and-Polyol>.
 48. Kanwar, Y.S., Sun, L., Xie, P., Liu, F. and Chen, S. (2011) A Glimpse of Various Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **6**, 395–423, <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092150>.
 49. Umanath, K. and Lewis, J.B. (2018) Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, **71**, 884–895, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638617311022>.
 50. Swaminathan, S.M., Rao, I.R., Shenoy, S.V., Prabhu, A.R., Mohan, P.B., Rangaswamy, D., et al. (2023) Novel biomarkers for prognosticating diabetic kidney disease progression. *International Urology and Nephrology*, **55**, 913–928, <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03354-7>.
 51. Nephropathy, D. (2014) Diyabetes Mellitusun Mikrovasküler Komplikasyonu : Diyabetik Nefropati. **30**, 15–18.
 52. Wada, J. and Makino, H. (2013) Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clinical Science*, **124**, 139–152, <https://portlandpress.com/clinsci/article/124/3/139/86438/Inflammation-and-the-pathogenesis-of-diabetic>.
 53. Mogensen, C.E., Christensen, C.K. and Vittinghus, E. (1983) of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, **32**.
 54. Kurt, M., Atmaca, A. and Gürlek, A. (2004) Diyabetik nefropati. *Hacettepe Tıp Dergisi*, **19**, 113–121, http://www.tip.hacettepe.edu.tr/actamedica/2004/sayi_1/baslik3.pdf.
 55. Shlipak, M. (2009) Diabetic nephropathy. *BMJ clinical evidence*, **2009**, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19445773>.
 56. Dinicola, S., Unfer, V., Facchinetti, F., Soulage, C.O., Greene, N.D., Bizzarri, M., et al. (2021) Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 10575, <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/19/10575>.
 57. Chatree, S., Thongmaen, N., Tantivejkul, K., Sitticharoon, C. and Vucenik, I. (2020) Role of Inositols and Inositol Phosphates in Energy Metabolism. *Molecules*, **25**, 5079, <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/21/5079>.
 58. Greff, D., Juhász, A.E., Váncsa, S., Váradi, A., Sipos, Z., Szinte, J., et al. (2023) Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **21**, 10, <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-023-01055-z>.
 59. Su, X.B., Ko, A.L.A. and Saiardi, A. (2022) Regulations of myo-inositol homeostasis: Mechanisms, implications, and perspectives. *Advances in Biological Regulation*, 2022: 10.1016/j.jbior.2022.100921.
 60. Michell, R.H. (2008) Inositol derivatives: Evolution and functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **9**, 151–161.
 61. KIANI, A.K., PAOLACCI, S., CALOGERO, A.E., CANNARELLA, R., DI RENZO, G.C., GERLI, S., et al. (2021) From Myo-inositol to D-chiro-inositol molecular pathways. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **25**, 2390–2402.
 62. Sharma, N., Watkins, O.C., Chu, A.H.Y., Cutfield, W., Godfrey, K.M., Yong, H.E.J., et al. (2023) Myo-inositol: a potential prophylaxis against premature onset of labour and preterm birth. *Nutrition Research Reviews*, **36**, 60–68, https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0954422421000299/type/journal_article.
 63. Croze, M.L. and Soulage, C.O. (2013) Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*, **95**, 1811–1827, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300908413001582>.
 64. Wei, J., Yan, J. and Yang, H. (2022) Inositol Nutritional Supplementation for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, **14**, 2831, <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/14/2831>.
 65. Kamenov, Z. and Gateva, A. (2020) Inositols in PCOS. *Molecules*, **25**, 5566, <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/23/5566>.

66. Lu, Y., Liu, C., Miao, X., Xu, K., Wu, X. and Liu, C. (2008) Increased Expression of Myo-inositol Oxygenase is Involved in the Tubulointerstitial Injury of Diabetic Nephropathy. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **117**, 257–265, <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2008-1081212>.
67. Thorsell, A.-G., Persson, C., Voevodskaya, N., Busam, R.D., Hammarström, M., Gräslund, S., et al. (2008) Structural and Biophysical Characterization of Human myo-Inositol Oxygenase. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 15209–15216, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820715437>.
68. Arner, R.J., Prabhu, K.S. and Reddy, C.C. (2004) Molecular cloning, expression, and characterization of myo-inositol oxygenase from mouse, rat, and human kidney. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **324**, 1386–1392, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X04022739>.
69. Brown, P.M., Caradoc-Davies, T.T., Dickson, J.M.J., Cooper, G.J.S., Loomes, K.M. and Baker, E.N. (2006) Crystal structure of a substrate complex of myo -inositol oxygenase, a di-iron oxygenase with a key role in inositol metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **103**, 15032–15037, <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0605143103>.
70. J. ARNER, R., PRABHU, K.S., T. THOMPSON, J., R. HILDENBRANDT, G., D. LIKEN, A. and REDDY, C.C. (2001) myo-Inositol oxygenase: molecular cloning and expression of a unique enzyme that oxidizes myo-inositol and d-chiro-inositol. *Biochemical Journal*, **360**, 313, <http://www.biochemj.org/bj/360/bj3600313.htm>.
71. Charalampous, F.C. (1959) Biochemical Studies on Inositol. *Journal of Biological Chemistry*, **234**, 220–227, [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)70276-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258(18)70276-7).
72. Sharma, I., Tupe, R.S., Wallner, A.K. and Kanwar, Y.S. (2018) Contribution of myo-inositol oxygenase in AGE : RAGE-mediated renal tubulointerstitial injury in the context of diabetic nephropathy. 2018: 10.1152/ajprenal.00434.2017.
73. Lin, L.-R., Reddy, V.N., Giblin, F.J., Kador, P.F. and Kinoshita, J.H. (1991) Polyol accumulation in cultured human lens epithelial cells. *Experimental Eye Research*, **52**, 93–100, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/001448359190132X>.
74. Bevilacqua, A. and Bizzarri, M. (2018) Inositols in insulin signaling and glucose metabolism. *International Journal of Endocrinology*, **2018**.
75. Prabhu, K.S., Arner, R.J., Vunta, H. and Reddy, C.C. (2005) Up-regulation of Human myo-Inositol Oxygenase by Hyperosmotic Stress in Renal Proximal Tubular Epithelial Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **280**, 19895–19901, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002192582061777X>.
76. Yang, B., Hodgkinson, A., Oates, P.J., Millward, B.A. and Demaine, A.G. (2008) High glucose induction of DNA-binding activity of the transcription factor NFκB in patients with diabetic nephropathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, **1782**, 295–302, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443908000367>.
77. Sun, L., Dutta, R.K., Xie, P. and Kanwar, Y.S. (2016) myo-Inositol Oxygenase Overexpression Accentuates Generation of Reactive Oxygen Species and Exacerbates Cellular Injury following High Glucose Ambience. *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 5688–5707, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820428145>.
78. Hodgkinson, A.D., Søndergaard, K.L., Yang, B., Cross, D.F., Millward, B.A. and Demaine, A.G. (2001) Aldose reductase expression is induced by hyperglycemia in diabetic nephropathy. *Kidney International*, **60**, 211–218, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815478366>.
79. Manuscript, A. (2013) NIH Public Access. **60611**, 161–174.
80. Dinicola, S., Minini, M., Unfer, V., Verna, R., Cucina, A. and Bizzarri, M. (2017) Nutritional and acquired deficiencies in inositol bioavailability. Correlations with metabolic disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**.
81. TÜRKDİAB (2019) Diabetes Mellitus Tanı, Sınıflama Ve İzlem İlkeleri.
82. Zhan, M., Usman, I.M., Sun, L. and Kanwar, Y.S. (2015) Disruption of Renal Tubular Mitochondrial Quality Control by Myo-Inositol Oxygenase in Diabetic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 1304–1321, <https://journals.lww.com/00001751-201506000-00012>.
83. Qi, C., Mao, X., Zhang, Z. and Wu, H. (2017) Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes Research*, **2017**, 1–7, <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2017/8637138/>.
84. Arner, R.J., Prabhu, K.S., Krishnan, V., Johnson, M.C. and Reddy, C.C. (2006) Expression of myo-inositol oxygenase in tissues susceptible to diabetic complications. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **339**, 816–820, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X05026227>.
85. Gaut, J.P., Crimmins, D.L., Ohlendorf, M.F., Lockwood, C.M., Griest, T.A., Brada, N.A., et al. (2014) Development of an Immunoassay for the Kidney-Specific Protein myo-Inositol Oxygenase, a Potential

- Biomarker of Acute Kidney Injury. *Clinical Chemistry*, **60**, 747–757, <https://academic.oup.com/clinchem/article/60/5/747/5621553>.
86. Kakkanattu, T.J., Kaur, J., Nagesh, V., Kundu, M., Kamboj, K., Kaur, P., et al. (2022) Serum myo-inositol oxygenase levels at hospital discharge predict progression to chronic kidney disease in community-acquired acute kidney injury. *Scientific Reports*, **12**, 13225, <https://www.nature.com/articles/s41598-022-17599-w>.
87. Gao, P., Xu, B., Song, P., Zhu, X., Yuan, S., Kanwar, Y.S., et al. (2018) The Kidney Specific Protein myo-Inositol Oxygenase, a Potential Biomarker for Diabetic Nephropathy. *Kidney and Blood Pressure Research*, **43**, 1772–1785, <https://karger.com/KBR/article/doi/10.1159/000495635>.
88. Raccach, D., Coste, T., Cameron, N.E., Dufayet, D., Vague, P. and Hohman, T.C. (1998) Effect of the Aldose Reductase Inhibitor Tolrestat on Nerve Conduction Velocity, NA/K ATPase Activity, and Polyols in Red Blood Cells, Sciatic Nerve, Kidney Cortex, and Kidney Medulla of Diabetic Rats. *Journal of Diabetes and its Complications*, **12**, 154–162, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1056872797000937>.
89. Henry, D.N., Del Monte, M., Greene, D.A. and Killen, P.D. (1993) Altered aldose reductase gene regulation in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Journal of Clinical Investigation*, **92**, 617–623, <http://www.jci.org/articles/view/116629>.
90. Xie, P., Sun, L., Oates, P.J., Srivastava, S.K. and Kanwar, Y.S. (2010) Pathobiology of renal-specific oxidoreductase/ myo -inositol oxygenase in diabetic nephropathy: its implications in tubulointerstitial fibrosis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **298**, F1393–F1404, <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajprenal.00137.2010>.
91. Chang, H.-H., Chao, H.-N., Walker, C.S., Choong, S.-Y., Phillips, A. and Loomes, K.M. (2015) Renal depletion of myo -inositol is associated with its increased degradation in animal models of metabolic disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **309**, F755–F763, <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajprenal.00164.2015>.
92. Cohen, A.M., Wald, H., Popovtzer, M. and Rosenmann, E. (1995) Effect of myo-inositol supplementation on the development of renal pathological changes in the Cohen diabetic (type 2) rat. *Diabetologia*, **38**, 899–905, <http://link.springer.com/10.1007/BF00400577>.
93. Contreras, A., Jones, M.K., Eldon, E.D. and Klig, L.S. (2023) Inositol in Disease and Development: Roles of Catabolism via myo-Inositol Oxygenase in *Drosophila melanogaster*. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, 4185, <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/4/4185>.
94. Nayak, B., Xie, P., Akagi, S., Yang, Q., Sun, L., Wada, J., et al. (2005) Modulation of renal-specific oxidoreductase/ myo -inositol oxygenase by high-glucose ambience. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **102**, 17952–17957, <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0509089102>.
95. Dutta, R.K., Kondeti, V.K., Sharma, I., Chandel, N.S., Quaggin, S.E. and Kanwar, Y.S. (2017) Beneficial Effects of Myo-Inositol Oxygenase Deficiency in Cisplatin-Induced AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 1421–1436, <https://journals.lww.com/00001751-201705000-00016>.
96. Sharma, I., Liao, Y., Zheng, X. and Kanwar, Y.S. (2022) Modulation of gentamicin-induced acute kidney injury by myo-inositol oxygenase via the ROS/ALOX-12/12-HETE/GPR31 signaling pathway. *JCI Insight*, **7**, <https://insight.jci.org/articles/view/155487>.
97. Suzuki, K., Kawamura, T., Sakakibara, F., Sasaki, H., Sano, T., Sakamoto, N., et al. (1999) Effect of aldose reductase inhibitors on glucose- induced changes in sorbitol and myo-inositol metabolism in human neutrophils. *Diabetic Medicine*, **16**, 67–73, <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1464-5491.1999.00022.x>.
98. Finegold, D., Lattimer, S.A., Nolle, S., Bernstein, M. and Greene, D.A. (1983) Polyol Pathway Activity and Myo-Inositol Metabolism: A Suggested Relationship in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Diabetes*, **32**, 988–992, <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/32/11/988/5679/Polyol-Pathway-Activity-and-Myo-Inositol>.
99. Dyck, P.J., Zimmerman, B.R., Vilen, T.H., Minnerath, S.R., Karnes, J.L., Yao, J.K., et al. (1988) Nerve Glucose, Fructose, Sorbitol, myo -Inositol, and Fiber Degeneration and Regeneration in Diabetic Neuropathy. *New England Journal of Medicine*, **319**, 542–548.

EKLER

EK-1.Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Tarihi : 30.09.2022
Toplantı Sayısı : 2022/22
Karar Sayısı : 22/15

Kurulumuza değerlendirilmek üzere sunulan, Prof. Dr. Ebru KALE'nin sorumlu, Doç. Dr. Eylem ÇAĞILTAY ve Büşra GÖRGÜLÜ'nün yardımcı araştırmacı olduğu 22/482 kayıt numaralı " *Diyabetik Nefropatili Hastalarda Myo-inositol Oksijenaz Düzeyinin Değerlendirilmesi*" başlıklı proje önerisi kurulumuzun 30.09.2022 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve etik açıdan uygun bulunmuştur.

Ash Gibidir
Doç. Dr. Yasemin AYDIN KARTAL
Başkan

Doç. Dr. Muzaffer AKDOĞAN
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Abubekir ELTAS
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Eray Metin GÜLER
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Selda RIZALAR
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe ÖZYAZICI
Etik Kurul Üyesi

Prof. Dr. Derya BÜYÜKKAYHAN
Etik Kurul Üyesi

Prof. Dr. Recep KEŞLİ
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Erhan ALABAY
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Bahar Başak KIZILTAN
ELİAÇIK

Etik Kurul Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Gamze TEMİZ
Etik Kurul Üyesi

05.10.2022 Memur

Ali CEYLAN

EK-2.Bilgilendirilmiş Onam Formu

Değerli katılımcı,

Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Biyokimya AnaBilim Dalı öğrencisi Büşra Görgülü'nün yüksek lisans tezi kapsamında ve Prof. Dr. Ebru KALE danışmanlığında yürütülecek olan bilimsel bir çalışmadır.

Araştırmanın içeriği myo-inositol oksijenaz enzimi'ne ilişkin ölçümleri ve rutin kontrollerden elde edilen verilerinizi kapsamaktadır. Toplanan veriler sadece bilimsel amaçlarla kullanılacak, kimliğinizi ortaya çıkarabilecek kayıtlar gizli kalacak, elde edilen kişisel bilgiler ve uygulanacak testlerden elde edilen veriler araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi saklı tutulacaktır. Çalışmadan beklenen yarar; diyabet hastalarında görülen nefropati ileriki yıllarda kronik böbrek yetmezliği riskini arttırmaktadır. Bu nedenle Diyabetik nefropati hastalarında, böbrek hasarının erken tanısı, kronik böbrek yetmezliğinin önlenmesinde önem arz etmektedir.

Araştırmanın yaklaşık 180 kişinin katılımıyla yürütülmesi beklenmektedir. Rutin biyokimyasal ve hormonal değerlendirmeniz için alınacak kana ek olarak çalışmamız için bir biyokimya tüpüne daha örnek alınacaktır. Bunun için sizden yaklaşık 5-10 ml kan örneği alınacaktır. Araştırma süreci boyunca sizden beklenen, yönergelere dikkatli bir şekilde uymaktır. Hiçbir sorumluluk altından kalmadan araştırmaya katılmayı reddetme veya araştırmadan çekilme hakkına sahip olacaksınız.

'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.'

Gönüllü Katılımcı

Araştırmacı

İmza

İmza

