



T.C.

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA SERUM
APELİN DÜZEYLERİ VE TİYOL / DİSÜLFİT DENGESİ İLE
ALBÜMİNÜRİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümran GEZİCİ GÜNEŞ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Faruk Hilmi TURGUT

HATAY – 2020

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**DIYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA SERUM APELİN
DÜZEYLERİ VE TIYOL / DİSÜLFİT DENGESİ İLE ALBÜMİNÜRİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümran GEZİCİ GÜNEŞ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Faruk Hilmi TURGUT

**Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi
tarafından 2019/14 proje numarası ile desteklenmiştir.**

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DIYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA SERUM APELİN DÜZEYLERİ
VE TIYOL / DİSÜLFİT DENGESİ İLE ALBÜMİNÜRİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Ümran GEZİCİ GÜNEŞ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tezin “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Hasan KAYA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza)
Prof. Dr. Faruk Hilmi TURGUT
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Faruk Hilmi TURGUT
2. Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ
3. Doç. Dr. Mehtap AKDOĞAN

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince zamanını, desteğini ve katkılarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve şanslı hissettiğim tez danışmanım İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Faruk Hilmi TURGUT'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, sabır ve ilgileriyle yanımda olduklarını hissettiğim ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Hasan KAYA, Prof. Dr. Edip UÇAR, Prof. Dr. M. Murat ÇELİK, Prof. Dr. Mehmet DEMİR, Doç. Dr. Gül İlhan, Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Gezmiş KİMYON, Dr. Öğr. Üyesi İsa DEDE ve Dr. Öğr. Üyesi Eren GÜRKAN'a

Tez çalışmam boyunca her konuda destek olan, Dr. Öğr. Üyesi Serdar DOĞAN'a, Dr. Hazal ERDOĞAN'a, Dr. Hüseyin Erdal'a,

İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimime başladığım andan itibaren elimden tutan, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, beraber çalışmayı şans saydığım dostlarım, can arkadaşlarım Dr. Damla DEMİR, Dr. Çiğdem ÖZTÜRK, Dr. Feyyaz BAY, Dr. Özge ESKİOCAK' a ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı asistanı arkadaşlarıma,

Her koşulda yanımda olduğunu bildiğim, çok sevdiğim arkadaşlarım Gamze ARSLAN, Mustafa TURAN, Çiğdem SAVAŞ'a, ilgi ve sevgileriyle her zaman mutlu olduğum ve beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım hemşire Nilgün DUMAN ve Hematoloji Servisi Hemşire ve Personeline,

Doğduğum andan itibaren en büyük fedakarlığı, sevgiyi ve desteği vererek, her zaman arkamda olduğunu bildiğim, beni bugünlere getiren kıymetli ailem, annem Gülhan GEZİCİ, babam Adil GEZİCİ, can kardeşlerim Bora GEZİCİ ve Ekrem GEZİCİ, biricik yeğenim Armin GEZİCİ'ye, sonradan katıldığım ve bir parçası olmaktan mutluluk duyduğum, desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen GÜNEŞ ailesine,

Bu zorlu sürecin tüm sancılarını beraber çektiğim, tüm zorluklarına beraber göğüs gerdiğim, her zaman yanımda olan en büyük destekçim, yol arkadaşım, sevgili eşim Güney GÜNEŞ'e, bu sürecin en fedakarları, gözbebeklerim, en değerli

hazinem, canım kızlarım Feride Alin GÜNEŞ ve Bilge GÜNEŞ'e, ilgi ve sevgisini esirgemeyen ablalarımız Berlin YABANCI ve Müzeyyen KAYA'ya sonsuz teşekkürlerimle.

Dr. Ümran GEZİCİ GÜNEŞ

Hatay-2020



I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER	IV
II. ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
III. TABLOLAR LİSTESİ	VII
IV. SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
V. ÖZET	X
VI. ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Böbrek Embriyolojisi.....	3
2.2. Böbrek Histolojisi	7
2.3. Böbrek Anatomisi	12
2.4. Böbrek Fizyolojisi.....	13
2.4.1. Glomerül Filtrasyon Hızının Ölçülmesinde Kullanılan Hesaplamalar .	14
2.5. Böbrek Hastalıkları	16
2.5.1. Akut Böbrek Hasarı.....	16
2.5.2. Kronik Böbrek Hastalığı	17
2.5.3. Proteinüri.....	19
2.6. Diyabetes Mellitus	21
2.6.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	21
2.6.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	21
2.6.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	24
2.6.4. Diyabetes Mellitus'un Diğer Spesifik Tipleri	24
2.7. Diyabetik Nefropati	24
2.8. Serbest Radikaller	26
2.8.1. Serbest Radikallerin Tanımı ve Oluşum Şekilleri.....	26
2.8.2. Serbest Radikal Kaynakları.....	27
2.8.3. Reaktif Oksijen Türleri	28
2.9. Oksidatif Stres.....	29
2.9.1. Oksidatif Stresin Makromoleküller Üzerine Etkisi.....	30

2.10. Antioksidan Tanımı ve Sınıflandırılması.....	30
2.10.1. Ekzojen Antioksidanlar	31
2.10.2. Endojen Antioksidanlar.....	31
2.11. Tiyoller.....	32
2.11.1. Dinamik Tiyol / Disülfit Dengesi.....	32
2.12. Apelin.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Etik Kurul Onayı.....	36
3.2. Çalışma Grupları.....	36
3.3. Kan örneklerinin alınması.....	36
3.4. Rutin Biyokimyasal Analizler	37
3.5. Native Tiyol ve Total Tiyol Ölçüm Yöntemi	37
3.6. ELİSA Ölçümü	38
3.6.1. Apelin Ölçümü.....	38
3.7. İstatistik Analizleri.....	39
4. BULGULAR	40
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri	40
4.2. Çalışma Gruplarında Ölçülen Analitler	41
4.3. Çalışma Gruplarında Tiyol / Disülfit Denge Parametrelerinin ve Apelin Düzeylerinin Karşılaştırılması	43
4.4. Korelasyon Analizleri	43
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR.....	55
8. EKLER	63
9. ÖZGEÇMİŞ.....	66

II. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Metanefroz (kalıcı böbrek)'un gelişimi	4
Şekil 2. Renal pelvis, kalikslar ve toplayıcı tübüllerin gelişimi.....	6
Şekil 3. Nefronun bölümleri.....	9



III. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Prerenal Akut Böbrek Hastalığı ve Akut Tubuler Nekroz Arasındaki Farklar	17
Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığında Etyolojik Nedenler.....	18
Tablo 3. Kronik Böbrek Hastalığında Evreleme.....	19
Tablo 4. Albüminüri Sınıflaması.....	21
Tablo 5. Diyabetes Mellitus ve Glukoz Bozukluklarının Tanısı İçin Eşik Değerler .	22
Tablo 6. Antihiperglisemik Tedavide Kullanılan Moleküller.....	23
Tablo 7. Diyabetes Mellitus Etyolojisinde Rol Oynayan Diğer Spesifik Tipler.....	25
Tablo 8. Ekzojen Antioksidanlar	31
Tablo 9. Enzim Yapısındaki Endojen Antioksidanlar.....	31
Tablo 10. Enzim Yapısında Olmayan Endojen Antioksidanlar	32
Tablo 11. Diyabetik Hasta Grubunda Albüminüri Dağılımı.....	41
Tablo 12. Hasta ve Kontrol Grubunun Hemogram ve Biyokimya Parametrelerinin Düzeyleri	42
Tablo 13. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tiyol, Disülfid ve Apelin Düzeyleri	43
Tablo 14. Korelasyon Analiz Sonuçları	44

IV. SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

- ABH: Akut Böbrek Hasarı
ALT: Alanin Aminotransferaz
ALP: Alkalen Fosfataz
ANCA: Antinötrofilik Sitoplazmik Antikor
APG: Açlık Plazma Glukozu
AQ-1: Aquaporin-1
AST: Aspartat Aminotransferaz
ATN: Akut Tubuler Nekroz
ATP: Adenozin Trifosfat
BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BUN: Blood Urea Nitrogen
CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP: C-Reaktif Protein
DM: Diyabetes Mellitus
DN: Diyabetik Nefropati
DNA: Deoksiribonükleik Asit
DPP4-İ: Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörü
DTNB: 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoik asit
FSGS: Fokal Segmental Glomeruloskleroz
GBM: Glomerüler Bazal Membran
GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP-1A: Glukagon Benzeri Peptid 1 Analöğü
HbA1c: Glikozillenmiş HbA1c
Hgb: Hemoglobin
HNF1A: Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
MDH: Minimal Değişim Hastalığı
MDRD: Modification of Diet in Renal Disease
MNP: Membranoz Nefropati

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PG: Plazma Glukozu

PKBH: Polikistik Böbrek Hastalığı

PLT: Trombosit

PTH: Parathormon

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SGLT-2: Sodyum Glukoz Ko-transporter-2

SH: Native Tiyol

WBC: White Blood Cell



V. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada tip 2 diyabet hastalarında apelin, dinamik tiyol / disülfid dengesi ve albüminüri düzeylerinin ölçülmesi, ölçülen parametrelerin karşılaştırarak hastalık patogenezinde oynadığı rolün incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla çalışmaya 87 tip 2 diyabetes mellitus (DM) tanılı hasta ile cinsiyet ve yaş aralığı eşitlenmiş 24 kişi, sağlıklı kontrol grubu olarak dahil edildi. Tüm bireylerden sabah açlık kanları serum ve plazma tüplerine alındı. Örnekler daha sonra 4000 devirde 10 dk santrifüj edildikten sonra serum ve plazmaları porsiyonlandı ve -80°C saklandı. Plazma örneklerindeki total ve native tiyol testleri Erel ve ark. tarafından geliştirilen kolorimetrik yöntemle çalışıldı. Disülfid düzeyleri hesaplandı. Hemogram ve HbA1c tam kan örneklerinde çalışıldı. Biyokimya parametreleri (Glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, bikarbonat, sodyum, potasyum, klor, fosfor, alkalen fosfataz, albümin, total protein, ürik asit, spot idrarda albümin ve kreatinin) düzeyleri spektrofotometrik yöntemle otoanalizörde ölçüldü. C-reaktif protein (CRP) düzeyleri nefelometrik yöntemle çalışıldı. Serum parathormon, 25-(OH) vitamin D ve ferritin düzeyleri ölçüldü. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düzeyleri kreatinin bazlı CKD-EPI formülüne göre hesaplandı. Apelin düzeyleri ise ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi ve tartışıldı.

Bulgular: Çalışma sonucunda diyabetik hasta grubunda native ve total tiyol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (her ikisi için $p=0.001$). Buna karşın hesaplanan disülfid düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında benzer olarak bulundu ($p=0.182$, $p=0.119$). Serum apelin düzeyleri diyabetik hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Native tiyol, total tiyol ve apelin düzeyleri ile yaş arasında negatif korelasyon bulundu. Native tiyol, total tiyol, apelin düzeyleri ile glukoz, HbA1c ve albüminüri arasında anlamlı ve negatif yönde yüksek bir korelasyon bulundu. Bunun yanında, native tiyol, total tiyol, apelin düzeyleri ve GFH ile anlamlı ve pozitif yönde yüksek bir korelasyon gösterdi. Disülfid ile yaş ve GFH arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Dinamik tiyol düzeylerinin kolorimetrik ölçümü rutin klinik biyokimya laboratuvarlarında kolayca uygulanabilir olması ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda hastalık şiddeti ile ilişkisi nedeniyle bir belirteç olarak hastalığın tanısına ve takibine katkı sağlayabilir. Apelin / APJ sistemi diyabet ve komplikasyonlarının patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, hayvanlarda ve hatta insanlarda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Dinamik tiyol / disülfid dengesi, Apelin, Diyabetik nefropati, Mikroalbüminüri, Diyabetes mellitus



VI. ABSTRACT

The Relationship Between Serum Apelin Levels and Thiol / disulphide Balance with Albuminuria in Patients with Diabetic Nephropathy

Aim: In this study, it was aimed to measure the apelin, dynamic thiol-disulfide balance and albuminuria levels in patients with type 2 diabetes, and to examine the role of the measured parameters in the pathogenesis of the disease.

Material and Methods: For this purpose, 87 patients with type 2 diabetes mellitus and 24 healthy control groups equal in age and gender were included in the study. Morning fasting blood was taken from all individuals into serum and plasma tubes. Samples were then centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes, and serum and plasma were portioned and stored at -80°C . Total and native thiol tests in plasma samples were studied with the colorimetric method developed by Erel et al. Disulfide levels were calculated. It was studied on hemogram and HbA1c whole blood samples. Biochemistry parameters (Glucose, BUN, creatinine, AST, ALT, bicarbonate, sodium, potassium, chlorine, phosphorus, alkaline phosphatase, albumin, total protein, uric acid, albumin and creatinine in spot urine) levels were measured in the autoanalysis by spectrophotometric method. C-reactive protein (CRP) levels were studied by nephelometric method. Serum parathormone, 25-(OH) vitamin D and ferritin levels were measured. GFR levels were calculated according to the creatinine based CKD-EPI formula. Apelin levels were studied by ELISA method. The data obtained were statistically analyzed and discussed.

Results: As a result of the study, native and total thiol levels were significantly lower in the diabetic patient group compared to the control group ($p = 0.001$ for both). In contrast, calculated disulfide levels were similar between the patient and control groups ($p = 0.182$, $p = 0.119$). Serum apelin levels were significantly lower in the diabetic patient group compared to the control group (p

<0.001). Negative correlation was found between native thiol, total thiol and apelin levels and age. A significant and negative correlation was found between native thiol, total thiol, apelin levels and glucose, HbA1c and albuminuria. In addition, it showed a significant and positive correlation with native thiol, total thiol, apelin levels and GFR. There was no correlation between disulfide and age and GFR.

Conclusion: As a result, colorimetric measurement of dynamic thiol levels can contribute to the diagnosis and follow-up of the disease as a marker due to its easy application in routine clinical biochemistry laboratories and its relationship with disease severity in patients with CKD. The Apelin / APJ system may play a role in the pathogenesis of diabetes and its complications. Therefore, further studies are needed in animals and even humans.

Keywords: Dynamic thiol-disulfide balance, Apelin, Diabetic nephropathy, Microalbuminuria, Diabetes mellitus

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes mellitus, sıklığı bir çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de artmakta olan bir hastalıktır. Diyabet sıklığının artması ile birlikte diyabetin kronik komplikasyonları da daha sık görülmektedir. Diyabetik nefropati (DN), hiperglisemik durumlardan kaynaklanan glomerüler, tübüler ve tübulointerstisyel hasarla karakterize diyabetin yaygın bir mikrovasküler komplikasyonudur. Diyabetik nefropati'nin patogenezinde inflamasyon ve oksidatif stres önemli bir role sahiptir.

Diyabetik nefropati, moleküler matrisin genişlemesi ve glomerüler bazal membran üzerindeki yük bariyerinin kaybı dahil olmak üzere böbrekteki morfolojik ve ultrastrüktürel değişikliklerle karakterizedir (1). Diyabetik nefropati, albüminüri derecesine ve böbrek yetmezliğinin düzeyine göre farklı aşamalara ayrılabilir. Mikroalbüminüri, diyabetik nefropatinin erken bir aşaması olarak kabul edilmekle birlikte, mikroalbüminüri varlığı, ciddi böbrek yetmezliğinin gelişebileceğinin erken bir göstergesidir (2). Diyabetin bu ciddi ve tedavisi de oldukça masraflı komplikasyonunun daha iyi tedavi edilebilmesi ve hatta oluşmadan önce engellenebilmesi için nefropatiyi kolaylaştıran nedenlerin çok iyi aydınlatılması gerekmektedir.

Diyabetik nefropati patogenezinde oksidatif stress önemli bir rol oynamaktadır. Hiperglisemi, DNA hasarına neden olan ve hızlandırılmış apoptoza katkıda bulunan glukoz oksidasyonunu ve mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu şiddetlendirerek oksidatif stresin artmasına neden olur (3). Oksidatif strese maruz kalan hücrede üretilen reaktif oksijen türlerinin öncelikli hedefi tiyol gruplarıdır. Tiyoller, proteinlerin yapısında bulunan ve bileşiminde sülfür içeren aminoasitlerde bulunurlar. Tiyol grupları, ROS maruziyeti sonrası reversibl disülfid bağları oluştururlar. Geri dönüşümlü bir şekilde ortaya çıkan disülfid bağları

sonradan antioksidan mekanizmalarla tekrar tiyol gruplarına indirgenir ve bu şekilde tiyol / disülfid dengesi sağlanmış olur (4).

Apelin yağ dokusundan salgılanan bir adipokin olup hücre yüzeyindeki transmembran G proteinin endojen ligandıdır. Glukoz ve lipid metabolizması ile insulin sekresyonu üzerinde düzenleyici etkileri vardır. Diyabetik hastalarda serum apelin düzeyi ile ilgili veriler çok az olup sonuçlar çelişkilidir. Ancak, tip 2 diyabette plazmada artan apelinin, podosit otofajisini inhibe ederek podosit apoptozuna yol açtığı ve bunun ardından podosit disfonksiyonu ve DN ile sonuçlandığı varsayılmaktadır (5). Buna karşılık, tip 2 DM'de apelin düzeylerinin azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Biz bu çalışmada diyabetik hastalarda, inflamasyona bağlı düzeyleri etkilenen apelin ve oksidatif stress ile ilişkili tiyol / disülfid düzeyleri ile albüminüri düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Embriyolojisi

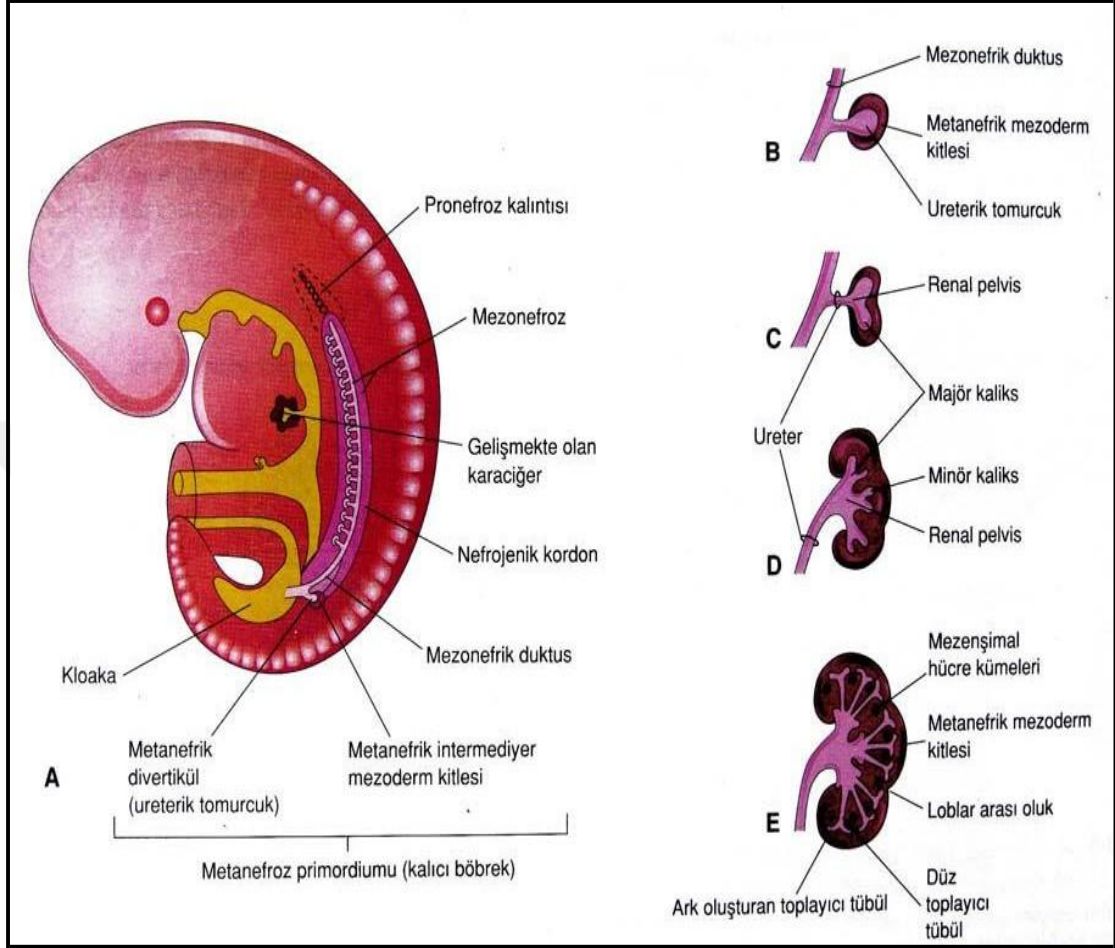
İnsan embriyosunda intrauterin yaşam sırasında kraniyokaudal ekseninde böbrek sistemiyle ilişkili üç kısım oluşur:

- 1) pronefroz: temel olarak gelişen ve fonksiyonel olmayan kısım
- 2) mesonefroz: kısa süreliğine fonksiyonel olabilen kısım
- 3) metanefroz: daimi böbreği oluşturan kısım

Pronefroz, dördüncü haftanın başında, kraniyal bölgede 7-10 arasında hücre grubu ile kendini gösterir. Bu hücre grupları, kaudal olanlar daha oluşmadan geriler, körel boşaltım birimleri ve nefrotomlar oluşturur. Dördüncü haftanın sonunda, pronefrik sistemin tüm göstergeleri kaybolur (6).

Mezonefron terimi, kalıcı böbreklerin gelişimi gerçekleşene kadar olan ara süre için kullanılır. Mezonefroz ve mezonefrik kanallar üst torasik segmentten, üst lomber (L3) segmentlere kadar ara mezodermden gelişir. Gelişimin dördüncü haftasının başlarında, pronefrik sistem gerilerken, mezonefrozun ilk boşaltım tübüleri ortaya çıkar. Bu tübüller hızla uzarlar, S şeklinde bir halka oluştururlar ve bir glomerülüs oluşturacak bir tutam kılcal damar edinirler. Boşaltım tübüleri, glomerülüsün etrafında Bowman kapsülünü oluşturur. Hepsi birlikte bir böbrek korpüskülünü oluşturur. Sonra da, mezonefrik veya Wolffian kanalı olarak bilinen longitudinal toplama kanalına girer (6).

İkinci ayın ortasında, orta hatta bilateral tarafta, mezonefroz tarafından büyük bir oval organ oluşturulur. Gelişen gonad medial tarafta olduğu için her iki organın oluşturduğu sırt ürogenital sırt olarak bilinir.



Şekil 1. Metanefroz (kalıcı böbrek)'un gelişimi

A: 5 haftalık embriyonun lateral görünümünde metanefroz primordiumu izlenmektedir.

B'den E'ye kadar, metanefrik divertikülün (üreterik tomurcuk) gelişme safhaları görülmektedir (5.-8. haftalar arası).

Üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı tübüllerin gelişimi izlenmektedir (Moore K,

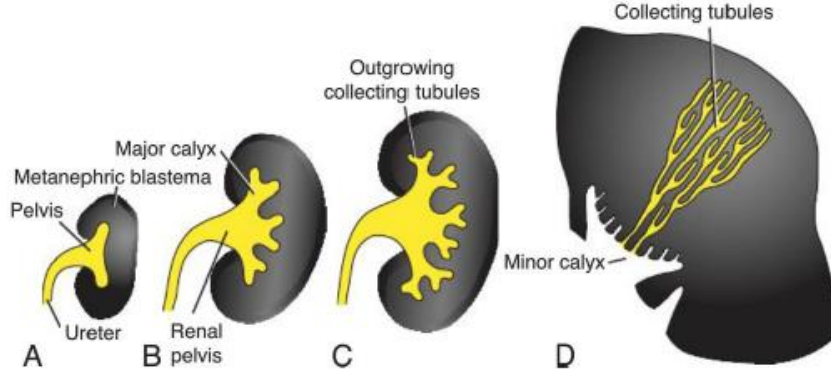
Persaud T. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi)

Glomerüller ve kraniyal tübüller, kaudal tübüllerin farklılaştığı süre boyunca dejenerasyona uğrar ve ikinci ay tamamlandığında, bahsedilen yapıların çoğunluğu ortadan kaybolur. Erkeklerde, mezonefrik kanalın ve kaudal tübüllerin bir kısmı devam edip genital sistemin oluşumuna katılırken, kadınlarda ise kaybolur (6).

Metanefron, daimi böbrekleri oluşturan kısımdır. Kalıcı böbrek, beşinci haftada ortaya çıkar (**Şekil 1**). Boşaltım yapan birimler, metanefrik mezodermden gelişir. Bu birimler mezonefrik sistemdeki gibi gelişir. Kanal sisteminin gelişimi diğer böbrek sistemlerinden farklıdır. Kalıcı böbreğin boşaltım birimleri üreter tomurcuğundan gelişir.

Üreter tomurcuğu kanal sisteminin kloakaya girme alanına yakın kısmından gelişir. Daha sonra, tomurcuk genişler, ilkel böbrek pelvisini oluşturur ve gelecekteki büyük kaliksler olan kraniyal ve kaudal kısımlara ayrılır. Üreter tomurcuğundan gelişen yapılar sırasıyla üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı tubuluslar şeklinde sayılabilir (**Şekil 2**).

Yeni oluşturulan her toplama tübülü, uzak ucunda bir metanefrik doku başlığı ile kaplanır. Tübülün endüktif etkisi altında, doku başlığının hücreleri küçük vezikülleri yani böbrek veziküllerini oluşturur, bu da küçük S-şekilli tübüllere dönüşür. Kılcal damarlar S şekilli tübülün bir ucundaki cebe büyür ve glomerüllere farklılaşır. Bu tübüller glomerülleriyle birlikte nefronları ya da boşaltım birimlerini oluştururlar. Her nefronun proksimal ucu, bir glomerulus tarafından derinden girintili Bowman kapsülünü oluşturur. Distal sonlanım, toplama tübüllerinden biriyle açık bir bağlantı kurarak Bowman kapsülünden toplama ünitesine bir geçit oluşturur. Boşaltım tübülünün sürekli uzatılması, proksimal kıvrımlı tübül, Henle kulpu ve distal kıvrımlı tübülün oluşumuna neden olur (7).



Şekil 2. Renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı tübüllerin gelişimi
A: 6 haftalık böbrek gelişimi **B:** 6. Haftanın sonu **C:** 7. Hafta **D:** Yenidoğan
(Langman's Embriology Sadler T,W 13. Baskı)

Böbrek iki kaynaktan gelişir:

- 1) Metanefrik mezoderm: boşaltım ünitelerini oluşturur.
- 2) Üreter tomurcuğu: toplayıcı sistemin kaynaklandığı yapıdır.

Nefronlar doğum gerçekleşene kadar tamamlanmış olur. İdrar üretimi, 10. haftada oluşmaya başlayan glomerüller kılcıl damarların farklılaşmasından hemen sonra, gebelikte erkenden başlar. Doğumda, böbrekler loblu bir görünüme sahiptir, ancak loblar da, nefronların daha fazla büyümesi nedeniyle bebeklik döneminde kaybolur (7).

Metanefrolardan oluşan kesin böbrek 12. haftaya kadar fonksiyonel hale gelir. İdrar amniyotik boşluğa geçirilir ve amniyotik sıvı ile karıştırılır. Sıvı fetus tarafından yutulur ve böbrekler yoluyla geri dönüştürülür. Fetal yaşam boyunca böbrekler, plasenta bu işleve hizmet ettiği için atık ürünlerin atılmasından sorumlu değildir.

Gelişimin başlangıcında daimi böbrekler birbirine yakın lokalizasyonda ve pelviste yer alır. Karnın büyümesi ve gelişmesi arttıkça böbrekler de birbirlerinden uzaklaşarak batında yukarıya doğru hareket ederler. Üçüncü ayın sonunda ikinci ya da üçüncü lomber vertebra düzeyinde bulunurken, doğum sırasında onikinci torakal ve birinci lomber vertebra seviyesinde lokalizedir. Sonuç olarak böbreklerin kalıcı lokalizasyonu retroperitoneal alanda karnın arka duvarıdır. Böbrekler yukarı doğru hareket ederken üreteropelvik bileşkenin arkasındadır, ilerleyen zamanlarda böbreğin longitudinal çapı etrafında 90 derece dönerek, birleşkenin önüne ve olması gerektiği yere geçer. Yukarı doğru hareketi sırasında böbreğin beslenmesi ilk önce mid-sakral arterden, daha sonra arteria iliacadan, arteria mesenterica inferiordan ve en sonunda da aortadan sağlanır. Yükselen böbreklerin artan kan ihtiyacı olduğundan en son aortadan beslenmeye başlarlar. Kanlanma ihtiyacının artmasıyla, renal arterlerin hem sayı hem de gelişimini presipite eden neden olduğu düşünülmektedir. Ne zaman ki böbrekler surrenal bezler ile temas edince yükselme son bulur ve bu süreç yaklaşık 9. gestasyonel haftada tamamlanır.

2.2.Böbrek Histolojisi

Her böbreğin konkav ve konveks iki sınırı vardır. Her iki yüzey de ince lifli bir kapsülle kaplanmıştır. Konkav olan medial sınırda, böbrek hilusu vardır. Sinirler, kan ve lenf damarları girer ve üreter, kan ve lenf damarları çıkar. Hilus içinde, üreter renal pelvis olarak genişler ve kalikslere bölünür. Renal pelvis 2 ya da 3 majör kalikse daha sonra da majör kalikslere minör kalikslere ayrılır. Renal pelvisi ve kalikslerin etrafındaki bölge yağlı dokudan meydana gelir.

Böbrek korteks ve medulladan oluşur. Renal medulla, renal piramitler adı verilen 8-12 konik yapıdan oluşur, bunlar korteksten uzantılarla ayrılırlar. Her piramidin tabanı ve kenarlarındaki kortikal doku bir böbrek lobunu oluşturur.

Medulladan kortekse uzanan çizgilere medüller ışınlar denir. Piramidin ucunda renal papillalar bulunur. Bunlar da piramitte tübüllerin oluşturduğu idrarı toplayan küçük kalikslere dönüşür.

Her böbrek, nefron adı verilen ünitelerden oluşur. Basit, tek katlı epitelden oluşan nefronların sayısı yaklaşık 1 milyon olarak düşünülmektedir. Her nefron, renal korpüskülden ve bir tübül sisteminden oluşmaktadır (**Şekil 3**). Nefronun tübüller segmentleri, seyir şekillerine (kıvrımlı ya da düz), yerleşimlerine (proksimal ya da distal) ve duvar kalınlıklarına göre (kalın ya da ince) isimlendirilmektedir. Bowman kapsülünden itibaren nefronun ardışık kısımları aşağıdaki tübüllerden oluşmaktadır (8):

- Proksimal kıvrımlı tübül: Bowman kapsülünün idrar kutbundan kaynaklanır. Çok kıvrımlı bir seyir izler ve medullar ışına girerek proksimal düz tübül olarak devam eder.

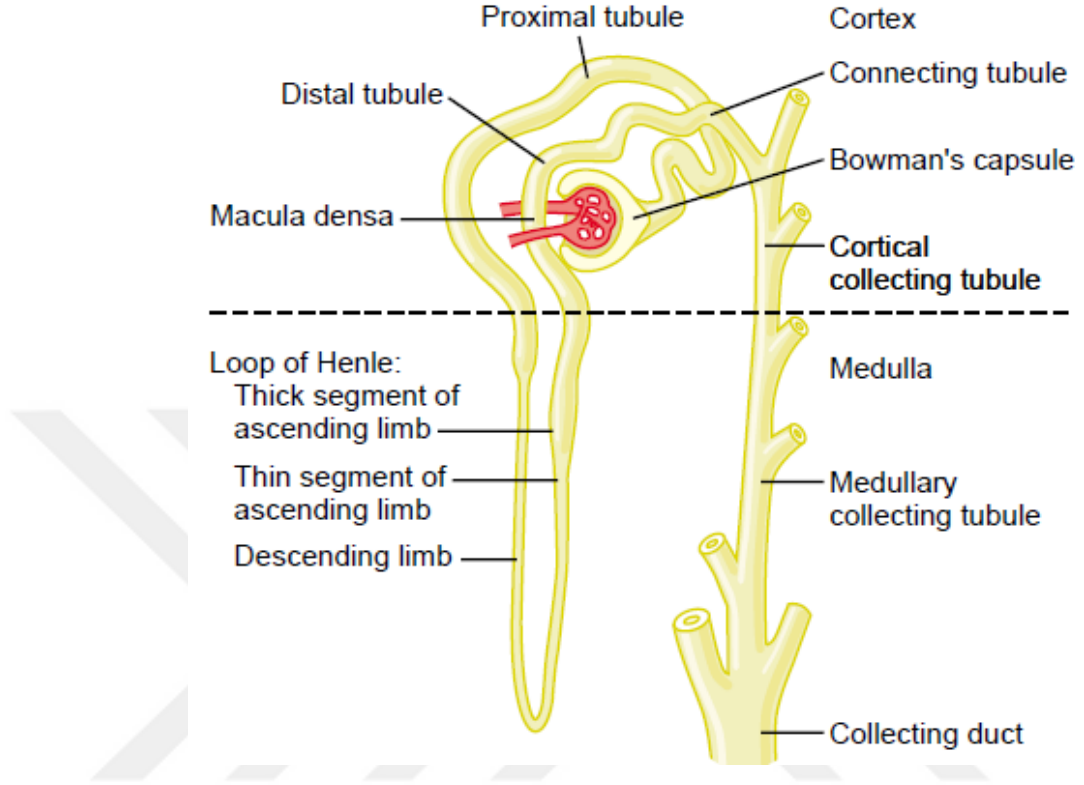
- Proksimal düz tübül: sıklıkla Henle kulbunun inen kalın kolu olarak medullaya iner.

- İnen ince kol: proksimal düz tübülün medulladaki devamıdır.

- Çıkan ince kol: inen ince kolun keskin dönüşü sonrası devamıdır.

- Distal düz tübül: Henle kulbunun çıkan kalın kolu olarak ve çıkan ince kolun da devamıdır. Distal düz tübül medulla boyunca yükselir daha sonra korpüskül bölgesinden ayrılır ve distal kıvrımlı tübül olur.

- Distal kıvrımlı tübül: proksimal kıvrımlı tübüle göre daha az kıvrımlıdır. Sonlanma noktasında, bir tübül aracılığıyla medullar ışının içinde yer alan bir toplama borusuna boşalır.



Şekil 3. Nefronun bölümleri

(Guyton ve Hall 2006)

• Toplama tübülleri: konikal labirentin içinde ya bağlayıcı tübüller ya da kavisli toplama tübülleri olarak başlarlar ve medullar ışına doğru ilerleyerek toplama boruları ile birleşirler.

Korteks içindeki toplama boruları: Konikal toplama boruları medullaya ulaştıklarında medullar toplama boruları olarak adlandırılırlar. Bu kanallar piramidin apeksine ulaştıklarında papiller kanallar (Bellini kanalları) adı verilen ve minör kalikse açılan daha geniş toplama borularını oluşturmak üzere birleşirler.

Renal korpüskül, kapillerlerin yumak oluşturmasıyla oluşan glomerül ve onu çepeçevre saran renal kapsül ya da Bowman kapsülü adı verilen çift katlı epitelyal bir

kupadan oluşmaktadır. Bowman kapsülü paryetal ve visseral epitelden oluşur. Renal korpüskül glomerül endotelinden, onun altında yer alan glomerüler bazal membrandan ve Bowman kapsülünün visseral tabakasından oluşan filtrasyon aparatını içermektedir. Glomerüler filtrasyon bariyeri; glomerül kapillerinin endoteli, GBM ve Bowman kapsülünün visseral tabakasından oluşur.

Glomerüler kapiller endotelinde çok sayıda fenestra bulunmaktadır ve Aquaporin-1 (AQ-1) kanallarına sahiptirler. AQ-1 kanalları suyun epitelden hızlı geçişini sağlarlar (9). Glomerüler bazal membran (GBM), endotel ve Bowman kapsülünün visseral tabakasının hücreleri olan podositlerden oluşan kalın bir tabakadır. Glomerüler bazal membran, tip IV kollajen, laminin, nidojen, entaktin gibi proteoglikanların yanında çok sayıda yapışkan glikoproteinlerden oluşur (9).

Visseral epitelyal hücreler (podositler) bowman kapsülünün visseral tabakasinda bulunmaktadır. Podositler özelleşmiş hücrelerdir. Podositler farklılaşırken ayaksı çıkıntıları oluşur. Adı geçen ayaksı çıkıntılar komşu podositin ayaksı çıkıntılarıyla birleşir ve filtrasyon yarığını oluşturur. Filtrasyon yarığın membranında, çok önemli yapısal ve fonksiyonel komponenti olan transmembran bir protein olan nefrin bulunur. Nefrin genindeki (NPHS 1) mutasyonlar, masif proteinüri ve ödem ile karakterize bir hastalık olan konjenital nefrotik sendrom ile ilişkilidir (9). Glomerüler kapillerlerin endotelyal yüzeyleri ve subpodosit alanda toplam glomerüler fonksiyona önemli katkıda bulunmaktadır.

Renal korpüsküller, kılcak endotel hücreleri ve podositlere ek olarak mesengial hücreleri de içerir. Mesengial hücreler vasküler perisitlere benzer şekilde kasılma özelliklerine sahiptir ve lamina externanın bileşenidir. Mesengial hücrelerin podositlerden ayırt edilmesi zordur, ancak genellikle daha koyu boyanır.

Mezengiumun işlevleri şunlardır:

- Glomerüldeki kılcak damarlara yapısal destek sunmak
- Endositoz ve fagositoz

- Optimum filtrasyon hızını korumak için kan basıncını düzenlemek amaçlı kasılmak
- Glomerüler hasara yanıt olarak sitokin ve prostoglandin salgılamak.

Ekstraglomerüler mezangiyal hücreler, makula densa ve jukstaglonerüler hücreler jukstaglomerüler aparatıta bulunmaktadır. Renin anjiyotensin aldosteron sistemini aktive ederek kan basıncını düzenlemesinde önemli katkısı vardır.

Proksimal kıvrımlı tübül, kübik epitelden oluşur ve geri emilimin başladığı yerdir, ana geri emilim bölgesidir. Proksimal düz tübülün (Henle kulbunun inen kalın kolu) hücreleri absorpsiyon için proksimal kıvrımlı tübülün hücreleri kadar özelleşmemişlerdir. Bu hücreler daha az gelişmiş fırçamsı kenara sahiptir.

Henlenin inen ve çıkan ince kolu basit yassı epitelden oluşur, pasif transporttan sorumlu organelleri vardır. Medulla dışına yaklaştıkça hücreler basit kübik epitele dönüşür ve mitokondri sayısı artar. Henlenin çıkan kalın kolu adımı alır (9).

Distal düz tübül, henlenin çıkan kalın kolunun bir parçasıdır. Basit kübik epitelden oluşur. Distal kıvrımlı tübül: Proksimal tübülden çok daha az tübüler reabsorpsiyon meydana gelir. Distal tübüllerin basit küboidal hücreleri proksimal tübüllerinkinden daha küçüktür ve fırçamsı kenarı daha azdır.

Toplayıcı tübüller, her nefrondan bir bağlantı tübülü uzanır ve birçoğu kortikal medüller ışınlarda birleşerek basit kübik epitelli toplama kanallarını oluşturur. Medulla dışında, medüller piramitlerin uçlarına kadar uzanan daha büyük, düz toplama kanalları (Bellini kanalları) olarak birleşir. Piramidin tepesinde, toplama kanalları, minör kalikse idrar veren bir papiller kanal olarak birleşir.

İnterstisyel hücreler: Böbrek parankiminin interstisyel doku adı verilen bağ dokusu nefronları, boruları, kan ve lenf damarlarınısarmaktadır. Kortekste 2 tip hücre vardır. Bunlar fibroblast benzeri hücreler ve makrofajlardır. Medullada ise esas hücreler miyofibroblastlara benzemektedir.

2.3 Böbrek Anatomisi

Böbrekler, retroperitoneal bölgede onikinci torakal vertebra ile üçüncü lomber vertebra arasında bilateral uzanan bir çift organdır. Her bir böbreğin ağırlığı 120-150 gr kadardır. Böbrek boyutları ortalama 10-12 cm uzunluğunda, 5-6 cm genişliğinde ve 4 cm kalınlığındadır. Sağ böbrek, sol böbreğe göre biraz daha küçüktür. Karın içinde yerleşimine göre karaciğerin sağ lobuna komşuluğu nedeniyle, 2-3 cm'lik bir farkla sağ böbrek sol böbreğe nazaran daha aşağıda kalır. Solunumla birlikte hareket eden diyaframa katılarak, yukarıya doğru yönde, bir vertebra korpus yüksekliği kadar hareket ederler (10). Böbreğin alt pol ve üst polü arka ve ön yüzü, dış yan kenarı ve iç yan kenarı, vardır. Böbrek hilusu iç yan kenar konkavlığının ortasında olan bir yarık gibidir. Önden arkaya doğru basıktır ve konkav kenarları iç kısma bakar.

Facies anterior: Ön yüz komşulukları sağ ve sol böbrekte farklılık gösterir. fleksura coli dekstranın yukarısında ve sağ surrenal bezin aşağısında sağ böbreğin ön yüzü ve medial kenarla ise duodenum'un ikinci kısmı ile komşuluk yapar. Genellikle inferomedial kısmı ince barsak ile komşuluk yapar. Periton ile komşuluğu sadece sağ böbrek ile ince barsaklar ve karaciğer arasında bulunur. Diğer komşuluklarda periton bulunmamaktadır. Bu nedenle fascia renalis yapışarak tutunurlar (11).

Sol böbrekte ise ön yüzde superior medialde sol adrenal bez ile lateralde dalak ile, böbrek hilusunun yukarısında mide ile, böbrek hilusuna komşu bölüm pankreas ile, alt ucta fleksura coli sinistra ve jejunum kıvrımları ile komşulukları vardır. Dalak ve jejunum periton aracılığı ile komşuluk yapar. Diğer komşular ise fascia renalis'e yapışık durumdadırlar (11) .

Facies posterior: Böbrekler retroperitoneal organlardır. Posterior kısımlarında periton bulunmaz. Her iki böbreğin posterior yüzleri; diyafragma, m. transversus abdominis'in m. psoas major, m. kuadratus lumborum ile komşudur.

Komşuluğu olan kaslar ile böbrek arasında a. subkostalis, a. lumbalis I ve /veya II, sinirlerden ise n. ilioinguinalis, n. iliohipogastrikus ve n. subkostalis bulunur. Sağ böbrek üst pol 12. kosta ile sol böbrek üst pol ise 11. ve 12. kostalar ile komşuluk yapar. Böbreklerle plevra'nın recessus costodiaphragmaticus'u arasında diafragma bulunur (11).

Margo lateralis: Sol böbrekte dalak ile komşudur.

Margo medialis: Konkav şekildedir. Ortasından böbrek hilusu (hilum renale) geçer. Hilusta renal pelvis, arter, ven ve lenfatik damarlar yer alır. Bunlar v. renalis, a. renalis'in 2-3 dalı, üreter ve a. renalis'in bir dalı şeklinde yerleşmişlerdir.

Üst kutup: Suprarenal bez ile komşudur

Alt kutup: Üst uçları alt uçlarına göre daha büyük ve birbirine daha yakın bulunur.

2.4. Böbrek Fizyolojisi

İdrar oluşumu, glomerül kapillerinden Bowman kapsülüne doğru yaklaşık 180 litre sıvının geçişi sırasında filtre olmasıyla olur. Glomerül kapillerleri proteine geçirgen değildir. Dolayısıyla idrarda protein ve eritrosit gibi hücresel elemanların görülmesi beklenmez. Glomerüllerin geçirgenliğinin artması durumunda, üriner proteinlerin en büyük komponenti albüminin idrarla atılımı artar. Albüminüri miktarı kronik böbrek hastalığının progresyonu, kardiyovasküler hastalık ve mortalite riski ile ilişkilidir (12). Ayrıca glomerüler hastalığın en erken bulgusudur.

Glomerül filtrasyon hızı, kapiller membrana etki eden hidrostatik basınç ve kolloid ozmotik basınç arasındaki denge ve kapiller filtrasyon sabiti tarafından belirlenir. Kapiller filtrasyon sabiti, kapillerin filtrasyon yapan yüzey alanının ve geçirgenliğinin göstergesidir. Glomerül filtrasyon hızı düzeyinin normal aralığı kadınlarda 120ml/dk/1.73 m² ve erkeklerde 130ml/dk/1.73 m² civarındadır. Vücut kitlesi ve glomerül filtrasyon hızı'nın arasındaki ilişki nedeniyle vücut yüzey alanı olan 1.73 m² ye göre düzenlenmiştir (13).

2.4.1. Glomerül Filtrasyon Hızının Ölçülmesinde Kullanılan Hesaplamalar

- ✓ Cockcroft Gault
- ✓ MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)
- ✓ CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
- ✓ Scwartz (Çocuklarda)
- ✓ Counahan-Barratt (Çocuklarda)

2.4.1.1. Cockcroft Gault Formülü

$$GFH = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinini (mg/dl)}} \quad (\text{kadın ise } \times 0,85) \quad \text{şeklinde}$$

hesaplanır.

2.4.1.2. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Formülü

$$GFH \text{ (ml/dk/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-203 \times}$$

0.742 (kadınlarda) x 1.212 (siyahlarda) olarak hesaplanır (14).

2.4.1.3. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) Formülü

$$GFH = 141 \times \min(\text{Scr}/k, 1)^a \times \max(\text{Scr}/k, 1) - 1.209 \times 0.993^{\text{Yaş}} \times 1.018$$

[Kadın] x 1.159 [Siyah ırk]

Scr=serum kreatinin, k=kadınlar için 0.7 ve erkekler için 0.9,

a= kadınlar için -0.329 ve erkekler için -0.411.

min=Scr/k minimumu ya da 1, max=Scr/k maksimumu ya da 1.

Glomerül filtrasyon hızı direk olarak ölçülememektedir. Glomerüllerden serbestçe filtre olabilen, reabsorbsiyon ya da sekresyona uğramayan bir belirteç, üriner klirensi tahmini olarak ölçmeyi sağlar. Bir maddenin glomerüllerden filtre olan miktarı ile üriner klirensinin eşit olabilmesi için, bu maddenin böbrekten değişime uğramadan atılabilen bir madde olması gerekmektedir. Kreatinin, böbrekten değişmeden atılabilen bir maddedir. Kreatinin, protein içerikli diyetle vücuda alınan ve iskelet kasında meydana gelen fosfokreatinin metabolizması sonucu oluşturulan bir belirteçtir. Vücutta kas kitlesi miktarı ile doğrudan orantılıdır. Buna bağlı olarak da kas kitlesinin azaldığı yaşlılarda, kadınlarda ve zayıf hastalarda düzeyi etkilenir (13). Kreatinin klirens formülü aşağıda gösterilmiştir.

$$\text{kreatinin klirensi} = \frac{\text{idrarkreatinin konsantrasyonux idrar volümü}}{\text{serum kreatinin konsantrasyonux 1440}}$$

Tahmini GFH, kronik böbrek hastalığının taranması, erken tanı alması ve takip edilmesinde, ilaç dozlarının ayarlanması gibi durumlarda oldukça önemli bir yere sahiptir. GFH azalması kronik böbrek hastalığı teşhisi ve takibinde önemlidir.

2.5. Böbrek Hastalıkları

2.5.1. Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarı (ABH) genellikle, kısa bir süre içinde GFH'da hızlı bir azalma ve serum kreatininde hızlı bir artışla teşhis edilir. Prerenal, renal ve postrenal ABH şeklinde sınıflandırılmaktadır.

2.5.1.1. Prerenal ABH

Vücuttan sıvı kayıplarında meydana gelen akut böbrek hasarıdır. Kanama, gastrointestinal kayıplar, renal kayıplar gibi intravasküler volumde azalmaya yol açan durumlarla birlikte kardiyak outputun azalması, damarlarda vazodilatasyon, böbrek damarlarında vazokonstrüksiyon, intraabdominal basıncın artması başlıca nedenlerini oluşturur.

2.5.1.2. Renal ABH

Nefrotoksik (akut tubuler nekroz) ya da iskemik nedenlerle oluşur. Diğer risk faktörleri, KBH zemini olan hastalarda böbrek hasarına neden olan ilaçların kullanımını (Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar vb.) içerir. Prerenal ve renal ABH ayrımı yapabilmek için gerekli parameteler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Prerenal Akut Böbrek Hastalığı ve Akut Tubuler Nekroz Arasındaki Farklar

	ATN	Prerenal ABH
Bun/Kreatinin oranı	<20	>20
FeNa %	>1	<1
İdrar Na (mmol/L)	>40	<20
İdrar osm (mOsm/L)	<500	>500
Fraksiyone Üre atılımı (%)	>35	<35

2.5.1.3. Postrenal ABH

Böbrekten sonra üriner sistemde herhangi bir seviyede tıkanıklık nedeniyle oluşur. Taş, tümör ya da enfeksiyon ilk sıralarda bulunan etyolojik nedenlerdir.

2.5.2. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı, böbrekte, nedenine bakılmaksızın 3 aydan uzun süren fonksiyonel ya da yapısal kayıp olarak tanımlanır. Azalmış GFH ve artmış kreatinin klirensi ile birlikte. Kronik böbrek hastalığında böbrek fonksiyonlarını gösteren sınır değer $GFH \leq 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'dir. Kronik böbrek hastalığında $GFH \geq 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ sınır değerinin üstünde tutularak akut böbrek yetmezliği, son dönem böbrek yetmezliği ve mortalite gelişim riskini azaltmak amaçlanır.

Kronik böbrek hastalığına yol açan nedenler arasında ilk sırada diyabetes mellitus yer almaktadır. Diyabetes Mellitus glomerülleri etkileyerek nefropatiye yol açar. Diğer etyolojik nedenler ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

Glomerüler filtrasyon hızına göre KBH 5 evrede sınıflandırılmaktadır ve evreleme Tablo 3'te gösterilmektedir. Evre 1-2 KBH'ta, $GFH \geq 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$

olarak ve böbrek hasarı genellikle albüminüri düzeyinde kabul edilir. Evre 3–5 KBH kademeli olarak daha düşük GFH aralıkları ile tanımlanmıştır.

Evre 5 KBH son dönem böbrek yetmezliği olarak kabul edilir. Renal replasman tedavisi için hazırlıklara başlanır. Renal replasman tedavisi aralıklı hemodiyaliz, hemodiyafiltrasyon ve periton diyalizi olarak örneklendirilebilir.

Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığında Etyolojik Nedenler

KBH Etyolojisi	Primer Renal Nedenler	Sistemik Nedenler
Glomerüler Hastalıklar	Glomerülonefrit, FSGS, Membranöz Nefropati, Minimal Change Hastalığı	DM, Malignite, Otoimmün, Enfeksiyon, İlaçlar
Tubulointerstisyel Hastalıklar	Nefrolitiazis, Enfeksiyon, Obstruksiyon	Otoimmün, Sarkoidoz, Enfeksiyon, Toksinler, Malignite, Ürik asit
Vasküler Hastalıklar	ANCA ilişkili vaskülit, Fibromusküler Displazi	Ateroskleroz, Hipertansiyon, İskemi, Vaskülitler, Sistemik Skleroz, Mikroanjiopati
Kistik ve Konjenital Hastalıklar	Renal Displazi, Podositopatiler, Meduller Kistik Hastalığı	Alport Sendromu, PKBH, Alpor Sendromu

Tablo 3. Kronik Böbrek Hastalığında Evreleme

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1,73m ²)
1	Böbrek hasarı	≥90
2	Hafif azalmış GFH	60-89
3	Orta derecede azalmış GFH	30-59
4	Ciddi derecede azalmış GFH	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15

2.5.3. Proteinüri

Glomerüler kapiller duvar düşük ağırlıklı ve küçük boyutlu proteinlerin geçişine izin verir ancak nispeten daha büyük moleküllerin geçişine izin vermez. Anyon yüklü moleküller, nötral veya katyonik moleküllerden daha çok engellenirler.

Normal bir glomerülde glomerül kapillerinden Bowman kapsülüne doğru, günlük yaklaşık 180 litre sıvı ultrafiltrasyonu olur. Ultrafiltrasyonun hidrostatik ve kolloid onkotik basınç olmak üzere iki belirleyicisi vardır. Bu iki basınç arasındaki fark sıvının kapiller lümeninden idrar boşluğuna geçişini sağlar. Glomerüler kapiller duvarın negatif yükle yüklenmiş elemanları, serum albümini gibi negatif yüklü proteinleri iterek dolaşıma geri yönlendirirler.

Epitel hasarında, hücreler buna podositlerin retraksiyonu ve füzyonu ile cevap verir. Sonuçta ultrafiltrasyonun gerçekleştiği alanda azalma ve geçirgenliğin azalması meydana gelir. Epitel katlanma defektleri meydana gelir ve glomeriler kapiller duvarın direnç gösteren yerlerinin kaybolmasıyla da iletkenlik bozulur. Nihayetinde negatif yüklerin geri yansıtılması yetersiz hale gelir ve proteinler Bowman boşluğu ve tubuluslara kaçarlar, proteinüri gelişmesine neden olurlar. 3 farklı proteinüri çeşisi vardır.

2.5.3.1. Glomerüler Proteinüri

Glomerüler kapiller duvardaki geçirgenliğin artmasına bağlı olarak, albümin gibi normalde filtre edilmeyen proteinlerin idrar ile atılımı anlamına gelir.

2.5.3.2. Tubuler Proteinüri

Düşük molekül ağırlıklı proteinler normalde filtre edilirler ve proksimal tubulustan büyük oranda geri emilirler. Filtre edilen az miktardaki albümin de buradan geri emilir. Tubulleri etkileyen tubulointerstisiyel hastalıklar bu emilimi engelleyerek daha küçük proteinlerin atılımına sebep olabilirler.

2.5.3.3. Taşma Proteinürisi

Multipl miyelom gibi bazı hastalıklarda küçük proteinlerin artmış üretimi, normal proksimal geri emilim kapasitesini aşacak kadar yüksek filtrasyona hızına neden olabilir ve idrarla protein atılımı artmış olur.

Normal insanlar günde en üst seviyesi 150 mg olmak üzere 40-80 mg arasında protein atarlar. Bu proteinlerden albümin 30 mg/gün'den az atılmaktadır.

Günlük protein atılımının altın standart ölçüm yöntemi 24 saatlik idrar toplanarak ölçülmesidir. Bununla birlikte spot idrar örneği alınarak, total proteinin kreatinine oranının miligram/gün cinsinden hesaplanmasıyla proteinüri derecesi pratik olarak ölçülmektedir. Mikroalbüminüri hesaplanırken de spot idrarda ölçülen albüminin kreatinine oranı günlük albümin atılım hızının doğru ölçülmesinin pratik bir yöntemidir. Normal albümin atılım hızı 20 mg/gün'den daha düşüktür. Albüminüriye göre sınıflama ise Tablo 4'te gösterilmiştir. Albüminüri sınıflamasında cinsiyet, etnik köken ya da yaş grubu fark etmeksizin aynı eşik değerler kullanılmaktadır.

Tablo 4. Albüminüri Sınıflaması

	Sabah ilk idrar	24 saatlik idrar
	Albümin/kreatinin oranı(mg/g)	Üriner albümin atılımı(mg/g)
Normoalbüminüri	<30	<30
Mikroalbüminüri	30-300	30-300
Makroalbüminüri	>300	>300

2.6. Diyabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus, insülin ilişkili bozukluklarla seyreden kronik metabolic bir hastalıktır. Pankreastan yetersiz insulün salınımı hedef hücrelerde direnç ve hücrelerin insülini kullanımında bozukluk nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterizedir.

2.6.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Otoimmün hasara bağlı mutlak insulün eksikliği ile karakterize diyabetes mellitus çeşididir. %95 oranında immün aracılı pankreas B hücre hasarı vardır. Genellikle otoantikor pozitifdir. Tip 1 DM %5 oranında da idiyopatiktir. Otoantikor negatifdir.

2.6.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

İnsulün direnci nedeniyle ilerleyici insulün salınım bozukluğu ile meydana gelir.

2.6.2.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanısı

Diyabetes mellitus ve glukoz bozukluklarının tanısı için eşik değerler aşağıdaki Tablo 5 'te güncel değerleriyle gösterilmiştir.

Tablo 5. Diyabetes Mellitus ve Glukoz Bozukluklarının Tanısı İçin Eşik Değerler

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	DM riski yüksek
APG (≥8st	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2. saat (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG	≥200 mg/dl +dm semptomları	-	-	-	-
A1C	≥%6,5	-	-	-	%5,7- %6,4

DM: Diyabetes Mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, PG: plazma glukozu, OGTT: oral glukoz tolerans testi, A1C: glikozillenmiş BAG: bozulmuş açlık glukozu, BGT: bozulmuş glukoz toleransı,

Diyabet tanısı koymak için dört yöntem kullanılabilir. Açlık plazma glukozu, OGTT, HbA1c ve rastgele plazma glukozu ölçülerek tanı koyulabilir. İlk ölçümden sonra acil hiperglisemik ya da diyabetik durumlar dışında aynı ya da farklı bir yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları birbiriyle uymuyor ise sonucu sınır değerinin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine aynı şekilde diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır (15).

2.6.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi

Tip 2 DM tedavisinde fizyopatolojiye yönelik tedavi hedefleri belirlemek akıllıca olacaktır. İnsülin direnci zemininde gelişen tip 2 DM’de esas hedef insülin direncini kırmaktır. Egzersiz, sağlıklı beslenme, kilo kontrolü yapılması, sigaranın terki, alkolün azaltılması, stressor faktörlerden uzaklaşılması ve kaliteli uyku ile direnci kırmak mümkündür. Hastalarda sadece yaşam tarzı değişikliği ile HbA1c düzeyinde %1-2 arasında düşüş görülmektedir. Sıkı glisemik kontrol, varsa ek hastalıkların (hipertansiyon, hiperkolesterolemi, koroner arter hastalığı) sıkı kontrolü önerilmektedir.

Doğru zamanda uygun tedavi değişiklikleri ve gerekli doz düzenlemelerinin yapılarak hastanın kişisel durumuna spesifik olarak hedeflenen HbA1c değerine 3 ila 6 ay içinde ulaşılması için uğraşılmalıdır. Antihiperglisemik tedavi seçiminde tercih edilecek ilaçlar Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Antihiperglisemik Tedavide Kullanılan Moleküller

	APG’de azalma	HbA1c’de azalma
Yaşam tarzı değişimi	40-60 mg/dl	% 1,0-2,0
Metformin	50 mg/dl	% 1,5
İnsülinler	50-80 mg/dl	% 1,5-2,5
Sulfonilüreler	40-60 mg/dl	% 1,0-2,0
Glinidler	30 mg/dl	% 1,0-1,5
Tiazolidindionlar	25-55 mg/dl	% 0,5-1,4
Alfa glukozidaz inhibitörleri	20-30 mg/dl	% 0,5-0,7
GLP-1 agonistleri	20-30 mg/dl	% 1,0-1,5
DPP-4 inhibitörleri	20-30 mg/dl	% 0,5-1,0
SGLT-2 inhibitörleri	20-30 mg/dl	% 0,5-1,0

2.6.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gebelik sırasında görülen karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Doğumdan sonra düzelmesi beklenir.

2.6.4. Diyabetes Mellitus'un Diğer Spesifik Tipleri

MODY (Monogenik Diyabet: Genç bireylerde görülen Tip 2 Diyabet): Obez olmayan bireylerde 25 yaşından önce ortaya çıkan otozomal dominant geçişli, otoantikör bulunmayan insülin salınım bozukluğudur. Diğer spesifik tiplerin sınıflandırması Tablo 7'de gösterilmiştir (15).

2.7. Diyabetik Nefropati

Diyabet son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenidir. Diyabetik nefropati, hiperglisemik durumlardan kaynaklanan glomerüller, tübüler ve tübülointerstisyel hasarla karakterize diyabetin yaygın bir mikrovasküler komplikasyonudur. Diyabetik nefropati'nin en erken patolojik özellikleri glomerüller hipertrofi ve glomerüller bazal membran kalınlaşmasıdır. Hastalığın ilerlemesi albüminüri, hipertansiyon ve düşük glomerüller filtrasyon hızı gibi klinik bulgulara yol açabilir. Akut faz reaktanları, enflamatuar sitokinler, adezyon molekülleri ve kemokinler dahil olmak üzere, diyabetik nefropati patogenezinde çeşitli enflamatuar moleküllerin önemli rolleri gösterilmiştir.

Sıkı glisemik kontrol ve renin anjiyotensin sisteminin inhibisyonu da dahil olmak üzere mevcut tedavi stratejileri, diyabetik nefropatinin ilerlemesini yavaşlatır,

ancak diyabetik nefropatinin seyrini tersine çevirmez (5). Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, diyabetik nefropatinin patogenezinde önemli katkıda bulunur; bu nedenle, apelin gibi anjiyotensin etkilerinin yeni tanımlanmış modülatörlerinin oynadığı rol önemli olacaktır. Bununla birlikte, apelinin böbrekteki etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Tip 2 diyabette plazmada artan apelinin, podosit otofajisini inhibe ederek podosit apoptozuna yol açtığı ve bunun ardından podosit disfonksiyonu ve DN ile sonuçlandığı varsayılmaktadır (16, 17).

Tablo 7. Diyabetes Mellitus Etiyolojisinde Rol Oynayan Diğer Spesifik Tipler

Beta Hücre Fonksiyonunun Genetik Defektleri	- <i>MODY</i> (Monogenik Diyabet-Gençlerde görülen Tip 2 Diyabet) HNF-1 a (<i>MODY</i> 3) Glukokinaz enzim eksikliği (<i>MODY</i> 2) HNF-4 a (<i>MODY</i> 1), HNF-1b(<i>MODY</i> 5) NeuroD1 (<i>MODY</i> 6), IPF-1 (<i>MODY</i> 4) - <i>Mitokondrial DNA</i>
İnsülin Etkisinde Genetik Defektler	Tip A insülin direnci, Leprechaunizm, Lipoatrofik diyabet,
Ekzokrin Pankreas Hastalıkları	Pankreatit, Travma/pankreotektomi, Neoplazi, Kistik fibrozis, Hemokromatozis
Endokrinopatiler	Akromegali, Cushing Sendromu, Glukagonoma, Feokromasitoma, Hipertiroidi, Somatostatinoma, Aldosteronoma
İlaç ve Kimyasal Maddelerle Oluşan Diyabet	Atipik anti-psikotikler, Anti-viral ilaçlar b-adrenerjik agonistler, Glukokortikoidler Statinler, Tiyazid grubu diüretikler, Tiroid hormonu
İnfeksiyonlar	Konjenital kızamıkçık, Sitomegalovirus, Koksaki B, Kabakulak, Adenovirüsler
İmmün İlişkili Diyabetin Sık Olmayan Formları	“Stiff-man” Sendromu, Antiinsülin reseptör antikorları,
Diyabetle Birlikte Görülebilen Diğer Genetik Sendromlar	Down Sendromu, Klinefelter Sendromu, Turner Sendromu

Aynı zamanda apelinin anjiyogenezi indükleyerek nefropatiyi şiddetlendirdiği gösterilmiştir (18). Bazı çalışmalar, otofaji inhibisyonunu diyabetik hastalarda podosit hasarıyla ve masif proteinüriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (19, 20). Bazı çalışmalarda da kalıcı albüminüri gelişiminin, glomerüler endotel hücreleri, podositler veya proksimal tübül epitel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinin işlev bozukluğunu içerdiği ve apelinin diyabetik nefropatide koruyucu rol oynadığı bildirilmiştir (5).

Oksidatif stresin diyabetik nefropatinin gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Oksidatif stres, prooksidatif yollar ve antioksidan yollar arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Reaktif oksijen radikallerinin üretimi hiperglisemi sırasında artar ve nefropatiyi kötüleştirir (5).

2.8. Serbest Radikaller

2.8.1. Serbest Radikallerin Tanımı ve Oluşum Şekilleri

Serbest radikaller büyük oranda reaktif olan kısa ömürlü ve kararsız, moleküllerdir. Dış yörüngelerinde eşleşmemiş bir ya da daha fazla sayıda elektron bulunur (21) ve kararlı hale gelebilmek için başka moleküllerle hızlıca reaksiyona girerler. Serbest radikaller başka molekülden aldığı elektron ile kararlı duruma gelirken, eşzamanlı yeni bir serbest radikal oluşur ve bir zincirleme reaksiyonu başlatır (22).KontROLSÜZ şekilde oluşan ve salınan serbest radikaller vücuda ciddi hasarlar vermektedir.

Serbest radikallerin oluşma mekanizmaları (23).

- 1) Moleküle elektron eklenmesi
- 2) Molekülden elektron eksilmesi

3) Kovalent bağla bağlı molekülde, ayrı parçalarda kalan elektronların homolitik bölünmesi.

Serbest radikaller, hücrel yaşamın devamı için gerekli enerjinin ve metabolizmanın normal olarak işleyebilmesi için gerekli olan birçok reaksiyon ile üretilebilmektedir. Hücrede hücre içi proteinlerde, membran lipitlerinde ve nükleik asitlerde hasar yaratarak hücrel yapı ve fonksiyonları bozduğu bilinmektedir (23).

2.8.2. Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikal kaynakları endojen ya da ekzojen etkenler aracılığıyla vücutta oluşurlar (24)

Endojen etkenler:

- 1) Ksantin oksidaz
- 2) Peroksizomlar
- 3) Mitokondri
- 4) İnflamasyon
- 5) Fagositler
- 6) İskemi/ reperfüzyon

Ekzojen etkenler:

- 1) Radyasyon, X-ray ya da gama ışınlarına maruziyet
- 2) Sigara içimi
- 3) Ultraviyole maruziyeti
- 4) Hava kirliliği ve endüstriyel kimyasallara maruz kalma

2.8.3. Reaktif Oksijen Türleri

Reaktif oksijen türleri; Oksijenin elektronlarının tepkimeye girerek indirgenmesi ile süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($OH\bullet$), Singlet oksijen ve Nitrik oksit oluşumuna sebep olur (25).

2.8.3.1. Süperoksit Anyonu

Serbest radikal olduğu halde yüksek reaksiyona girme gücüne sahip değildir ve membranların lipit yüzeyini geçme yeteneği yoktur (22). Hücre mitokondrisinde Süperoksit radikali üretimi içerisinde meydana gelir (26). vücutta oksijenin suya indirgenmesi sonucunda iki önemli reaktif oksijen türü olan süperoksit radikali ve hidroksil radikalının oluştuğu bilinmektedir (27).

2.8.3.2.Hidroksil Radikali

En tehlikeli serbest oksijen radikali olup, reaktiviteye girme potansiyelinin yüksekliğinden dolayı ve biyolojik sistemlere fazlaca hasar verdiği için bu şekilde nitelendirilmektedir (22, 28).

2.8.3.3.Hidrojen Peroksit

Serbest oksijen radikali değildir. lipit yüzeylerde kolayca çözünebilme ve biyolojik membranlardan rahatça geçebilmesi nedeniyle önem kazanmaktadır (22).

2.8.3.4. Singlet Oksijen

Birden fazla farklı biyomolekül ile reaksiyona girerek DNA, protein ve lipid gibi yapılara hasar verdiği gösterilmiştir (29).

2.8.3.5. Nitrik Oksit

Hem su bulunan hem de lipid içerikli yüzeylerde çözünebilir olmasından dolayı sitoplazma ve plazma membranı boyunca rahat bir şekilde nüfuz olabilmektedir (30).

2.9. Oksidatif Stres

Oksijen, hücrede gerekli olan enerji üretimi için, hayati fonksiyonların devamlılığı açısından vazgeçilmezdir. Serbest radikaller oksijenden kaynaklanarak lipid, DNA, protein gibi hücrenin esas yapısını oluşturan moleküllerle tepkimeye girip onları oksitleyerek zarar vermektedir. Serbest radikaller yapısında oksijen bulundurduğu zaman reaktif oksijen türleri adını alırlar (31).

Mitokondride meydana gelen oksidatif fosforilasyon, ana ATP kaynağıdır. Bir yan ürün olarak, bu işlem serbest radikaller veya reaktif oksijen bileşikleri, reaktif azot türleri ve karbon ve kükürt merkezli radikaller üretir (32).

Antioksidanlar vücutta serbest radikal aracılığı ile oluşan hasarı tamir eden, serbest radikallerin oluşumunu ve aktivitelerini azaltan, serbest radikalleri enzim reaksiyonları aracılığıyla temizleyerek etki gösterir (32).

Canlı organizmalarda serbest radikaller ile bunları nötrale edici etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengesizlik oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır.

Oksidatif stres, birçok hastalığın patogeneğinde suçlanmaktadır. Diyabet, kanser, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, astım, inflamatuvar bozukluklar gibi hastalıkların patogeneğinden sorumludur (33).

2.9.1. Oksidatif Stresin Makromoleküller Üzerine Etkisi

Reaktif oksijen türleri, enzimlerde yapısal ve fonksiyonel hasar yaratarak, membranlardaki lipidlerde oksidasyona yol açarak lipit peroksidasyonuna, hücre iskeletini oluşturan proteinlerde hasara neden olur. Proteinlerde oluşan karbonilasyon ve tirozin amino asidinin nitrasyonu irreversible oksidatif modifikasyonlar olarak kabul edilirken sistein modifikasyonların reversibl olduğu kabul edilir (23). Oksidatif stresdeki artış, proteinin tiyol grupları arasında dinamik disülfid bağlarının geri dönüşümlü oluşumunda dengesizliğe yol açar. Albümin ve diğer organik sülfür türevleri (-SH), antioksidanlar ve serbest oksijen radikalleri arasındaki dengesizlikten etkilenir. Bu da redoks dengesini bozar. Hidroksil radikalleri (OH•) DNA bazlarındaki çift bağlara H atomu ekleyerek veya 2-deoksiribozun C-H bağlarından ve timin yapısındaki metil gruplarından H atomu çıkararak DNA molekölü ile reaksiyona girer (34). Bu şekilde DNA hasarına yol açtığı bilinmektedir.

2.10. Antioksidan Tanımı ve Sınıflandırılması

Organizmada serbest oksijen radikallerinin yaptığı hasarı dengeleyici özelliğe sahip savunma mekanizmalarına antioksidan denilmektedir. Antioksidanlar, vücutta üretilen ve dışarıdan alınan maddeler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Ekzojen ve endojen antioksidanlar olarak isimlendirilmektedir. Endojen antioksidanlar ise enzimatik olan endojen antioksidanlar ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak isimlendirilmektedir.

2.10.1. Ekzojen Antioksidanlar

Ekzojen antioksidanlar Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Ekzojen Antioksidanlar

Ekzojen Antioksidanlar	Görevleri
B-Karoten	Yağda çözünür radikaller ile singlet oksijeni temizler
Vitamin E	Yağda çözünür, zincir kırıcı etki gösterir
Askorbik asit	Hidroksil radikallerini (OH•) temizler

2.10.2. Endojen Antioksidanlar

Endojen antioksidanlar Tablo 9 ve Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Enzim Yapısındaki Endojen Antioksidanlar

Endojen Antioksidanlar (Enzim yapıda olanlar)	Görevleri
Süperoksit dismutaz (SOD)	Süperoksit radikalinin dönüşümünü katalizler
Glutatyon peroksidaz (GPx)	Düşük konsantrasyonda ki Hidrojen peroksiti ortamdan uzaklaştırır
Katalaz (CAT)	Yüksek konsantrasyonda ki Hidrojen peroksiti ortamdan uzaklaştırır
Sitokrom oksidaz	Oksijen suya dönüşürken oksijenin salınımını engelleyerek ROS oluşumunu engeller.

Tablo 10. Enzim Yapısında Olmayan Endojen Antioksidanlar

Endojen Antioksidanlar (Enzim olmayanlar)	Görevleri
Albümin	HOCl'u temizler
Transferrin	Ferrik demiri bağlar
Laktoferrin	Düşük pH değerlerinde Ferrik demiri bağlar
Seruloplazmin	Bakırı bağlar
Haptogloblin	Hemoglobini bağlar
Hemopeksin	Hem grubunu bağlar
Ürat	Radikalleri temizler ve metalleri bağlar
Melatonin	Hidroksil radikallerini temizler
Glukoz	Hidroksil radikallerini temizler
Mukus	Hidroksil radikallerini temizler
Bilirübin	Peroksil radikallerini temizler

2.11. Tiyoller

2.11.1. Dinamik Tiyol / Disülfit Dengesi

Tiyoller, vücutta serbest oksijen radikallerine karşı önemli bir antioksidan savunma mekanizmasıdır ve oksidan moleküllerin notralizasyonundan sorumlu ilk moleküllerdir (35). Tiyoller, merkaptanlar olarak dabilinirler. Canlıda proteinin ana yapısında bulunurlar ve sülfhidril grubu içerirler (36, 37). Toplam antioksidan kapasitenin yaklaşık yarısından fazlasından sorumlu olan serumda güçlü antioksidan moleküllerdir. Plazmadaki tiyol miktarının büyük bir kısmı protein tiyoller ve albümin tiyollerden oluşurken geri kalan kısmını da az miktarda sistein, sisteinglisin, glutasyon, homosistein ve γ -glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyoller oluşturur (38). Tiyoller, kanda non-enzimatik yolla reaksiyona girer ve yapısında

bulunan sülfhidril grubu sayesinde disülfid bağları oluşur (39). Oluşan bu bağlar daha sonra tekrar tiyollere dönüşür ve böylece tiyol / disülfid dengesi korunmuş olur (40). Dinamik tiyol / disülfid dengesi antioksidan savunma sisteminde, detoksifikasyon, apoptosis, transkripsiyon faktörleri ve hücrel sinyal mekanizmalarında, enzim aktivitelerin düzenlenmesinde önemli role sahiptir (41, 42). Ayrıca, tiyol seviyeleri oksijen radikallerinin yoğunluğunu yansıtır (43).

Diyabetes mellitus hastalarında serbest oksijen radikallerinin artmış üretimi nedeniyle ortaya çıkan oksidatif stres; vazokonstriksiyon, vasküler düz kas hücresi büyümesi ve migrasyonu, endotel disfonksiyonu, hücre dışı matris proteinlerinin modifikasyonu ve artmış renal sodyum reabsorpsiyonu ile ilişkilidir (44). Oksidasyona giren tiyolün reaksiyon sonrası düzeylerinin düştüğü, disülfid düzeylerinin arttığı ve bu nedenle DM 'de tiyol / disülfid oranlarının düştüğü gösterilmiştir (45, 46). Dinamik tiyol / disülfid yol disülfid dengesinin tespiti, oksidatif stress düzeyinin indirek olarak ölçülmesini sağlar (47).

2.12. Apelin

APJ, G proteinine bağlı olarak bulunan, yedi transmembran proteinden oluşan bir reseptördür ve 380 aminoasitten oluşmaktadır (48). APJ reseptörünün aminoasit sıralaması angiotensin tip 1 reseptörünün aminoasit sıralamasına %31 oranında benzerdir ancak angiotensin II'yi bağlamaz (49). APJ reseptörleri, vücutta yaygın olarak ifade edilir. Özellikle kalp, karaciğer, böbrek, akciğer, yağ dokusu ve MSS'den ifade edilir (50). APJ'nin alt tipleri yoktur ve iki reseptörü bulunmaktadır: bunlar apelin (51) ve elabela (52) olarak isimlendirilmiştir.

Apelin geni, insan X kromozomunun uzun kolunda bulunur. 77 amino asitlik bir preproapelin kodlar ve daha sonra bu preproapelin, ortak Apelin-36, Apelin-17,

Apelin-13, Apelin-12, Pyrpelin-13 ve benzeri dahil olmak üzere çeşitli uzunluklarda polipeptitlere ayrılır (53). Pyrpelin-13 plazmada en bol bulunan formdur ve APJ'ye yüksek afinite ile bağlanır ve tam bir agonist olarak işlev görür (54).

Apelin reseptörü böbrek glomerülüsünde podositlerde lokalizedir. Yüksek glukoz ortamına maruz kalan podositlerde Caspase-3 aktivasyonu ile apopitozu artmaktadır. Yüksek glukoz ortamında Apelin-13 ile uyarılan podositlerde, başka nedenle artmış Caspase-3 aktivitesinde stimülasyon sonrası azalma gösterilmiş (55). Apelin'in doğrudan apopitozu baskılayarak hücre sağkalımını etkilediğini göstermiştir (5)

Diyabetik farelerde böbrek APJ ekspresyonu, mRNA seviyesinde ve protein seviyesinde belirgin şekilde azalır. Kültürlenmiş podositlerde, yüksek glukoz ve Angiotensin II, mRNA seviyesinde APJ ekspresyonunu azaltırken, Apelin 13 aracılığıyla APJ'nin uyarılması ile yüksek glukozun apopitotik etkisi tersine çevrilebilir (55).

Diyabetik nefropati'nin gelişiminde APJ downregülasyonunun rol oynadığı gösterilmiştir (55). Apelin-13'ün ve diğer apelinlerin yarı ömrü kısadır, ancak uzun yarı ömrü olan apelin agonistlerinin geliştirilmesi (56) ile podosit apelinlerjik sistemi DN tedavisi için iyi bir hedef olabilir (55).

Apelin, yağ dokusunda hem Gq - AMP ile aktifleştirilmiş protein kinaz (AMPK) aracılı hormona duyarlı lipaz (HSL) fosforilasyonu hem de Gi - PKA aracılı HSL defosforilasyon yollarından lipolizi inhibe eder (57). Apelin, pankreastaki cAMP seviyelerini azaltarak insülin sekresyonunu inhibe eder (58). Apelin ayrıca olgun adipositlerin lipolizini, AMPK'ya bağlı perilipin düzeylerinin artırılması yoluyla baskılar (59). Apelin insülin duyarlılığını düzenler ve plazma apelin seviyeleri insülin direnci (60, 61) ile ilişkilidir ve ekzojen apelin uygulamasının insülin duyarlılığını arttırdığı bilinmektedir (62) ve apelin obezite ile ilişkilendirilmiştir (60).

Apelin ile ilgili yapılmış olan deneysel çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. Apelinin diyabetik farelerde renal kan akımını arttırarak albüminüriyi arttırdığı (63) ve podositlerin otofajisini inhibe ettiği (16) bildirilmiştir. Hipergliseminin , glomerüllerdeki transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-beta) ve bu sitokin tarafından spesifik olarak uyarılan matris proteinlerinin ekspresyonunu arttırdığı, TGF-betanın diyabetik nefropatisi olan kişilerde hipertrofiye ve artmış kollajen sentezine katkıda bulunduğu gösterilmiş (64). Başka bir çalışmada, hipergliseminin oluşturduğu glomerüler fibrozisin, DN'li farelerin podositlerinde apelin tarafından TGF-beta transkripsiyonunun azaltılarak baskılandığı gösterilmiş (65). Anjiyogenez, artmış glomerüler geçirgenlik ve albüminürinin DN'nin ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Apelin ve apelin reseptörünün (APLNR) endotel hücrelerinin otokrin veya parakrin etki edecek tarzda oluşumunu indükleyerek anjiyogeneze neden olduğu (66) ve albüminüriyi arttırarak (17) DN mekanizmalarında rol oyanayabileceğini düşündürmektedir.

Biz bu çalışmada tip 2 diyabeti olan hastalarda, apelin ve yeni bir oksidatif stress belirteci olan tiyol ve disülfid düzeyleri ile albüminüri düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak yapılmıştır. Bilimsel araştırma projesi ile finansman kaynağı sağlanmıştır. Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya alınan hasta ve gönüllülere çalışmaya katılmadan önce bilgilendirme yapılmış olup, bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

3.2. Çalışma Grupları

Çalışmamıza, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran, Tip 2 DM'si olan hastalar ve hiçbir kronik ya da inflamatuvar hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kişiler kontrol grubu olarak dâhil edilmiştir. Sadece GFH değeri >60 ml/dk/1.73 m² olan diyabetik hastalar çalışmaya dahil edildi. 18 yaşından küçükler, hamileler ve imza yetkisi olmayanlar, akut ve kronik enfeksiyonu veya kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, hematolojik hastalığı olanlar ile malignensi tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Kan örneklerinin alınması

Hasta ve kontrol grubundan sekiz saat açlık sonrası serum örnekleri için sarı kapaklı biyokimya tüpüne, plazma örnekleri için yeşil kapaklı lityum heparin içeren

tüplere, tam kan ve HbA1c ölçümü için mor kapaklı tüpe kan örnekleri alındı. Hastalardan eş zamanlı spot idrar örnekleri alındı. Serum ve plazma örnekleri 4000 devirde 10 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra çalışma gününe kadar ependorflara porsiyonlanıp -80 derecede muhafaza edildi.

3.4. Rutin Biyokimyasal Analizler

Tam kan sayımı, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan Mindray BC6800 marka hemogram cihazında ölçüldü. Biyokimya parametreleri (Glukoz, BUN, Kreatinin, AST, ALT, bikarbonat, sodyum, potasyum, klor, fosfor, ALP, Albümin, Total protein, Ürik asit, spot idrarda mikroalbümin) düzeyleri Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan Siemens Advia 1800 marka otoanalizörde ölçüldü. CRP düzeyi Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan Siemens BNII Nefelometre cihazında ölçüldü. HbA1c düzeyi Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan BioRadVariant II HbA1c cihazında ölçüldü. Serum parathormon, 25-(OH) vitamin D ve ferritin düzeyleri Siemens Centaur XP İmmunassay cihazında ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Glomerüler filtrasyon hızı düzeyleri kreatinin bazlı CKD-EPI formülüne göre hesaplandı.

3.5. Native Tiyol ve Total Tiyol Ölçüm Yöntemi

Native tiyol ve total tiyol düzeyleri, daha önce Erel ve Neşelioğlu tarafından bulunan ve yeni geliştirilmiş bir spektrofotometrik yöntemle analiz edildi (47). Kısaca bu yöntemde, disülfür bağları ilk önce sodyum borohidrid kullanılarak serbest fonksiyonel tiyol grupları oluşturmak üzere indirgenmiştir. Kullanılmayan sodyum

borohidrit indirgeyici, DTNB'nin (5,5'-ditiobis- (2-nitrobenzoik) asidin) indirgenmesini önlemek için formaldehit ile çıkarılmıştır. DTNB ile reaksiyondan sonra, indirgenmiş ve Native tiyol grupları içeren tiyol grupları 700/415 nm'de spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. Ölçüm Siemens Advia 1800 Biyokimya Cihazında (Siemens, Almanya) cihazında yapılmıştır. Disülfid konsantrasyonu ve disülfid /native tiyol yüzdeleri aşağıdaki formüllerle hesaplandı:

$$\text{Disülfid seviyeleri } (\mu\text{mol / L}) = (\text{Total tiyol} - \text{Native tiyol}) / 2$$

3.6. ELİSA Ölçümü

Serum Apelin düzeyi Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD ELİSA Laboratuvarı'nda çalışıldı.

3.6.1. Apelin Ölçümü

Apelin ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (USCN katalog no: CED066Hu, Wuhan, Çin) ticari kit kullanıldı. Ölçüm için ThermoScientific /MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm de okuma yapılarak değerlendirildi. Konsantrasyonlar logaritmik eğri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 19.75-1600 pg/ml ve hassasiyet 8.25pg/ml dir. Presizyon, intra-assay CV <10 % inter-assay CV<12 % 'dir.

3.7. İstatistik Analizleri

Araştırma sonunda elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 22.0 istatistik paket programına girildi. Verilerin kontrolleri ve analizleri aynı programda yapıldı. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler için frekans (%), ortalama değer, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakmak için Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov Testleri kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare (χ^2); nonparametrik, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student's t-test ve Pearson Korelasyon testleri kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0,05'den daha küçük değerler önemli olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

Çalışmamıza toplam 111 hasta dahil edildi. Cinsiyet dağılımı 59 erkek (%53,2), 52 kadın (%46,8) olarak tespit edildi. Diyabetik grupta 87 (%78,4) hasta, sağlıklı kontrol grubunda ise 24 (%21,6) kişi vardı. Diyabet grubunda 46 erkek (%52,9) ve 41 kadın (%46,1), kontrol grubunda ise 13 erkek (%54,2) ve 11 kadın (%45,8) vardı. Çalışmamızda yaş ortalaması hasta grupta 61,83 (min:27-max:85), kontrol grubunda ise ortalama yaş 58,13 (min:45-max:74) olarak bulundu. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Sigara içen kişi sayısı hasta grubunda 13 (%14,9), sağlıklı grupta ise 2 (%8,3) kişiydi.

Diyabetik hastalarda ve kontrol grubunda CKD-EPI formülüne göre GFH değerleri hesaplandı. Hesaplanan GFH değerlerine göre, diyabetik hasta grubunda evre 1 olan hasta sayısı 29 (%33,3), evre 2 olan hasta sayısı 22 (%25,3), evre 3 olan hasta sayısı ise 36 (%41,4) olarak tespit edildi. Kontrol grubunda tüm hastaların GFH düzeyi 90 ml/dk/1.73 m² üzerinde idi.

4.2. Çalışma Gruplarında Ölçülen Analitler

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında spot idrarda ölçülen albümin ve kreatinin oranları ile albüminüri düzeyleri hesaplandı. Kontrol grubunda tüm hastaların albüminüri düzeyleri 30 mg/gün düzeyinin altında idi. Diyabetik hasta grubunun albüminüri dağılımı Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Diyabetik Hasta Grubunda Albüminüri Dağılımı

Albüminüri	Hasta sayısı	Sıklık
Normoalbüminüri	32	%36,8
Mikroalbüminüri	30	%34,5
Makroalbüminüri	25	%28,7

Çalışmamızda hemoglobin, lökosit, trombosit, glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, bikarbonat, sodyum, potasyum, klor, fosfor, alkalen fosfataz, albümin, total protein, ürik asit, spot idrarda albümin ve kreatinin oranı, ferritin, parathormon, 25-(OH) vitamin D, CRP, HbA1c, apelin, native tiyol ve total tiyol düzeyleri ölçüldü. GFH ve disülfid oranları hesaplandı.

Tablo 12. Hasta ve Kontrol Grubunun Hemogram ve Biyokimya Parametrelerinin Düzeyleri

Sonuçlar	Hasta(n=87)	Kontrol(n=24)	P değeri*
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Lökosit (10³µ/L)	7,97±1,8	7,5±1,5	0,262
Hgb (g/dL)	13,08±1,7	14,57±1,6	<0,001
Trombosit(10³µ/L)	271,1±63,3	236,7±66,9	0,022
BUN (mg/dL)	21,09±10,8	14,82±3,02	0,006
Kreatinin(mg/dL)	1,08±0,38	0,76±0,15	<0,001
Glukoz(mg/dL)	175,1±76,5	89,9±9,5	<0,001
Bikarbonat(mEq/L)	24,15±3,03	25,7±1,83	0,015
Sodyum(mmol/L)	138,8±2,19	140,4±2,22	0,002
Potasyum(mmol/L)	4,8±0,39	4,5±0,17	0,007
Kalsiyum(mg/dL)	9,4±0,59	9,6±0,45	0,116
GFH (ml/dk/1,73 m2)	71±26,2	96,4±8,1	<0,001
Fosfor (mg/dL)	3,58±0,5	3,42±0,46	0,348
Ürik Asit (mg/dL)	6,07±2,12	5,38±1,2	0,132
ALT (U/L)	24,1±12,7	22,5±9,97	0,579
AST (U/L)	21,8±10,7	21,9±6,4	0,947
Albümin (g/dL)	4,36±0,28	4,57±0,21	<0,001
PTH (pg/dL)	76,08±58,5	73,05±26,7	0,807
Ferritin (ng/mL)	76,01±99,5	115±113	0,102
25-(OH) vit D(ng/mL)	11,4±6,9	16,82±19,3	0,034
CRP (mg/L)	7,1±9,7	5,03±4,12	0,317
HbA1c	8,03±2	5,64±0,4	<0,001
Mikroalbüminüri	626,8±1331	39,9±9,6	0,026
* Student's t-test			

4.3. Çalışma Gruplarında Tiyol / Disülfid Denge Parametrelerinin ve Apelin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu ve hasta grupların ölçülen native tiyol, total tiyol ve apelin düzeyleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tiyol, Disülfid ve Apelin Düzeyleri

Parametreler	Hasta	Kontrol	P değeri*
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Total Tiyol(µmol/L)	543,9±108,9 Min-max değ:323,8-786,9	691,8±125,9 Min-max değ: 342,7-1026,6	<0,001
NativeTiyol(µmol/L)	429,4±86,4 Min-max değ: 229,4-648,4	556,8±114,8 Min-max değ: 225,9-871,9	<0,001
Disülfid (µmol/L)	57,2±34,5 Min-max değ: 13,2-204,7	67,4±25,6 Min-max değ: 28,2-154,6	0,182
Apelin(ng/L)	93,2±18,6 Min-max değ: 33,8-126,9	116,1±15 Min-max değ: 70,5-133,9	<0,001

* Student's t-test

Native tiyol ve total tiyol ve apelin düzeyleri diyabetik hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Hasta ve kontrol grubu arasında disülfid parametreleri benzer olarak bulundu ($p=0.182$, $p=0.119$).

4.4. Korelasyon Analizleri

Diyabetik hastaların plazmalarında ölçülen dinamik tiyol, disülfid ve apelin düzeyleri ile laboratuvar ve demografik verilere ait anlamlı bulunan korelasyon analizleri Tablo 14'te gösterilmiştir.

Diyabetik hastaların apelin düzeyleri ile glukoz ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı ve negatif yönde yüksek bir korelasyon bulundu.

Apelin düzeyleri ile GFH arasında pozitif yönde ve orta şiddette bir korelasyon bulundu. GFH düzeyleri arttıkça Apelin seviyelerinde de artma gözlemlendi. Ancak apelin ile albüminüri ve yaş arasında korelasyon saptanmadı. Bunun yanında, native tiyol ve total tiyol düzeyleri ve GFH, bikarbonat ve hemoglobin arasında anlamlı ve pozitif yönde yüksek bir korelasyon bulundu.

Tablo 14. Korelasyon Analiz Sonuçları

	r* ve p**	Total Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	Native Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	Disülfit ($\mu\text{mol/L}$)	Apelin (ng/L)
Yaş (yıl)	r p	-0,295 0,002	-0,268 0,004	-0,137 0,150	-0,199 0,037
Hgb (g/dL)	r p	0,450 0,001	0,463 0,001	0,125 0,193	0,079 0,414
Glukoz (mg/dL)	r p	-0,179 0,062	-0,159 0,098	-0,089 0,354	-0,272 0,004
HbA1c	r p	-0,164 0,085	-0,187 0,049	-0,015 0,873	-0,280 0,003
Bikarbonat (mEq/L)	r p	0,237 0,012	0,324 0,001	-0,066 0,492	0,070 0,466
Albüminüri (mg/gün)	r p	-0,328 0,001	-0,338 0,001	-0,089 0,355	-0,053 0,586
GFH (ml/dk/1.73 m²)	r p	0,501 0,001	0,485 0,001	0,188 0,048	0,272 0,004
*Korelasyon Katsayısı **Pearson Korelasyon					

Native tiyol ve total tiyol düzeyleri ile albüminüri ve yaş arasında anlamlı ve negatif yönde yüksek bir korelasyon bulundu. Native tiyol ve total tiyol düzeyleri ile GFH arasında pozitif yönde orta şiddette bir ilişki saptandı ($r=0,485$; $p<0,001$, $r=0,501$; $p<0,001$). GFH düzeyi artarken total tiyol dengesi moderate düzeyde artış gösterdi. Native tiyol ve bikarbonat arasında pozitif yönde ve orta şiddette bir korelasyon bulundu ($r=0,324$ $p<0,001$). Native tiyol ve total tiyol düzeyleri ile glukoz ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı korelasyon yoktu. Disülfid ile yaş ve GFH arasında korelasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Diyabetik nefropati, yavaşça artan proteinüri ve böbrek fonksiyonunda kademeli bir azalma ile seyreden, potansiyel olarak ölümcül diyabetin mikrovasküler bir komplikasyondur (67). Dünya çapında son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle tedaviye başlayan kişilerin % 20-40'ında böbrek hastalığına neden olan birincil tanı DN'dir (68). Hiperglisemi, hipertansiyon, obezite, sedanter yaşam tarzı, genetik, sigara içme ve ilerleyen yaş gibi birçok faktör diyabetik nefropatinin gelişimine katkıda bulunur. Diyabetik nefropati'nin neden olduğu azalmış GFH ve albüminüri, kardiyovasküler olaylar ve ölüm için bağımsız risk faktörleridir (69). Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasında (UKPDS), yeni teşhis edilen tip 2 diyabet hastalarının normoalbüminüri, mikroalbüminüri, makroalbüminüri ve böbrek yetmezliği aşamalarında ilerleme oranları % 2-3 olarak saptanmıştır (70). Bu nedenle, diyabetik bireylerde erken albüminüri taraması ve GFH'nin tespit edilmesi stratejisi, diyabetik böbrek hastalığını önlemede önemli bir adımdır.

Çalışmamızda, Hgb, kreatinin, glukoz, ferritin, HbA1c, mikroalbüminüri düzeylerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda beklediğimiz gibi anlamlı farklılık tespit edildi. BUN, kreatinin, glukoz, HbA1c düzeyleri diyabetik hasta grupta sağlıklı kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Glomerüler filtrasyon hızı ve albümin düzeyi hasta grupta kontrol gruba göre anlamlı derece düşüktü ($p<0,001$). Mikroalbüminüri düzeyleri de beklendiği gibi diyabetik hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,026$). Bu bulgular, hipergliseminin DN gelişimini tetiklediğini düşündüren daha önceki çalışmalardan elde edilen bulgularla tutarlıdır (71).

Diyabetik nefropati için sıkı glisemik ve kan basıncı kontrolü, düşük proteinli diyet, lipit düşürücü ilaçlar ve renin anjiyotensin sisteminin baskılanması mevcut tedavi stratejileri arasındadır (72, 73). Bu tedavi seçenekleri diyabetik nefropatinin

ilerlemesini yavaşlatsa da hastalığın yükü ve mortalite oranı çok yüksek kalmaktadır ve diyabetik nefropatili hastaların çoğunluğu son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeye devam etmektedir. Bu nedenle, hastalık ilerlemesini aydınlatmak için moleküler mekanizmaların daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılması gerekmektedir.

Diyabetes mellituslu hayvanlarda yapılan çalışmalarda bulgular, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin, antihipertansif etkilerinden bağımsız bir veya daha fazla mekanizma ile glomerüler hasarı azaltabileceği öne sürülmüştür (74). Renin-anjiyotensin sistemi inhibitörlerini kullanan çalışmalarda, anjiyotensin II ve anjiyotensin tip1 reseptörünün aktivasyonunun diyabetik nefropatinin patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (74, 75). Diyabetik nefropatisi olan hastalarda glomerüler fonksiyondaki progresif düşüş hipertansiyon tedavisi ile yavaşlatılmaya çalışılır. Apelin ile tedavi edilen diyabetik farelerden alınan, böbreklerdeki anjiyotensin II ve anjiyotensin tip 1 reseptörünün ekspresyonunun apelinin etkilenmediği gösterilmiştir (5). Bununla birlikte, böbreklerin glomerüllerinde ve kan damarlarında lokalize halde bulunan APJ'nin diyabetik farelerde renal ekspresyonu azalır, ancak apelin tedavisinden sonra renal ekspresyonu artar (5). Böbrek iltihabının yanı sıra glomerüler hipertrofiyi azaltmak için apelinin kısa uygulaması yeterlidir, ancak albüminüriyi iyileştirmek için uzun süreli apelin tedavisi gereklidir. Hem oksidatif stres hem de inflamasyon diyabetik nefropati gelişimi ile yakından bağlantılıdır (72, 76, 77). Bu bulgular apelinin diyabetik böbrek üzerinde koruyucu bir etki yaptığını düşündürmektedir.

Diyabetik nefropati'nin ilerleyici olma nedeni, endotelial ve tubulointerstisyel hücrelerin, podositlerin ve mesangial hücrelerin yaralanmalarını içeren glomerüler hasardır ve DN'de görülen glomerüler disfonksiyonda meydana gelen podosit yaralanmasının rolü kritiktir (78). Apelinin anjiogeneze katkısı nedeniyle yeni kan damarlarının oluşumunun ve nefronlardaki mikro yapıdaki damarların geçirgenliğinin artmasının DN'nin ilerlemesinde en büyük etkiye sahip olduğu

düşünülmektedir (79). Podosit sayısı diyabetin erken döneminde azalır ve albüminüri arttıkça sayı daha da azalır. Podosit sayısı albüminüri derecesi ile ters orantılıdır (80).

Apelin metabolizma ile yakın bir ilişkiye sahiptir. Böbrek hastalıklarının ve özellikle diyabetik nefropatinin patogeneğinde Apelin / APJ sistemi ile ilgili literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Yapılan prelinik ve klinik çalışmalar arasında da tutarsızlıklar mevcuttur. Apelin düzeylerinin DN'de arttığı ve podosit hasarını şiddetlendirdiğini (17, 18) ve Tip 2 DM hastalarında serumdaki apelin düzeylerinin artışının glukoz homeostazi ve adipoz doku ile ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar vardır (81, 82). Bununla birlikte, Cavallo ve arkadaşları, diyabetik obez hastaların diyabetik olmayan obez hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek apelin seviyelerine sahip olduğunu göstermiş ve artmış apelin düzeylerinin obezitenin kendisinden ziyade diyabet varlığı ile doğrudan ilişkili olduğunu doğruladığını öne sürmüşlerdir (82). Ayrıca, Boucher ve arkadaşlarının gözlemlediği gibi, plazma apelin konsantrasyonları farklı fare obezite modellerinde önemli ölçüde artarken, hiperinsülinemik olmayan obez farede apelin plazma konsantrasyonlarında bir artış olmamıştır. Bu bulgular insülinin serum apelin düzeylerini etkileyebileceğini düşündürmektedir (60). Bir başka çalışmada da tip 1 DM hastalarında yapılan bir çalışmada serum apelin düzeyleri sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır (83). Podosit hasarı ve buna bağlı DN ile ilgili mekanizmayı açıklarken adipoz dokudan salgılanan bir adipositokin olan apelinin diyabetik hastalarda mikroalbüminüri ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (5, 18).

Bizim çalışmamızda apelinin, sağlıklı kontrol grubunda hasta gruba göre düzeylerini yüksek bulduk ve mikroalbüminüri ile aralarında zayıf negatif bir korelasyon vardı. Ülkemizde yapılan başka çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer şekilde tip 2 DM hastalarında apelin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır (84, 85). Tip 2 diyabette apelin düzeylerinin düşük olmasının nedeni, apelinin insülin duyarlılığını düzenlemesi, glukoz kullanımını uyarması ve diyabetle ilişkili adipoz dokularda adipogenezi arttırması ile açıklanabilir (86).

Huang ve ark. yaptığı bir çalışmada, deney farelerine 6 ay boyunca apelin 13 enjekte etmişler ve 3 ayın sonunda apelinin nefropatiye katkı sağlamadığını ancak altıncı ay sonunda albüminüriyi %50 azalttığı gösterilmiştir (80).

Çalışmamızda, Tip 2 DM hastalarında HbA1c, glukoz, GFH ve apelin düzeyleri arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HbA1c, glukoz ve apelin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı. GFH ve apelin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Apelin ve albüminüri düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da negatif korelasyon saptandı ($p=0,586$).

Serbest formda veya proteinlere bağlı hem hücre içi hem de hücre dışı olarak bulunan sülfhidril (indirgenmiş tiyol, $-SH$) grupları, vücudun antioksidan durumunun korunmasında önemli bir rol oynar (87). Tiyoller, yüksek reaktif serbest radikalleri azalttığı ve böylece biyomolekülleri koruduğu bilinen vücut sıvılarındaki ana antioksidanlardır. Çeşitli hastalıklarda sağlıklı kontrollere göre azaldığı bulunmuştur. Serumdaki $-SH$ gruplarının konsantrasyonunun, sağlıklı kontrollere kıyasla tip 2 DM hastalarında belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (87). Düşen $-SH$ seviyeleri, diyabetes mellitusta artmış serbest radikal oluşumuna bağlı olabilir. $-SH$ grupları, vücut sıvılarının antioksidan havuzuna katkıda bulunan başlıca antioksidanlar olduğundan, bu tür $-SH$ gruplarının oksidasyonu, tip 2 diyabetes mellitus hastalarında biyomoleküllerin oksidatif hasarına önemli ölçüde katkıda bulunabilir. Bir çalışmada Tip 2 diyabetes mellitus hastalarının idrarındaki tiyollerin azaldığı gösterilmiş ve oksidatif stres nedeniyle serumdaki $-SH$ gruplarının oksidasyonunun artmasından kaynaklanabileceğini öne sürmüşler (88).

Diyabet kaynaklı hiperglisemi mitokondride ROS'un aşırı üretilmesine 3 yolla neden olur; polioll ve heksozamin yolunun aktivasyonu, ileri glikasyon son ürününün artmış oluşumu ve reseptörünün ekspresyonu, protein kinaz C izoformlarının aktivasyonu ile ROS üretimine katkıda bulunur (3). Hücredeki bu oksidan durum doku hasarına yol açar. Ayrıca, yapılan çeşitli çalışmalardaki kanıtlar, artmış

oksidatif stresin, diyabet kaynaklı nefropatinin patogenezin ve son dönem böbrek hastalığına ilerlemesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (89).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, hipergliseminin tiyol / disülfid homeostazında dengeyi bozduğu, tiyol seviyelerinin yavaş yavaş azaldığı, diyabetik nefropatinin progresyonuna katkıda bulunduğu ve disülfid seviyesinin nefropatinin varlığından etkilenmediği gösterilmiştir (39). Bir başka çalışmada da, DM'ta oksidasyon nedeniyle tiyol seviyelerinin azaldığı, disülfid seviyelerinin arttığı ve bu nedenle tiyol / disülfid oranlarının azaldığı gösterilmiştir (46). Öte yandan, tiyol / disülfid homeostaz parametrelerinin glukoz seviyeleri ile korelasyonu, daha önce açıklandığı gibi hiperglisemi ve oksidatif stres arasında yakın ilişki olduğunu göstermiştir. Düşük native tiyol düzeyinin prediyabetli grupta yüksek proteinüri ile ilişki olabileceği gösterilmiştir (90). Bozulmuş tiyol / disülfid homeostazı, nefropatinin bir nedenini gösteren proteinüriden farklı olarak diyabetik nefropatinin patogenezinin gösterir. Bu nedenle, bu durumu anlamak diyabetik nefropatiyi önlemek için yeni tedavi yöntemlerinin uygulanmasına yardımcı olabilir. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının hiperglisemiye bağlı mekanizmalarla ortaya çıktığı bilinmektedir. Proteinlerin tiyol gruplarının oksidasyonu, protein oksidasyonunun erken göstergesi olduğu düşünülmektedir. Eğer proteinler uzun süre yüksek miktarlarda glukozla maruz kalırsa, glukoz enzimatik olmayan protein gruplarına hızla bağlanır ve glikozile proteinler serbest radikallerin üretimi için otoksidasyona uğrar (91).

Proteinlerin tiyol grupları, düşük molekül ağırlıklı bileşikler, sistein kalıntıları ve diğer tiyol grupları patolojik süreçler sonunda oluşan serbest radikaller tarafından oksidize olarak disülfid yapıya dönüşürler (92). Disülfid yapılar ise geri dönüşümlü olup sonrasında diğer antioksidan sistemlerce tekrar tiyol gruplarına indirgenbilirler. Sonuçta dinamik bir tiyol / disülfid dengesi sağlanmış olur ve bu denge antioksidan savunmanın sürdürülmesinde hayati bir öneme sahiptir (93, 94). Tiyol / disülfid homeostazı, antioksidan savunmanın sürdürülmesine ek olarak apoptoz ve

proteinlerin kimyasal yapılarının stabilizasyonu gibi organizma için gerekli olan birçok fizyolojik sürecin korunmasında önemli bir rol oynar (95).

Protein tiyolleri en önemli redoks havuzudur ve bu nedenle düşük redoks oranları yüksek bir oksidatif yükün varlığını gösterir (96). Birçok çalışma, kronik böbrek yetmezliğinde oksidan radikallerin seviyesinin arttığını göstermiştir. Oksidan radikalın artışı ve plazma antioksidan aktivitesinin azalması, oksidatif hasarın artmasına ve böbrek komplikasyonlarının gelişmesine katkıda bulunur (92). DN'de tiyol oksidasyonuna bağlı olarak tiyol seviyelerinin azaldığı, diyabetiklerde disülfid seviyelerinin arttığı ve tiyol / disülfid oranının arttığı bilinmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunun plazma örneklerinde total tiyol ($p<0,001$) ve native tiyol ($p<0,001$) miktarları sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük iken hesaplanan disülfid ($p=0,182$) miktarlarında ise hasta grupta kontrol gruba göre anlamlı farklılık saptanmadı. Glukoz ve HbA1c düzeyleri ile tiyol / disülfid homeostazisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun yanında, native tiyol, total tiyol düzeyleri ile GFH ($p<0,001$) ve albüminüri ($p<0,001$) arasında anlamlı ve pozitif yönde yüksek bir korelasyon gösterdi.

Bilindiği gibi GFH, böbreğin fonksiyon kaybında, hastalığın şiddetinin tanı ve takibinde kullanılan önemli bir parametredir ve KBH'nın evrelemesinde kullanılır. Plazma tiyol düzeylerinin hem native hem de total olarak miktarlarının GFH ile pozitif yönde ve yüksek derecede korele olması, tiyol tayininin KBH'nda hastalığın prognozunu tahmin edilmesinde bir test parametresi olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

Organizma içindeki toplam tiyolün sadece küçük bir kısmı düşük molekül ağırlıklı tiyollerden (sistein, sisteinilglisin, GSH, homosistein ve g-glutamilsistein) oluşur. Büyük bir kısmı temel olarak diğer proteinlerdeki albümin ve tiyollerden oluşur. Erel ve ark. yeni geliştirdiği bir test yöntemi, tiyol / disülfid parametreleri ile oksidatif stresin ölçülmesi, vücuttaki toplam tiyol kapasitesini ve oksidasyonunu göstermektedir (47). Ateş ve ark. bu yeni yöntemle prediyabet ve tip 1 DM'deki

dinamik tiyol / disülfid homeostazisini incelemişler ve prediyabet ve tip 1 DM'li hastalarda tiyol oksidasyonunun arttığını bulmuşlardır (46, 90). Yapılan başka çalışmalarda gestasyonel DM'li kadınlarda, gebeliğin 24-28. haftalarında doğal tiyol düzeylerinin azaldığı (97) ve DM'li hastalarda total ve native tiyollerin azaldığını, disülfid düzeylerinin arttığını ve native tiyol düzeylerindeki azalmanın nefropatinin şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiş



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) Diyabetik hastaların apelin düzeyleri ile glukoz ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı ve negatif yönde yüksek bir korelasyon bulundu. Glukoz homeostazında önemli bir rolü olan apelinin yoğun glukoz kullanımına bağlı olarak tip 2 DM hastalarında seviyelerinin azaldığı düşünülebilir.
- 2) Apelin ve GFH arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Böbrek fonksiyonlarında azalma ile birlikte serum apelin düzeyleri de azalmaktadır.
- 3) Apelin ile albüminüri ve yaş arasında korelasyon saptanmadı.
- 4) Apelin / APJ sistemi, diyabet ve komplikasyonlarının patogenezinde rol oynayabilir. Bu nedenle, hayvanlarda ve hatta insanlarda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır
- 5) Native tiyol ve total tiyol düzeyleri diyabetik hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulundu.
- 6) Native tiyol ve total tiyol düzeyleri ve GFH, bikarbonat ve hemoglobin arasında anlamlı ve pozitif yönde yüksek bir korelasyon bulundu.
- 7) Native tiyol ve total tiyol düzeyleri ile albüminüri ve yaş arasında anlamlı ve negatif yönde yüksek bir korelasyon bulundu.
- 8) Native tiyol ve total tiyol düzeyleri ile glukoz ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı korelasyon yoktu.
- 9) Hasta ve kontrol grubu arasında disülfid parametreleri ise benzer olarak bulundu. Disülfid ile yaş ve GFH arasında korelasyon saptanmadı.
- 10) Diyabet hastalarında plazma tiyol değerleri azalmakta iken sağlıklı kontrollerde ise artmaktadır.
- 11) Tiyollerle GFH arasında gösterilen güçlü pozitif korelasyon ve albüminüri ile arasındaki negatif varlığı da tiyollerin DN'de prognostik değeri olan biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

12) Sonuç olarak dinamik tiyol düzeylerinin kolorimetrik ölçümü rutin klinik biyokimya laboratuvarlarında kolayca uygulanabilir olması ve DN hastalarında hastalık şiddeti ile ilişkisi nedeniyle bir belirteç olarak hastalığın tanısına ve takibine katkı sağlayabilir. Ancak bu alanda daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2001;59(2):702-9.
2. Cao Z, Cooper ME. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig.* 2011;2(4):243-7.
3. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010;107(9):1058-70.
4. Ates I, Ozkayar N, Inan B, Yilmaz FM, Topcuoglu C, Neselioglu S, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10(2):159-66.
5. Day RT, Cavaglieri RC, Feliens D. Apelin retards the progression of diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304(6):F788-800.
6. Sadler T W. *Langman's Medical Embriology.* 13. Edition ed. 250-3 p.
7. Moore KP, T. *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi.* 2. baskı: İstanbul: Nobel; 2008.
8. Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology Text & Atlas.* 13th edition ed: Mc Graw Hill; 2013.
9. Ross MH, Pawlina W. *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas.* 6.Baskı ed. Baykal B, editor. İstanbul: Palme yayıncılık; 2013.
10. Richard. SS. *Klinik Anatomi.* 6. baskı. 6.baskı ed: İstanbul: Nobel; 2004. p. 232-8.
11. Moore K, Agur A. *Temel Klinik Anatomi.* 2 .baskı ed. Ankara: Güneş; 2006.
12. standards of medical care in diabetes. American Diabetes Association. 2019.
13. Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit i, editors. *Böbrek Fizyopatolojisi: Reaktif;* 2017.
14. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-70.

15. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. 2019.
16. Liu Y, Zhang J, Wang Y, Zeng X. Apelin involved in progression of diabetic nephropathy by inhibiting autophagy in podocytes. *Cell Death Dis.* 2017;8(8):e3006.
17. Guo C, Liu Y, Zhao W, Wei S, Zhang X, Wang W, et al. Apelin promotes diabetic nephropathy by inducing podocyte dysfunction via inhibiting proteasome activities. *J Cell Mol Med.* 2015;19(9):2273-85.
18. Zhang BH, Wang W, Wang H, Yin J, Zeng XJ. Promoting effects of the adipokine, apelin, on diabetic nephropathy. *PLoS One.* 2013;8(4):e60457.
19. Cellesi F, Li M, Rastaldi MP. Podocyte injury and repair mechanisms. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(3):239-44.
20. Kume S, Yamahara K, Yasuda M, Maegawa H, Koya D. Autophagy: emerging therapeutic target for diabetic nephropathy. *Semin Nephrol.* 2014;34(1):9-16.
21. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet.* 1994;344(8924):721-4.
22. Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med.* 2001;31(11):1287-312.
23. Ozcan O, Erdal H. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *journal of clinical and experimental investigations.* 2015.
24. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008;4(2):89-96.
25. Yorulmaz A. Akne Vulgaris ve Oksidatif Stres. *Türkiye Klinikleri* 2011 21:75-82.
26. Cadenas E, Sies H. The lag phase. *Free Radic Res.* 1998;28(6):601-9.
27. Lipinski B. Hydroxyl radical and its scavengers in health and disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2011;2011:809696.
28. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism.* 2000;49(2 Suppl 1):3-8.
29. Briviba K, Klotz LO, Sies H. Toxic and signaling effects of photochemically or chemically generated singlet oxygen in biological systems. *Biol Chem.* 1997;378(11):1259-65.
30. Chiueh CC. Neuroprotective properties of nitric oxide. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1999; 890:11.

31. Cornelli U. Antioxidant use in nutraceuticals. *Clin Dermatol.* 2009;27(2):175-94.
32. Pero RW, Roush GC, Markowitz MM, Miller DG. Oxidative stress, DNA repair, and cancer susceptibility. *Cancer Detect Prev.* 1990;14(5):555-61.
33. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2 Suppl):637S-46S.
34. Breen AP, Murphy JA. Reactions of oxyl radicals with DNA. *Free Radic Biol Med.* 1995;18(6):1033-77.
35. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37(2):112-9.
36. Omma A, Sandikci SC, Kücüksahin O, Alisik M, Erel O. Can the Thiol/Disulfide Imbalance Be a Predictor of Colchicine Resistance in Familial Mediterranean Fever? *J Korean Med Sci.* 2017;32(10):1588-94.
37. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2 Suppl):653S-69S.
38. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:244-53.
39. Eren MA, Koyuncu İ, İncebıyık H, Karakaş H, Erel Ö, Sabuncu T. The evaluation of thiol/disulphide homeostasis in diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;148:249-53.
40. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem.* 2013;288(37):26489-96.
41. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol.* 2006;71(5):551-64.
42. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med.* 2010;48(6):749-62.
43. Ghezzi P, Bonetto V, Fratelli M. Thiol-disulfide balance: from the concept of oxidative stress to that of redox regulation. *Antioxid Redox Signal.* 2005;7(7-8):964-72.
44. Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(1):49-59.

45. Awanti S, Baruah PS, Prakash M. Serum and urine protein thiols in type 2 diabetes mellitus patients. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2009;53(2):185-8.
46. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel Ö, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine.* 2016;51(1):47-51.
47. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47(18):326-32.
48. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HH, Tsui LC, Kennedy JL, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene.* 1993;136(1-2):355-60.
49. Yu XH, Tang ZB, Liu LJ, Qian H, Tang SL, Zhang DW, et al. Apelin and its receptor APJ in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta.* 2014;428:1-8.
50. Chaves-Almagro C, Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, Valet P, Masri B. Apelin receptors: From signaling to antidiabetic strategy. *Eur J Pharmacol.* 2015;763(Pt B):149-59.
51. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;251(2):471-6.
52. Chng SC, Ho L, Tian J, Reversade B. ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor. *Dev Cell.* 2013;27(6):672-80.
53. Szokodi I, Tavi P, Földes G, Voutilainen-Myllylä S, Ilves M, Tokola H, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res.* 2002;91(5):434-40.
54. Huang Z, He L, Chen Z, Chen L. Targeting drugs to APJ receptor: From signaling to pathophysiological effects. *J Cell Physiol.* 2018;234(1):61-74.
55. Müller T, Kalea AZ, Marquez A, Hsieh I, Haque S, Ye M, et al. Apelinergic system in the kidney: implications for diabetic kidney disease. *Physiol Rep.* 2018;6(23):e13939.
56. Juhl C, Els-Heindl S, Schönauer R, Redlich G, Haaf E, Wunder F, et al. Development of Potent and Metabolically Stable APJ Ligands with High Therapeutic Potential. *ChemMedChem.* 2016;11(21):2378-84.
57. Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, et al. Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-Dependent Mechanisms. *Endocrinology.* 2011;152(1):59-68.

58. Guo L, Li Q, Wang W, Yu P, Pan H, Li P, et al. Apelin inhibits insulin secretion in pancreatic beta-cells by activation of PI3-kinase-phosphodiesterase 3B. *Endocr Res.* 2009;34(4):142-54.
59. Than A, Cheng Y, Foh LC, Leow MK, Lim SC, Chuah YJ, et al. Apelin inhibits adipogenesis and lipolysis through distinct molecular pathways. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;362(1-2):227-41.
60. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology.* 2005;146(4):1764-71.
61. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(10):544-8.
62. Yue P, Jin H, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Asagami T, et al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(1):E59-67.
63. Zhang J, Yin J, Wang Y, Li B, Zeng X. Apelin impairs myogenic response to induce diabetic nephropathy in mice. *FASEB J.* 2018;32(8):4315-27.
64. Lee HB, Seo JY, Yu MR, Uh ST, Ha H. Radical approach to diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 2007(106):S67-70.
65. Yin J, Wang Y, Chang J, Li B, Zhang J, Liu Y, et al. Apelin inhibited epithelial-mesenchymal transition of podocytes in diabetic mice through downregulating immunoproteasome subunits $\beta 5i$. *Cell Death Dis.* 2018;9(10):1031.
66. Cox CM, D'Agostino SL, Miller MK, Heimark RL, Krieg PA. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. *Dev Biol.* 2006;296(1):177-89.
67. Maezawa Y, Takemoto M, Yokote K. Cell biology of diabetic nephropathy: Roles of endothelial cells, tubulointerstitial cells and podocytes. *J Diabetes Investig.* 2015;6(1):3-15.
68. Atkins RC, Zimmet P. Diabetic kidney disease: act now or pay later. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(2):331-3.
69. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(8):1813-21.

70. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003;63(1):225-32.
71. Sun YM, Su Y, Li J, Wang LF. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;433(4):359-61.
72. Battle D. Clinical and cellular markers of diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2003;63(6):2319-30.
73. Shah IM, Mackay SP, McKay GA. Therapeutic strategies in the treatment of diabetic nephropathy - a translational medicine approach. *Curr Med Chem.* 2009;16(8):997-1016.
74. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329(20):1456-62.
75. Kohzuki M, Yasujima M, Kanazawa M, Yoshida K, Fu LP, Obara K, et al. Antihypertensive and renal-protective effects of losartan in streptozotocin diabetic rats. *J Hypertens.* 1995;13(1):97-103.
76. Jeong KH, Lee TW, Ihm CG, Lee SH, Moon JY, Lim SJ. Effects of sildenafil on oxidative and inflammatory injuries of the kidney in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am J Nephrol.* 2009;29(3):274-82.
77. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev.* 2008;4(1):39-45.
78. Stieger N, Worthmann K, Schiffer M. The role of metabolic and haemodynamic factors in podocyte injury in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(3):207-15.
79. Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res.* 2007;55(6):498-510.
80. Huang Z, Wu L, Chen L. Apelin/APJ system: A novel potential therapy target for kidney disease. *J Cell Physiol.* 2018;233(5):3892-900.
81. Yu S, Zhang Y, Li MZ, Xu H, Wang Q, Song J, et al. Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetic patients. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(19):3440-4.

82. Cavallo MG, Sentinelli F, Barchetta I, Costantino C, Incani M, Perra L, et al. Altered glucose homeostasis is associated with increased serum apelin levels in type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2012;7(12):e51236.
83. Meral C, Tascilar E, Karademir F, Tanju IA, Cekmez F, Ipcioglu OM, et al. Elevated plasma levels of apelin in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(5):497-502.
84. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(5):289-92.
85. Demirpence M, Yilmaz H, Colak A, Pamuk BO, Karakoyun I, Basok B. Apelin: A potential novel serum biomarker for early detection of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *North Clin Istanbul*. 2019;6(2):151-5.
86. Hu H, He L, Li L, Chen L. Apelin/APJ system as a therapeutic target in diabetes and its complications. *Mol Genet Metab*. 2016;119(1-2):20-7.
87. Prakash M, Upadhyaya S, Prabhu R. Protein thiol oxidation and lipid peroxidation in patients with uraemia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004;64(6):599-604.
88. Mallikarjunappa S, Prakash M. Urine protein thiols in chronic renal failure patients. *Indian Journal of Nephrology*. 2007;17:7-9.
89. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(6):1446-54.
90. Ates I, Kaplan M, Inan B, Alisik M, Erel O, Yilmaz N, et al. How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients? *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110(2):166-71.
91. Mertoglu C. Tiyol-disulfide homeostasis in diabetic microvascular complications.
92. Ayar G, Sahin S, Yazici MU, Neselioglu S, Erel O, Bayrakci US. Effects of Hemodialysis on Thiol-Disulphide Homeostasis in Critically Ill Pediatric Patients with Acute Kidney Injury. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1898671.
93. Rosas-Díaz M, Camarillo-Cadena M, Hernández-Arana A, Ramón-Gallegos E, Medina-Navarro R. Antioxidant capacity and structural changes of human serum albumin from patients in advanced stages of diabetic nephropathy and the effect of the dialysis. *Mol Cell Biochem*. 2015;404(1-2):193-201.

94. Trevelin SC, Lopes LR. Protein disulfide isomerase and Nox: new partners in redox signaling. *Curr Pharm Des.* 2015;21(41):5951-63.
95. Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med.* 2001;30(11):1191-212.
96. Morena M, Delbosc S, Dupuy AM, Canaud B, Cristol JP. Overproduction of reactive oxygen species in end-stage renal disease patients: a potential component of hemodialysis-associated inflammation. *Hemodial Int.* 2005;9(1):37-46.
97. Ozler S, Oztas E, Caglar AT, Uygur D, Ergin M, Erel O, et al. Thiol/disulfide homeostasis in predicting adverse perinatal outcomes at 24-28 weeks of pregnancy in gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(22):3699-704.

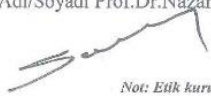
8. EKLER

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Diabetes Mellitus tanısı konmuş diyabetik nefropatili hastalarda serum apelin düzeyleri ve Tiyoil-Disülfid dengesi ile albuminuri arasındaki ilişki							
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2019/14							
Doç.Dr.Erhan YENGİL	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Nefise Yeşil YILDIZ	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Rana CAN	Sağlık Hizmetleri	MKÜ Sağlık Yüksekokulu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Gül Aysel APAK	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı Hacılar İlköğretim Okulu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
İbrahim PARA	Bilgisayar	Esnaf	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hakan BORAZAN	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı İstahye Yeşilyurt İlköğretim Okulu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.



HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diabetes Mellitus tanısı konmuş diyabetik nefropatili hastalarda serum apelin düzeyleri ve Tiyoil-Disülfid dengesi ile albuminuri arasındaki ilişki
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019/14

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	20/12/2018-246	1
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 09	Tarih: 17/01/2019		
	KARAR 09- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Faruk Hilmi TURGUT'un "Diabetes Mellitus tanısı konmuş diyabetik nefropatili hastalarda serum apelin düzeyleri ve Tiyoil-Disülfid dengesi ile albuminuri arasındaki ilişki" isimli çalışması görülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
Prof.Dr..Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Taşkın DUMAN	Nöroloji Anabilim Dalı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Enver Ahmet DEMİR	Tıbbi Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Yrd.Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:

ASLI GİBİDİR
Enver Sedat PINARAN
Etik Kurul Başkanı

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diabetes Mellitus tanısı konmuş diyabetik nefropatili hastalarda serum apelin düzeyleri ve TiyoI-Disülfid dengesi ile albuminuri arasındaki ilişki
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019/14

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY
	TELEFON	0326 245 51 14
	FAKS	0326 245 51 14
	E-POSTA	tipetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Faruk Hilmi TURGUT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastahkları Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	HMKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlensel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>	



Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:

(Handwritten signature of Prof. Dr. Nazan Savaş)

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

9. ÖZGEÇMİŞ

26.05.1984 tarihinde Hatay Samandağ'da doğdum. 1991-1995 yılları arasında Samandağ Mızraklı Köyü İlkokulunda okudum. 1996-1998 arasında Ortaokula Samandağ Ortaokulunda devam ettim. 1998-2002 yılları arasında Samandağ Yüksel Acun Anadolu Lisesi'nde ortaöğretimi tamamladım. 2003 yılında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2009 yılında Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2009-2011 yılları arası mecburi hizmet görevimi Hakkari Yüksekova Esendere Sağlık Ocağı ve Yüksekova Yeşilkart Bürosunda pratisyen hekim olarak ve Yüksekova Toplum Sağlığı Merkezi'nde sorumlu tabip olarak yaptım. 2012-2014 yılları arasında Dört Yol Toplum Sağlığı Merkezi, Dört Yol İlçe Sağlık Müdürlüğü, Dört Yol Devlet Hastanesi acil servisinde pratisyen hekimlik yaptım. 2014-2015 eylül arasında Hatay İl Komuta Kontrol Merkezi 112 Acil Çağrı Merkezi'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2015'in Eylül ayından itibaren Mustafa Kemal Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.