



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA RENAL HASARI
ÖNGÖRMEDE YENİ BELİRTEÇLER**

Dr. Irmak TANAL ŞAMBEL

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2019



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA RENAL HASARI
ÖNGÖRMEDE YENİ BELİRTEÇLER

Dr. Irmak TANAL ŞAMBEL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Erdal EREN

BURSA – 2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ VE YÖNTEM	38
BULGULAR	41
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	50
KAYNAKLAR	57
TEŞEKKÜR	64
ÖZGEÇMİŞ	65

ÖZET

Tip 1 diyabetes mellitus (DM) pankreatik beta hücrelerinin yıkımı ile giden mutlak insülin eksikliği gelişen sık görülen kronik bir hastalıktır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi polikliniğinde takip edilen tip 1 DM tanılı 40 hastanın ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genel Polikliniğine başvuran endokrinolojik ve renal hastalığı olmayan sağlıklı 40 çocuğun uygun şartlarda alınan serum örneklerinde mindin, nefrin, podokaliksin düzeyleri bakıldı.

Toplam hasta ve kontrol grubunu oluşturan 80 kişinin 43'ü (%53,7) kız, 37'si (%46,2) erkekti. Tip 1 DM'li hastaların 17'si (%42,5) kız, 23'ü (%57,5) erkekti. Kontrol grubun 26'sı (%65) kız, 14'ü (%35) erkekti. Hasta grubun ortalama yaşı 14,5 yıl iken kontrol grubunun ortalama yaşı 13,3 yıl olarak bulundu.

Hastaların 9'u (%22,5) 5 yıldan daha az süredir DM tanısı ile takip edilmekte olup hastaların 31'i (%77,5) 5 yıl üzerinde DM tanısı ile takip edilmektedir. 5 Yıl üzerinde DM tanısıyla takip edilen hastaların ortalama yaşı 14,6 yıl iken 5 yıl altında diyabet tanısıyla takipli olan hastaların ortalama yaşı 14 yıl olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunun tamamı pubertal evredeydi.

Sağlıklı ve hasta grubunun serum podokaliksin düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunun serum podokaliksin düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,014$). Her iki grup arasında serum nefrin düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda nefrin düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,016$). Her iki grup serum mindin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,053$).

Çalışmamızda renal nefrin ve podokaliksin ekspresyonunun DM'li hastalarda azaldığını ve kan nefrin, podokaliksin düzeylerinin düştüğünü saptadık. Hasta grubunun ve kontrol grubunun serum mindin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda idrar nefrin ve podokaliksin düzeyi bakılabilmiş olsaydı idrarda atılımının artmış olabileceği

gösterilebilirdi. Bu hastaların 10-20 yıl sonraki takiplerinde bakılacak olan serum ve idrar mindin, podokaliksin, nefrin düzeyleri ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, mindin, podokaliksin, nefrin, diyabetik nefropati.



SUMMARY

NEW MARKERS FOR PREVIEWING RENAL DAMAGE IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

In childhood, type 1 diabetes mellitus (DM) is a common chronic disease that develops absolute insulin deficiency leading to the destruction of pancreatic beta cells.

Forty patients with type 1 DM who were followed-up in Uludağ University Faculty of Medicine Pediatric Endocrinology Polyclinic 40 patients serum without endocrinological and renal disease who were admitted to Uludağ University Faculty of Medicine Pediatric General Polyclinic were taken in appropriate conditions. Mindin, nephrine, podocalyxin levels were measured.

Of the 80 patients who made up the total patient and control group, 43 (53.7%) were female and 37 (46.2%) were male. Of the patients with type 1 DM, 17 (42.5%) were female and 23 (57.5%) were male. Of the control group, 26 (65%) were female and 14 (35%) were male. The mean age of the patient group was 14.5 years and the mean age of the control group was 13.3 years.

Nine (22.5%) of the patients were followed-up for less than 5 years with DM and 31 (77.5%) of the patients were followed-up with a diagnosis of DM over 5 years. The mean age of the patients who were followed-up with DM for 5 years was 14.6 years, and the mean age of the patients who were followed-up with diabetes for 5 years was 14 years. The patient and control group were all in the pubertal stage.

Serum podocalyxin levels of the patient group were significantly lower when compared with control group serum levels of podocalyxin ($p = 0.014$). When the serum nephrine levels were compared between the two groups, the nephrine levels were significantly lower in the patient group ($p = 0.016$). There was no significant difference in serum mindin levels between the two groups ($p = 0.053$).

In our study, we found that renal nephrine and podocalyxin expression decreased in DM patients and blood levels of nephrine and podocalyxin were decreased. There was no significant difference between the serum levels of the patient group and the control group. In our study, if urine nephrine and podocalyxin levels could be examined, urinary excretion could be increased. In the follow-up of these patients 10-20 years later, serum and urinary bladder, podocalyxin, nephrine levels can be obtained with more meaningful results.

Keywords: Diabetes mellitus, mindin, podocalyxin, nephrine, diabetic nephropathy.



GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM) insülin hormon sekresyonunun veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu ortaya çıkan karbonhidrat, protein, yağ metabolizmasının bozukluklarına yol açan, çocukluk ve adölesan yaş grubunda pek de nadir olmayan hiperglisemi ile giden kronik bir metabolizma hastalığıdır (1).

Çocukluk çağında DM en sık görülen kronik hastalık olup pankreas beta hücrelerinin yıkımı sonucunda mutlak insülin eksikliğinin geliştiği bir durumdur. Hastalarda kötü glisemik kontrol sonucunda uzun dönemde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişebilir. Morbidite ve mortalite; retinopati, nefropati, nöropati, iskemik kalp hastalığı ve ekstremitelerde gangrenöz arter tıkanıklığı ile sonuçlanan küçük ve büyük damarları etkileyen uzun vadeli komplikasyonlardan kaynaklanır (2). DM'nin bu geç dönem komplikasyonlarının erken bulguları çocukluk döneminde başlar ve iyi bir metabolik kontrol ile bu komplikasyonların oluşması engellenebilir ya da geciktirilebilir. Bu nedenle diyabetin geç dönem komplikasyonların erken tanınması diyabet hastalarının yaşam sürelerinin uzatılması ve yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi açısından oldukça önemlidir (3).

Uzun dönem komplikasyonlardan en önemlisi morbidite ve mortaliteyi etkileyen ve son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilen nefropatidir. Nefropatinin en erken bulgusu mikroalbüminüri olarak bilinmekte ve DM'li hastalarda idrar mikroalbumin ölçümü ile renal hasarın gelişimi öngörülmektedir. Mikroalbüminüri hastaların 6-14 yıl arasındaki süreçte %60-85'inde aşikar proteinürinin gelişeceği saptanmıştır. Ayrıca hiç bir önlem alınmazsa persistan mikroalbüminürisi olan tip 1 DM'li hastaların %80'inde 10-15 yıl içerisinde nefropati gelişeceği öngörülmektedir. Nefropati gelişen hastaların %50'sinde 10 yıl içerisinde son dönem böbrek yetmezliği gelişirken %75'inde 20 yıl içerisinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (4).

Bütün bu sonuçlar nefropati, daha da önemlisi renal hasarın erken tanı ve tedavisinin önemini göstermektedir.

Mikroalbüminürinin çeşitli faktörlerden etkilenmesi nedeniyle yapılan çalışmalar, daha duyarlı bir belirteç aramaya yönlendirmiştir. İnflamasyonun ve inflamatuvar sitokinlerin nöropati, retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynadığı ortaya konmuştur (5). Mindin, nefrin ve podokaliksin gibi podosit inflamasyonunun göstergesi olan belirteçler daha önce tip 1 DM'li çocuk ve adölesanlarda bakılmayan belirteçlerdendir.

Mindin (mindin-2), F-mindin ailesinin üyesi olan ekstraselüler matriks proteindir ve bazal laminada sentezlenmektedir. Bu protein ilk olarak Zebra Balığı'nda tanımlanmıştır. Hücrede birçok görevi olan mindin aynı zamanda podosit hasarında anahtar rol oynayan integrin gibi çalışmaktadır. Hiperglisemi ile transforming growth faktör beta (TGF- β), vasküler endotelial growth faktör (VEGF) gibi sitokinler, integrinler ve ekstraselüler proteinlerin glomerüler ekspresyonunda artışa, glomerüllerde fibroze ve nefropatiye neden olduğu saptanmıştır (6). Aynı şekilde mindinin de hiperglisemik durumlarda arttığı düşünülmüştür. Yayımlanan son çalışmalarda diyabetik farelerde mindin mRNA ekspresyonunun arttığı bulunmuştur (7). Ayrıca tip 2 DM'li diyabetik nefropati gelişen hastaların serum mindin düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (7). Bu da mindinin diyabetik nefropatiyi göstermede erken bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür. Literatür incelendiğinde, erişkin yaş grubunda tip 2 DM'li hastalarda serum mindin düzeyine bakıldığı tek bir çalışma olup çocukluk çağında tip 1 DM'li olgularda yapılan herhangi bir çalışma bulunmamıştır.

Nefrin, glomerüler podosit ayakların lateral yüzeyinde bulunan transmembran proteindir. Yapılan çalışmalarda tip 1 DM'de mikroalbüminüri böbrek hasarının erken saptanmasında belirteç olarak kullanılırken glomerülopati gelişen hastaların %30'u normoalbüminürik olduğu halde bu hastalarda nefrinüri olduğu saptanmıştır. Proteinürik nefropatilerde nefrin mRNA ve protein ekspresyonunun böbreklerde karakteristik olarak arttığı saptanmıştır (7).

Podokaliksin ise glomerüler podositlerin apikal membranlarında bulunan anyonik transmembran proteindir. Aşık proteinürisi olan tip 2 DM'li olgularda idrar podokaliksin düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır (7).

Bu çalışmada tip 1 DM'li olgularda renal hasarı (podosit zedelenmesini) erken saptamada mikroalbuminüriye göre daha duyarlı olacağını düşündüğümüz serum mindin, podokaliksin ve nefrin düzeylerinin nefropati gelişimini erken saptamada uygun bir belirteç olup olmayacağı araştırılmıştır. hasta ve sağlıklı gruplarda karşılaştırıldı. Diyabetin nefropati komplikasyonunun erken saptanmasında bu belirteçlerin rolünün ortaya konması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Diyabetes mellitus (DM) insülin hormon sekresyonunun veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu ortaya çıkan karbonhidrat, protein, yağ metabolizmasının bozukluklarına yol açan, çocukluk ve adölesan yaş grubunda pek de nadir olmayan hiperglisemi ile seyreden, kronik bir metabolizma hastalığıdır.

Tip 1 DM çocukluk yaş grubunda sık görülen T hücrelerinin aracılık ettiği insülin üretiminde görev alan pankreasın beta hücrelerinin süregelen otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen insülinopeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Duyarlı bireylerde T ve B hücrelerinin aracılık ettiği immün sistemin anormal aktivasyonu sonucu gelişen bir insülinitis tablosudur (8).

1.Epidemiyoloji

Tip 1 DM, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1,4 milyon ve tüm dünyada 15 milyonun üzerinde bireyi etkileyerek tüm diyabetlilerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Avrupa Diyabet Çalışma Grubu'nun (EURODIAB) 1989-94 yılında yaptığı 44 Avrupa ve İsrail ülkesinin katıldığı çok merkezli insidans çalışmasında 15 yaş ve altında görülme insidansı 3,2/100.000 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada tip 1 DM insidansının yıllık artış hızı %3,4 olarak saptanmıştır (8). Kızlar ve erkekler neredeyse eşit oranda etkilenirler; sosyoekonomik durum ile belirgin bir korelasyon göstermez. İki yaş grubunda insidanda zirve görülür; 5-7 yaş grubu ve pubertal dönem. İlk zirveden okula başlamaya bağlı olarak enfeksiyöz ajanlara maruz kalma sorumlu tutulabilir; ikinci zirve ise gonadal steroidlerin ve artan pubertal büyüme hormonu sekresyonuna bağlı olabilir (9).

Yeşilkaya ve ark. 2013 yılında Türkiye'de yaptığı çalışmada Ocak 2011 ve Kasım 2013 yılları arasında üç yıllık bir süre içinde 18 yaşından küçük tip 1 DM tanısı mevcut 17 175 vaka saptandı. Onsekiz yaşından küçük tip 1 DM prevalansı 0,75 / 1000 olarak saptandı ve kızlarda erkeklerden daha

yüksekti (0,79 vs 0,72 / 1000; P <0.01). 2013 yılında 2465 insidental vaka saptandı. Bu oran, kızlarda (%50,6) erkeklere göre (%49,4) biraz daha yüksekti; Kız/erkek oranı 1,02 idi. İnsidans, erkekler için 10,4/100 000 ve kızlar için 11,3/100 000 idi. Yaş standardize edilmiş insidans hızı, WHO standart popülasyonuna göre 100 000'de 10,8 olmuştur. Teşhis sırasındaki ortalama hasta yaşı $10,6 \pm 4,6$ yıldır. Olguların en yüksek dağılım oranı (% 40,6) 10 ila 14 yaş arası çocuklarda saptandı(10).

Tablo-1:Tip 1 DM'nin yaş ve cinsiyete göre Türkiye'deki insidansı (2017) (10)

	Yeni vaka sayısı	100.000'de insidans hızı	%95 CI
0-18 YAŞ			
Kız	1247	11,3	10,9-11,6
Erkek	1218	10,4	10,1-10,8
Toplam	2465	10,8	10,6-11,1
0-4 YAŞ			
Kız	184	7,6	7,0-7,7
Erkek	180	7,0	6,4-7,6
Toplam	364	7,3	7,0-8,2
5-9 YAŞ			
Kız	337	11,2	10,0-11,5
Erkek	296	9,4	8,7-10,0
Toplam	633	10,3	9,8-10,7
10-14 YAŞ			
Kız	490	15,5	14,7-16,1
Erkek	510	15,3	14,6-16,1
Toplam	1000	15,4	14,7-16,3
15-18 YAŞ			
Kız	235	9,4	8,7-10,1
Erkek	232	8,8	8,1-9,5
Toplam	467	9,1	8,7-10,1
0-14 YAŞ			
Kız	1012	11,8	11,4-12,2
Erkek	986	10,9	10,5-11,3
Toplam	1998	11,3	11,0-11,6
6-18 YAŞ			
Kız	998	12,4	12,0-12,9
Erkek	973	11,5	11,1-11,9
Toplam	1,971	11,9	11,6-12,2

Diyabetes Mellitus'un sınıflandırılması

I. Tip 1 DM

Mutlak insülin eksikliğine sebep olan beta hücre harabiyeti vardır.

A- Otoimmün nedenli (Tip 1a)

B- İdiyopatik (Tip 1b): Otoimmünite bulguları yoktur, adacık hücre antikorları negatiftir, etyolojisi bilinmemektedir. Daha çok zencilerde ve pubertal yaş grubunda görülmektedir.

II. Tip 2 diyabet (NIDDM: İnsüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus).

İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti

III. İkincil diyabet:

HLA, otoimmünite ve adacık antikorlarıyla bağlantısı bulunmayan diyabet

III. Gestasyonel diyabet

IV. Neonatal diyabet

V. Diğer Spesifik tipler

Beta Hücre Fonksiyonunun Genetik Defektleri

-Hepatosit nükleer faktör 1 Homebox A (HNF-1 a) (MODY 3)

-Glukokinaz enzim eksikliği (MODY 2)

-Hepatosit nükleer faktör 4 (HNF-4 a) (MODY 1)

-İnsülin promoter faktör 1 (IPF-1) (MODY 4)

-Hepatosit nükleer faktör 1 β (HNF-1β) (MODY 5)

-Neurogenic differentiation 1 (NeuroD1) (MODY 6)

-Mitokondrial DNA

2. Genetik

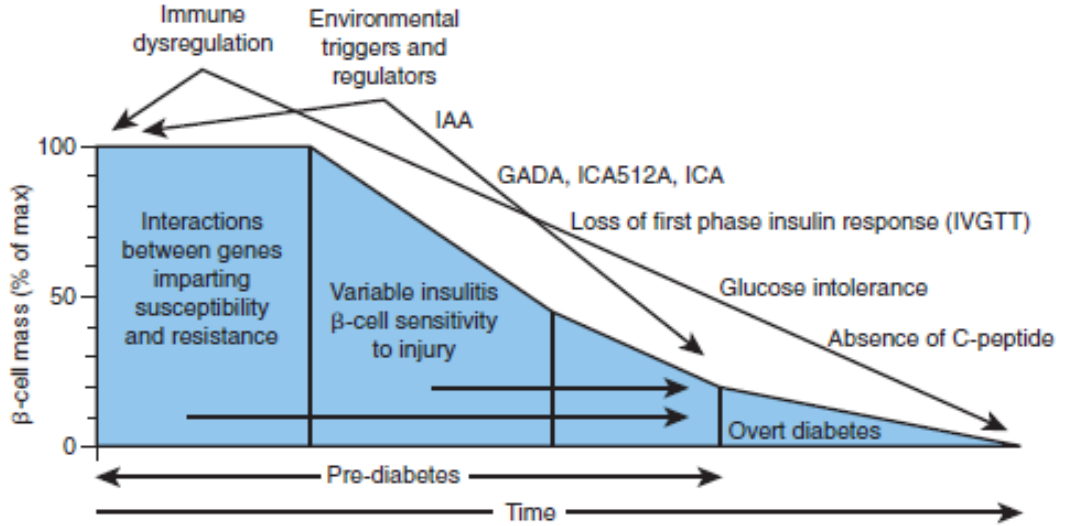
Tip 1 DM'de belirgin bir ailesel prevalans vardır. Genel popülasyonda prevalans sadece %0,4 iken kardeşlerde %6'ya yakın oranda prevalans bulunur (11). Çocukluk çağı diyabetinin bilinen otozomal bir genetik geçişi olmamasına ve multifaktöriyel genetik geçişi olduğu düşünülmesine rağmen HLA gen lokuslarının ve HLA dışı genlerin (IDDM2, IDDM12 vs.) tip 1 DM gelişimine yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir.

3. Patogenez

Tip 1 DM'de genetik olarak yatkınlık, bireyde kendi beta hücrelerine karşı otoimmün süreci başlatır. Bazı hastalarda bu otoimmün süreç beta hücrelerinin önemli bir kısmında progresif bir hasara neden olur ve sonunda insülin eksikliği gelişir. Tanı anında bazı canlı beta hücreleri hala mevcuttur ve hastalıkta kısmi remisyon için yeterli insülin üretebilirler ama zamanla neredeyse tüm beta hücreleri tahrip olur ve hasta hayatta kalmak için dışarıdan alınan insüline tamamen bağımlı hale gelir (12).

Tip 1 DM patogenezi aşağıdaki aşamaları içerir:

- 1) Otoimmünitenin başlatılması
- 2) Progresif beta hücre fonksiyon kaybı ve prelinik otoimmünite
- 3) Klinik hastalığın başlangıcı
- 4) Geçici remisyon
- 5) Hastalığın belirgin hale gelmesi
- 6) Komplikasyonların gelişimi



Şekil-1: Tip 1 diyabetes mellitus doğal seyri (IAA, insülin otoantikoru; GADA, glutamik asit dekarboksilaz antikoru; ICA, adacık hücresi antikoru; IVGTT, intravenöz glükoz tolerans testi)(11)

Tip 1 DM'de görülen bu otoimmün yanıtı ve insülinitis tablosunu neyin tetiklediği tam olarak bilinmemekle beraber nedenler genetik, otoimmünite ve çevresel etmenler olmak üzere üç ana gruba ayrılır.

4. Otoimmünite

Otoimmün süreç ile birlikte pankreasın adacık hücrelerinde süregelen ve yavaş progresyonlu yıkım ile birlikte insülin sekresyonu azalmaktadır. Otoimmün kaynaklı tip 1 DM'de insülin sekresyonudaki azalma iki mekanizma ile olmaktadır. Bunlardan birincisi pankreasın beta hücrelerinin haraplanması iken diğer mekanizma ise ortamdaki sitokinlerin pankreasın beta hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltmaları ile olmaktadır. Tip 1 DM komplikasyonu nedeni ile kaybedilen hastaların yapılan otopsilerinde ve hayvan çalışmalarında pankreasın beta hücrelerinde insülinitis bulgusunu destekleyen lenfositik infiltrasyon bulguları saptanmıştır (13).

5. Çevresel Faktörler

Monozigotik ikizlerde %50'ye yakın oranda tip 1 DM için diskordans olması, aynı etnik grup içerisinde kentsel ve kırsal alanlarda varyasyon meydana gelmesi, göç ile insidansın değişmesi, son birkaç yıl içinde tüm popülasyonlarda insidansın artış meydana gelmesi ve mevsimsel değişkenlik, çevresel faktörlerin de tip 1 DM gelişiminde önemli bir rol oynadığını kanıtlamaktadır (14).

6. Tip 1 DM'nin komplikasyonları

Çocukluk çağında tip 1 DM'nin komplikasyonları iyi bir izlem ve glisemik kontrol ile önlenemeyen metabolik bozukluklardır. Bu komplikasyonlar gelişme zamanına göre akut, subakut ve kronik olmak üzere üçe ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar, genellikle diyabetin başlangıcından 10-20 yıl sonra ortaya çıkar. Kronik komplikasyonlar; anjiyopati nedeniyle gelişir.

1) Subakut Komplikasyonlar

- Lipodistrofi
- Büyüme geriliği

- Hiperlipidemi
- Pubertal ve menstrüel bozukluk
- Osteopeni, kısıtlı eklem hareketi
- Emosyonel bozukluk
- 2) Akut Komplikasyonlar
 - Diyabetik ketoasidoz
 - Beyin ödemi
 - Hipoglisemi
 - İnsülin alerjisi
 - Enfeksiyonlara eğilim
 - Serebral tromboz
- 3) Kronik komplikasyonlar
 - a) Mikrovasküler komplikasyonlar
 - Retinopati
 - Nöropati
 - Nefropati
 - b) Makrovasküler komplikasyonlar
 - Kardiyopati
 - Santral sinir sistemi etkileri

6.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları

6.1.1. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA), DM'nin akut metabolik bir komplikasyonu olup DM'li çocukların hastaneye yatışının ve çocukluk çağındaki DM'ye bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Tip 1 DM'li hastaların %15-67'sinde ilk tanı sırasında DKA mevcuttur. Önceden tanı konmuş hastalarda hastaneye yatışı gerektiren DKA ataklarının oranı yılda hasta başına ~%1-10'dur (15). DKA'lı olguların %0,3-2'sinde beyin ödemi tablosu gelişir. DKA çocukluk çağı DM ölümlerinin üçte ikisinden sorumludur ve bu ölümlerin çoğunun (%57-87) nedeni beyin ödemidir (16).

DKA, insülin karşıtı düzenleyici hormonların aşırı üretiminin eşlik ettiği (glukagon, epinefrin, norepinefrin, kortizol, büyüme hormonu) tam veya kısmi insülin eksikliği sonucu gelişir. Bunun sonucunda glikoneojenezis/ glikojenolizisde hızlanma, periferik glukoz kullanımının azalması, artmış lipolizis, artmış hepatik ketogenezis meydana gelir. DKA'da hipergliseminin temelini periferik glukoz kullanımının azalması ve artmış hepatik glukoz üretimi oluşturmaktadır (17). Renal glukoz eşiğinin aşılması (>180 mg/dl, glukozüri) ve buna eşlik eden osmotik diürez sonucu dehidratasyon ve elektrolit kayıpları gelişir (17,18). DKA'da düşük insülin düzeyleri, hormon duyarlı lipazı aktive ederek, yağ dokusunda depolanmış olan trigliseridlerin parçalanmasına ve esterifiye olmayan serbest yağ asitlerinin dolaşımda artmasına neden olmaktadır. Vücutta keton üretiminin temel yeri karaciğer mitokondrisidir ve dolaşımda artan serbest yağ asitleri karaciğer hücreleri tarafından alınarak keton cisimciklerine (asetoasetat, beta hidroksibütirat ve aseton) dönüşmektedir (18,19). Bunlar sonucunda hastada dehidratasyon, metabolik asidoza bağlı kussmaul solunumu, keton kokusu, uyku hali, kusma ve koma belirtileri ortaya çıkar.

DKA'nın tanısı aşağıdaki bulgular varlığında konabilir:

- Hiperglisemi: Kan şekeri >200 mg/dl'dir.
- Metabolik asidoz (venöz kan pH < 7,3 veya HCO₃ < 15 mmol/L)
- Belirgin ketozis, ketonemi: Kan beta hidroksibütirat (BOHB)

düzeyi ≥ 3 mmol/L, ketonüri: İdrar ketonu $\geq +2$

6.1.2. Beyin Ödemi

Beyin ödemi diyabetik ketoasidoz tedavisi sırasında görülen en ölümcül komplikasyondur. DKA epizodu esnasında görülme insidansı %0,5-3 olarak bildirilmektedir (20,21). DKA'da beyin ödemeine bağlı mortalite oranı %20-90 ve nörojik sekel gelişme oranı da %10-25 olarak bildirilmektedir (22).

DKA vakalarının çoğunda iyileşme döneminde hafif beyin ödemi görülmekle birlikte bazen tedavi başlangıcından 12-24 saat sonra ölümcül gidişli beyin ödemi gelişebilmektedir (23). Serebral ödemin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber yapılan çalışmalarda esas sorunun DKA'nın ağırlığına bağlı serebral iskemi olduğu ve tedavi sırasındaki bazı

faktörlerin (insülin, HCO₃ tedavisi, hızlı veya hipotonik sıvı gibi) bu süreci hızlandırabileceği saptanmıştır (24). Fazla uygulanan insülin bolusunun (0,1 U/kg/saat), ilk 6 saate hızlı hidrasyona bağlı efektif serum ozmolaritesindeki hızlı düşme ve solüt yükü fazla sıvı verilmesiyle beyin ödemi için önemli risk faktörü olduğu saptanmıştır (25). Serbest yağ asitlerinin ve keton ürünlerinin beyin hücrelerine pasif diffüzyon ile geçişi bilinmektedir. Bu pasif diffüzyon sürecinde artan hücre içi H⁺ iyonunun H⁺ /Na pompası ile hücre dışına pompalandığı ve bu süreç esnasında hücre içinde Na birikiminin geliştiği bildirilmektedir. Hücre içi artan sodyumun hidrasyon esnasında ozmotik etkiye neden olarak beyin ödeminin gelişmesine katkı sağladığı öne sürülmektedir (26,27).

Hastalarda klinik bulgu olarak baş ağrısı, kalp hızında beklenmeyen düşüşler, tekrarlayan kusma atakları, huzursuzluk, uykuya eğilimde artma, inkontinans, kraniyal sinir felci, asimetric pupil, hipertansiyon, O₂ satürasyonunda düşme görülebilir. Tedavide hızlı ve etkili şekilde müdahale edilmeli, DKA'nın hiperosmolar, hiponatremik dehidratasyon olduğu göz önünde bulundurularak kan şekerinin hızlı düşürülmesi ve hipertonic sıvı verilmesinden kaçınılarak sıvı açığının uzun sürede replase edilmesine dikkat edilmelidir.

6.1.3. Hipoglisemi

Hipoglisemi insülin tedavisi alan tip 1 diyabetli hastalarda en sık görülen akut komplikasyondur. Hipoglisemi varlığında adrenerjik (titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı) ve glukopenik belirtiler (baş ağrısı, konsantre olamama, halsizlik, konfüzyon) ve bulgular ortaya çıkar. Hipogliseminin başlıca nedenleri arasında aşırı doz alımı (yanlışlıkla ya da kasıtlı olarak) yemek-egzersiz zamanlamasında uyumsuzluk, insülin biyoyararlılığında artış (injeksiyonun ardından egzersize bağlı absorpsiyon artışı), anti-insülin antikoları, kronik renal yetersizlik, insülin duyarlılığının artması (kontraregülatuar hormon yetersizliği), kilo kaybı, fizik aktivite artışı, postpartum dönem, menstrüasyon, yetersiz beslenme (geç/az öğün, anoreksiya nervosa, gastroparezi, laktasyon veya egzersiz sırasında eksik beslenme), alkol ve ilaç kullanımları (insülin sekresyonunu arttıran oral

antidiyabetik tedavisine (OAD) başlanması ve/veya insülin direncini azaltan OAD'lerin tedaviye eklenmesi, OAD olmayan, ancak sulfonilüre etkisini veya insülin salınımını artıran ilaç kullanımı) sayılabilir.

6.1.4. Enfeksiyona Eğilim

Diyabetli hastalar çeşitli nedenlerle enfeksiyonlara daha yatkındırlar. Özellikle kronik hiperglisemi DM'li hastaların immün sistemini baskılayarak hastaların immünsüpresif olmalarına neden olur. Diyabet hastalarında özellikle ciddi seyreden önemli enfeksiyonlar rinoserebral mukormikoz, malign eksternal otit, amfizematöz kolesistit, nekrotizan fasiit ve yara enfeksiyonunu içeren selülit, idrar yolu enfeksiyonları ve pnömonidir (28).

6.1.5. Serebral Tromboz

Diyabetik ketoasidozda gelişen dehidratasyon ve asidoz derecesine bağlı olarak perfüzyon bozulur. Buna bağlı olarak meydana gelen hemokonsantrasyon ve koagülasyon bozuklukları tromboz ve hemorajik infarkt oluşmasına yatkınlığı artırır.

6.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları

DM'nin uzun dönem izleminde kötü metabolik kontrole bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. DM'nin uzun dönem komplikasyonları retinopati, nefropati, nöropati olmak üzere mikrovasküler komplikasyonlardan; koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalıklarda hızlanma gibi makrovasküler komplikasyonlardan oluşmaktadır. DM'li hastaların morbidite ve mortalitesini belirleyen bu komplikasyonların gelişimi adölesan hatta çocukluk dönemindeki metabolik kontrollerine dayanmaktadır. Yapılan çalışmalarla kronik komplikasyonlarının gelişiminin dengede kan şekeri ve iyi bir insülin tedavisi ile önlenildiği ortaya konulmuştur.

Diyabetin kronik komplikasyonları artmış glukolizasyon son ürünleri (AGEs) poliol yolun artmış aktivasyonu hemodinamik bozukluklar gibi değişik patogenetik süreçler sonucu ortaya çıkmıştır.

a) Artmış glikolizasyon son ürünleri (AGEs)

AGE'ler, proteinler, lipoproteinler ve/veya nükleik asitlerde bulunan azotlu grupların, indirgeyici şekerlerin karbonil grupları ile non-enzimatik glikasyonu sonucu oluşan heterojen bileşiklerdir. Glikolize hemoglobininin (HbA1c) 1968 yılında DM'li hastalarda keşfi ile AGE'ler araştırılmaya başlanmıştır (29).

DM'de artmış olan oksidatif strese bağlı olarak şeker veya lipidlerin oksidasyonu sonucunda, ara ürün olarak reaktivitesi yüksek 3-deoksiglukozon, glyoxal ve metilglyoxal gibi düşük molekül ağırlıklı dikarbonil bileşiklerinin oluşumudur. Dikarbonil bileşikler genel olarak glikoliz ara ürünlerinden, glikasyona uğramış proteinlerin degradasyonundan ve lipidlerin peroksidasyonundan oluşabilmektedir. Bu yollara ilave olarak metilglyoxal, keton cisimlerinin metabolizması ve treonin katabolizması yollarıyla da az miktarda oluşabilmektedir. Dikarbonil bileşikler yüksek kimyasal aktiviteye sahiptir ve çok küçük konsantrasyonlarda bile direkt olarak proteinlerin terminal aminoasit rezidüsüyle reaksiyona girerek AGE oluşumuna yol açabilmektedir. AGE oluşumunda önemli diğer bir mekanizma ise poliol yolağıdır. DM'ye bağlı olarak ortaya çıkan yüksek miktarda glukozun bir kısmı önce sorbitole, sonrasında ise bir AGE ara ürünü olan 3-deoksi-glukozon'a dönüşüp AGE oluşumuna katılmaktadır.

AGE'ler temelde DM komplikasyonlarında iki şekilde rol almaktadır. Bunlardan birincisi; özellikle ekstrasellüler matriksin yapısındaki proteinler arasında çapraz bağlar oluşturarak matriks yapısını ve fonksiyonlarını bozmak, ikincisi ise; AGE'lerin birtakım hücrelerde bulunan reseptörlerine bağlanması sonucunda çeşitli sinyal yollarını aktive ederek çeşitli transkripsiyon faktörlerinin ve sitokinlerin sentezine ve salınımına yol açılmasıyla pek çok metabolik değişikliklere neden olmasıdır. Diyabetik retinopatide gözlenen en erken patolojik değişiklik perisit kaybıdır ve AGE'ler bu reseptöre sahip perisitlere toksiktir. Retinal hücrelerin AGE'ye maruziyeti potent bir mitojen olan vasküler endotelial büyüme faktörün (VEGF) gen ekspresyonunu artırır. Artan VEGF düzeyleri ise anjiogenez ve neovaskülarizasyonunu uyarır (30).

Ateroskleroz gelişiminde arter duvarındaki kollajendeki artmış AGE oluşumu damar yapısındaki rijiditeyi arttırarak ateroskleroz sürecine katkı sağlamaktadır. Damar yapısında AGE bağlanmış kollajen, LDL'yi bağlayarak plak oluşumunu hızlandırır. AGE'nin bu etkileri dışında insülin benzeri büyüme faktörü 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor, PDGF) gibi sitokinlerin salınımını artırır. Bu sitokinler monosit ve makrofajların migrasyonunu arttırmak dışında düz kas hücre proliferasyonunu da arttırarak plak oluşumunu hızlandırır. Bunlar dışında AGE'nin T lenfositler üzerindeki AGE reseptörüne bağlanması γ -interferon yapımını uyararak doku hasarına yol açmaktadır (31).

Diyabetik nefropatide hiperglisemi ve AGE artışı böbrekte podosit ve proksimal tübüler hücrelerinden transforme edici büyüme faktörü β (transforming growth factor β , TGF- β) salınımını arttırmaktadır. TGF- β ise ekstrasellüler matriks bileşenlerinden olan kollajenin sentezini uyarıp bazal membranın kalınlaşmasına yol açmaktadır. Yapısı bozulmuş olan bazal membran aynı zamanda plazma proteinlerinin de bu alanda sıkışmasına yol açarak filtrasyonun bozulmasına yol açmaktadır.

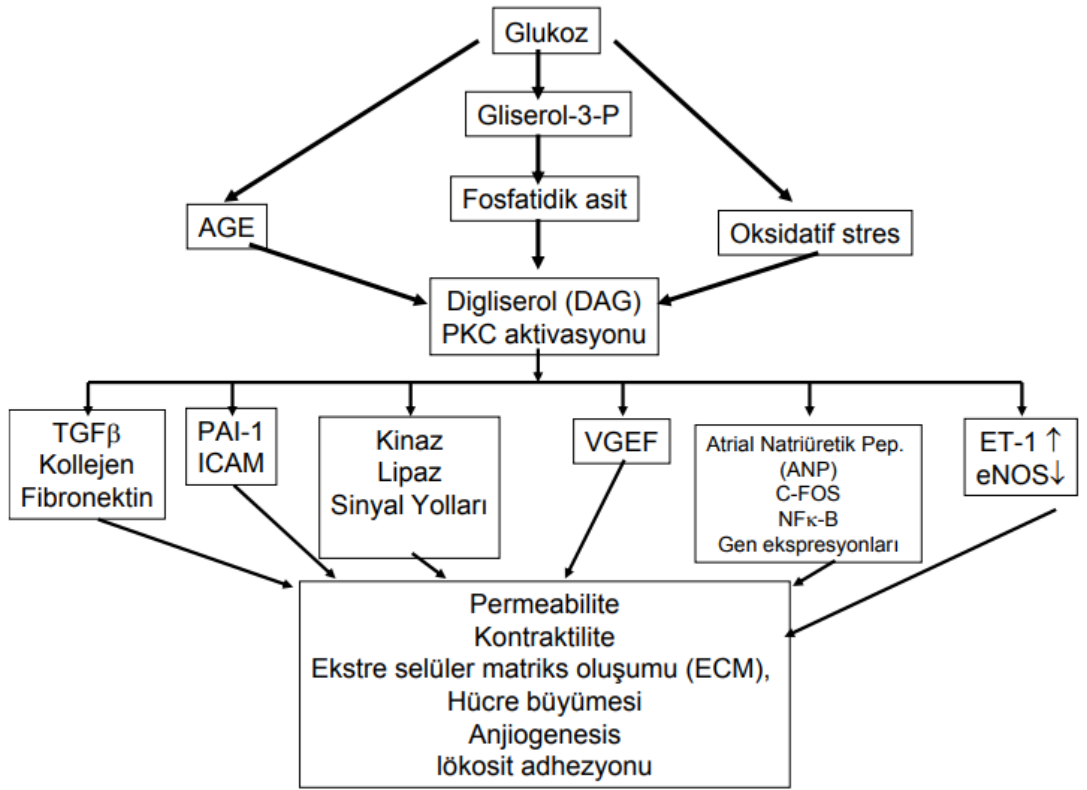
Diyabetik nöropati gelişiminde özellikle artmış miyelin glikasyonu görülmektedir. Glikasyona uğramış miyelin, makrofajlar tarafından fagositoza duyarlı hale gelir ve makrofajların salgıladığı proteazlar demiyelinizasyona yol açar. Ayrıca myelin üzerinde biriken AGE, IgG ve IgM gibi plazma proteinlerini tutarak immünolojik reaksiyonlara yol açarak zedelenmeyi arttırmaktadır (32).

b) Poliöl Yolun Aktive Oluşu

Poliöl yolu aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimlerinin rol aldığı biyokimyasal bir yoldur. Hiperglisemi durumunda aldoz redüktaz, glikozu sorbitole çevirir. Sorbitol, daha sonra sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza okside olabilir, fakat bu reaksiyon yavaş gelişen bir reaksiyondur. Bu nedenle sorbitol konsantrasyonu hücre içinde yüksek düzeylere çıkabilir (33). Sorbitol ve galaktitolün neden olduğu hücre içi artmış olan ozmolarite, oksijen taşınmasını bozarak hücrenin yaşamsal

fonksiyonlarına devam edebilmesine engel olur. Sorbitol yolunun aktivasyonu, hiperglisemik psödohipoksi denilen ve iskeminin hücrede neden olduğu fonksiyonel ve yapısal bozukluklara benzer değişikliklere neden olur. Hücre içinde artan indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP), başta serbest oksijen radikallerinin yapım artışı olmak üzere, DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarının patogeneğinde sorumlu olduğu düşünülen, birbiriyle ilişkili ve karmaşık mekanizmalı pek çok yolun aktive olmasına zemin hazırlar. Yapılan çalışmalarda, hiperglisemik durumda hücre içi sorbitol konsantrasyonu artan birçok hücrede protein kinaz C aktivitesinin arttığı ve Na-K ATPaz aktivitesinin azaldığı saptanmıştır (34). Bunun sonucu olarak da serbest oksijen radikali üretiminde artış, nitrik oksit sentezinde azalma, prostaglandin metabolizmasında bozukluk, kanın hücresel elemanlarında fonksiyonel değişiklikler gibi DM'nin mikroanjiopatik komplikasyonlarına yol açabilecek bozukluklar meydana gelmektedir.

Protein Kinaz C (PKC) enziminin vasküler fonksiyonlar üzerine düzenleyici rolü vardır. Diaçilgliserol (DAG) bir PKC aktivatörüdür ve hiperglisemi DAG sentezini artırır ve dolayısı ile artan PKC kontraktile, kan akımı, bazal membran kalınlığı gibi vasküler fonksiyonların bozulmasına neden olur.



Şekil-2: Glukoz metabolizması; AGE, DAG PKC aktivasyon yolu

b) Hemodinamik Faktörler

DM'nin ilerleyen yıllarında böbrek, göz, kas ve deri kapillerlerinde bazal membran kalınlaşması meydana gelir. Diyabetik hastalarda protein ve kollajenin glikozilasyonun, bazal membranda morfolojik ve yapısal değişikliklere neden olduğu düşünülmüştür. Eritrosit membran glikolizasyonu eritrosit fleksibilitésinin bozulmasına neden olarak kan vizikositesinde artışa neden olur. Damar endotelinin disfonksiyonuna bağlı olarak vasküler permeabilitede artış meydana gelir. Buna bağlı olarak damar dışına sızan proteinler bazal membranda birikerek bazal membranın yapı ve fonksiyonun bozulmasına neden olur. DM'li hastalarda endotel hücrelerde prostasiklin yapımı azalmış, glikozilasyona bağlı olarak von Willebrand faktör ve trombosit agregasyonu artmıştır. Bu da trombositozaya eğilimi artırarak koagülasyon bozukluğuna neden olur. Bu süreçlerin hepsi DM'de mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynar.

6.2.1. DM'nin Makrovasküler Komplikasyonları

Diyabetin en sık görülen makrovasküler komplikasyonları koroner arter hastalığı, periferik ve iskemik serebrovasküler hastalıklardır. Sigara, dislipidemi ve hipertansiyon varlığı komplikasyon sürecinin hızlanmasında ve gelişiminde önemli risk faktörleridir. Ateroskleroz makrovasküler komplikasyonlardan en sık görülen ölüm nedenidir. Çocuklarda ve adölesan dönemde nadir görülen komplikasyonlardandır.

6.2.1.1. Dislipidemi

Dislipidemi DM'li hastalarda aterosklerotik hastalıkların gelişimini kolaylaştırıcı bir faktördür. İnsülin eksikliği sonucu lipoliz ve plazma serbest yağ asitleri artar. Lipoprotein lipaz enziminin aktivitesinin azalması sonucu çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) ve şilomikronların plazmadan temizlenmesi güçleşerek biriken VLDL'ler düşük dansiteli lipoprotein yapımını (LDL) artırır. Kontrolsüz DM'li hastalarda ateroskleroza karşı koruyucu olan yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) yapımı azalmıştır.

6.2.1.2. Kardiyovasküler Hastalık

DM'li hastalarda oluşan endotel disfonksiyonunun hızlanmış aterosklerozun kardiyovasküler komplikasyonların oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. DM'de HDL azalır küçük dens LDL yapımı artar. Küçük LDL partikülleri daha kolay ve daha güçlü olarak arteriyal duvarlara penetre olabilmekte ve daha fazla oksidatif hasar kapasitesine sahip olabilmektedir. Okside LDL immün sistem tarafından da yabancı cisim olarak algılanmakta ve vasküler yapılara lökosit göçünü hızlandırmaktadır. Bunlara bağlı olarak da endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde proliferasyon tetiklenmektedir. LDL partiküllerinin glikolizasyonu ile LDL partiküllerinin ömrü uzamakta ve daha aterojenik hale gelmektedir. Dislipidemi, ateroskleroza hızlandırmakla beraber, endotelin disfonksiyonuna da neden olmaktadır. Hiperglisemi arter duvarında doğrudan da nitrik oksit salınmasını inhibe etmekte ve buna bağlı olarak da vasküler yapılarda trombosit aktivasyonu, trombogenez ve inflamasyon oluşmaktadır (35). Tüm bu etkenler sonucunda DM'li hastaların %80'ninden fazlasında tromboza bağlı ölümler gerçekleşmektedir.

6.2.2. DM'nin Mikrovasküler Komplikeasyonları

6.2.2.1. Diyabetik Retinopati

Önlenebilir ve/veya tedavi edilebilir en önemli körlük nedeni olan diyabetik retinopati (DR), DM'nin en önemli komplikeasyonlarından biridir. Genel popülasyona göre körlük riski 25 kat daha fazladır. Kronik hiperglisemi ve diyabetin süresi diyabetik retinopati oluşumu ve ilerlemede en önemli etkenlerden biridir. DM Kontrol ve Komplikeasyonları Çalışma Grubunun (DCCT) sonuçları ve deneysel çalışmalar iyi bir glikoz kontrolünün DM'nin komplikeasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. Glikolize hemoglobin (HbA1c) değerleri normalin üstünde olanlarda, normal olan olgulara göre retinopatinin 2,5 kat yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir.

Diyabetik retinopati, retina kapiller damarları, venülleri ve arteriollerinin tutulduğu özel bir anjiopatidir. Progressif olan bu retinopati tablosu her zaman aynı hızla ilerlemez, zaman zaman remisyonlar da gösterir. Retinanın bir bölgesinde düzelmeler olurken başka bölgelerde bozulmalar ortaya çıkabilir. Spontan regresyon görülse dahi bu oran % 10'u geçmez (36).

6.2.2.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, diğer periferik nöropati nedenleri arasında, diabetes mellitus seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik sinir tutulumudur (37). En sık görülen nöropati formu distal duyuşsal ve otonomik polinöropatidir. Mononöropatilerden ise en sık olan karpal tünel sendromu (KTS) görülür (38). Diyabetik nöropati çocuk ve adölesan döneminde çok nadir görülür.

İleri yaş, DM süresi, HbA1c, sigara içme ve HDL kolesterol düşüklüğü gibi faktörler diyabetik nöropati gelişimini kolaylaştırdığı yapılan çalışmalarla saptanmıştır. Diyabetik periferik nöropatilerin gelişimi için öne sürülen hipotezler (39) :

1. Kronik hiperglisemi (direkt glukoz nörotoksisitesi), metabolik bozulma

a) Poliöl yolunun hiperaktivitesi, hücre içi osmolaritenin değişimi, Na-K-ATPaz aktivitesinin azalması, aksonal transportun yavaşlaması

b) Piruvat Kinaz C (PKC) hiperaktivitesi, vazokonstriksiyon, nöronal iskemi

c) Non-enzimatik anormal glikolizasyon ve proteinlerin glikolizasyonu

d) Serbest radikal formasyonunun artması

2. Mikrovasküler disfonksiyon

• Nöronların prostaglandin sentezinin azalması

• Nöronal kan akım hızının azalması

• Endonöral iskemi

3. Nöronal büyüme faktörlerinin yetersizliği

4. Otonom aracılıklı nörotoksisite

Diyabetik nöropati sınıflandırılmasında çeşitli klasifikasyonlar kullanılmakla beraber en çok kabul görülen sınıflandırma Thomas tarafından ileri sürülen, nöropatilerin; simetrik polinöropati, fokal ve multipl fokal nöropatiler olarak ayrılmasıdır (4).

6.2.2.3. Diyabetik Nefropati

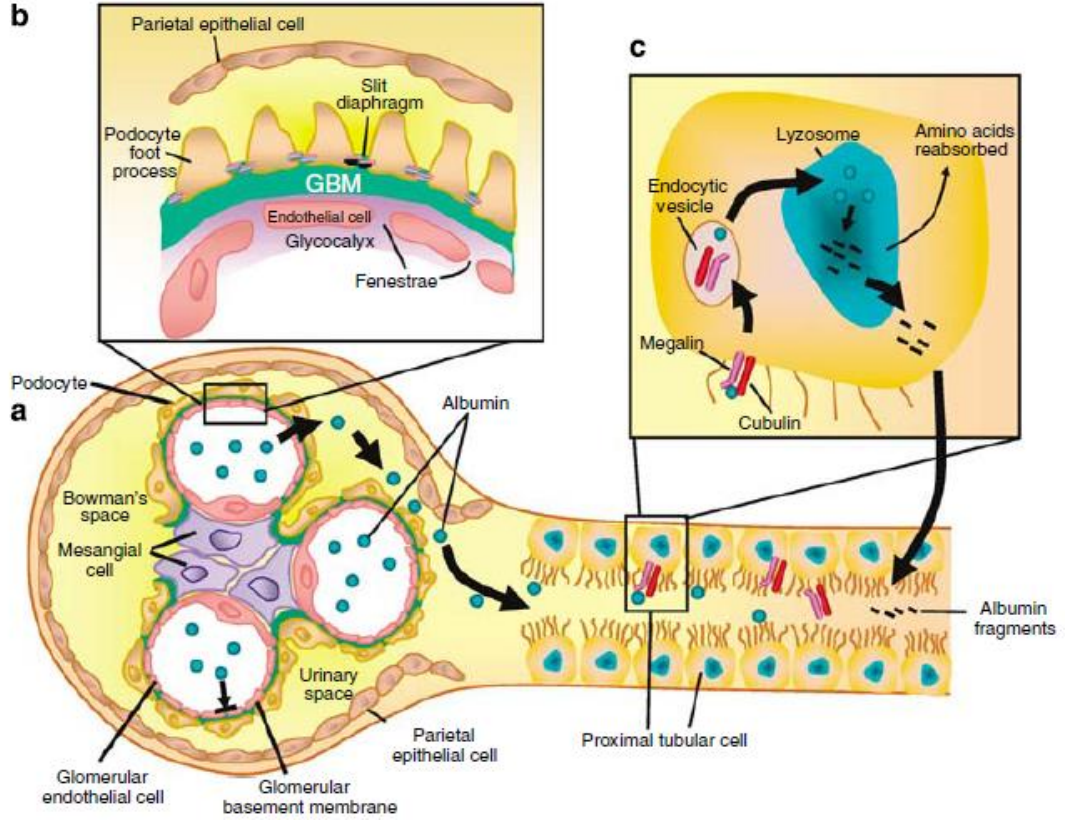
Diyabetik nefropati son yıllarda son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Tüm DM'li hastalarda diyabetik nefropati prevalansı %4-8 oranında çocukluk döneminde ortaya çıkan hastalarda diyabetik nefropati gelişme prevalansı %50'dir. Bu hastaların da %30'unu 31 yaşın altındaki hastalar oluşturmaktadır. Tip 1 DM'li olgularda DM süresi 25-40 yıl olduğunda, nefropati %30-40 oranında gözlenmektedir. Tip 1 DM'li hastalarda 11-20 yaş arasında hastalık ortaya çıkarsa diyabetik nefropati oluşumu daha sık ve hızlı meydana gelir. Nefropati gelişimi açısından en önemli prognostik faktör hastalarda mikroalbuminüri saptanmasıdır. Mikroalbuminüri insidansı yaşla birlikte artmakla beraber, 10-19 yaş arası erkeklerde %30,9, kızlarda %40,4 oranında bir veya birden fazla mikroalbuminüri epizodunun görüldüğü bildirilmektedir (40).

Diyabetik nefropati gelişiminde hemodinamik mekanizma, glikotoksisite ve anormal lipid profili ile oluşan metabolik olaylar rol oynamaktadır. Hemodinamik mekanizmaya bağlı olarak glomerüler bazal membranda, tübüler bazal membranda ve bowman kapsülünde kalınlaşma, mezankimal hücrelerde hipertrofi olur. Hipertrofik mezankimal hücreler

ekstraselüler matriks üretimini belirgin olarak arttırarak tübülointersitisyel fibrozis oluşmasına neden olur. Afferent ve efferent arteriyollerde oluşan hiyalinozisle ve glomerülere düşen mezankimal hacmin artması sonucunda, glomerüler kapiller yüzey alanında azalmayla glomerüler filtrasyon hızı (GFH) azalır. Bu değişiklikler sonucunda difüz glomerüloskleroz ve nodüler sklerotik lezyonlar görülebilir. Nodüler glomerüloskleroz diyabetik nefropatinin patogonomik bir işaretidir ve ilk olarak Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanmış olup diyabetik nefropatili hastaların %80'inde yoktur (41). GFH'de ve nefron kitlesinde azalma, kalan nefronlarda daha yüksek kapiller akıma neden olarak intraglomerüler hipertansiyon, hiperfiltrasyon ve bazal membrandaki selektif geçirgenlikteki bozulma ile ilerleyici proteinüri meydana gelir. Sistemik hipertansiyon (HT), efferent arteriyollerde vazokonstrüksiyona neden olan anjiyotensin II (ATII) düzeyinin artması, renal vazodilatasyona ve glomerüler HT'nin artmasına neden olan proteinden zengin diyet proteinürinin gelişmesini hızlandırır. Bu hastaların çoğunda primer olarak glomerüler değişiklikler sonucu proteinüri oluşsa da, uzun dönem sonuçlarına renal interstisyumdaki olaylar ile karar verilir (42).

Diyabetik nefropati patogenezinde etkili diğer bir mekanizma ise glikotoksisite nedeniyle polioll yolunda aldoz redüktaz yönünde artma meydana gelmesiyle gerçekleşir. Hiperglisemiye bağlı olarak sinir, glomerül, lens ve retina gibi insüline bağlı olmayan dokularda hücre içi glikoz seviyesi artar. Polioll yolunun en önemli enzimi olan aldoz redüktaz enzimi glikozu sorbitole dönüştürürken, diğer bir enzim olan sorbitol dehidrogenaz, sorbitölü fruktoza çevirir. Hücre zarını geçemeyen sorbitol hücre içinde birikerek ozmotik etkilerle piridin nükleotidlerinin redoks durumunu değiştirerek (NADH/NAD⁺ oranında ve protein kinaz C'de artış) hücre içi miyoinositol seviyelerini azaltır. Bu durum doku hasarına neden olur. Yapılan birçok hayvan çalışmasında; miyoinositol seviyesinin azalması sonucu Na⁺/K⁺ ATP'nin inhibisyonu ve intraselüler Na⁺ artışına ikincil sinir iletim hızının yavaşladığı görülmüştür. Glikoz, proteinlerin amino gruplarına nonenzimatik olarak bağlanarak "schiffbase" ürünleri ve artmış glikolizasyon son ürünlerini (AGEs) oluşturur. Hiperglisemiye uzun süreli maruz kalma kollajen,

intraselüler proteinler ve nükleik asitler gibi stabil makromoleküllerde kümülatif ve giderek artan tarzda irreversible değişikliklere neden olur.



Şekil-3: a) Normal glomerül ve proksimal tübül. Albümin glomerül kapilleri içinde kalır ve bowman kapsülüne geçmez b) Glomerüler filtrasyon bariyeri. Bu bariyer, en içteki glomerüler endotel hücreleri, GBM ve en dıştaki podositler; ve kılcallardan oluşur. c) Proksimal tübül. Fizyolojik olarak glomerül seviyesinde idrar boşluğuna filtrelenen albümin, megalin / kübülün tarafından alınır (43).

Klinik Tanı

Diyabetik nefropatide erken tanı mikroalbuminüri ile konur. Mikroalbuminüri 24 saatlik idrarda ≥ 30 mg/gün (≥ 20 μ g/dakika) olarak tanımlanır. Herhangi bir girişim yapılmazsa tip 1 DM'li hastaların %80'inde mikroalbuminüri, her yıl %10-20 artarak devam eder. On ile onbeş yıl sonra

aşık nefropati (≥ 300 mg/gün veya ≥ 200 μ g/dakika) oluşur. Bu sürede hipertansiyon da gelişir. Bir kez aşık nefropati oluştuğunda herhangi bir girişim yapılmazsa GFH 2-20 mL/dakika/yıl azalır. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ise, tip 1 DM'li bireylerin %50'sinde 10 yıl içinde, >%75'inde 20 yıl içinde gelişir. DM ve SDBY olan hastalar yüksek mortaliteye sahiptir.

Mikroalbuminüri gelişimini engellemede iyi bir glisemik kontrol çok önemlidir. Retrospektif bir çalışmada, mikroalbuminüri ve retinopati için eşik HbA1c değeri %8 olarak gösterilmiştir (43).

DM'li hastalarda nefropati derecesini saptamak için Mogensen ve arkadaşlarının kullandığı evrelendirme kullanılmaktadır.

Evre 1 Glomerüler Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi

DM tanısı konulduğu evre renal hipertrofi ve hiperfiltrasyonun mevcut olduğu evredir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) %20-40 oranında artmıştır. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişim olmadığı ortaya konulmuştur. Metabolik kontrolün sağlanmasıyla bulgulara gerileme sağlanabilir.

Evre 2 Sessiz Dönem

Klinik bulgunun olmadığı sessiz seyreden dönemdir. Bu sessiz dönem 10-15 yıl kadar sürebilir. Başlangıçta glomerüler filtrasyon hızı hala yüksektir ve hiperfiltrasyon devam eder, ancak bunlar yavaşça azalarak normale döner. Kan basıncı ve idrar albumin atılımı normal sınırlarda seyreder. Bu evrede renal biopsi yapıldığında bazal membranda kalınlaşma, mezangial matrikste bir miktar artış dikkati çekebilmektedir (tanıdan 2-4 yıl sonra). Bu evrede iyi bir metabolik kontrol ile GFH azalır.

Evre 3 Mikroalbuminüri Gelişimi

Mikroalbuminüri evresidir. DM'nin gelişiminden 6-15 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. GFR halen yüksek devam edebildiği gibi normale de inmiş olabilir. Üriner albumin atılımı 30-300 mg/24 saat olmaktadır. Önceleri aralıklı olan albuminüri daha sonraları devamlı hale gelir GFH yüksek veya normal olabilmekle birlikte GFH'da daha az sıklıkta düşme gözlenir. Bu devre 1-20

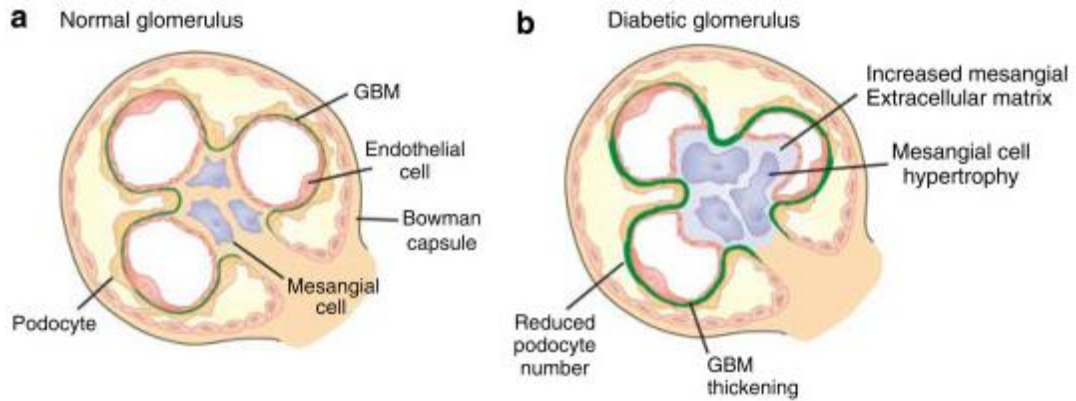
yıl sürebilir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması ve antihipertansif tedavilerle nefropatiye gidiş geciktirilebilir (44).

Evre 4 Aşık Nefropati Dönemi

DM tanısı konulmasından itibaren ortalama 17 yılda aşık nefropati ortaya çıkar. Çoğunlukla hipertansiyon mevcuttur. Klasik olarak inatçı proteinüri (>0,5 gr/gün) mevcuttur, proteinüri yılda %15-40 artar, GFH ayda ortalama 1ml/dk azalır. GFH'deki azalma kan basıncı yüksekliği ile korelidir. Antihipertansif tedavi ile GFH'deki azalma hızı %60 azaltılabilir. Histolojik olarak glomerüllerde skleroz görülür (44).

Evre 5 Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Persistan proteinüri geliştikten sonra yeterli koruyucu tedaviler ve önlemler alınmazsa ortalama 7 yılda son dönem böbrek yetmezliğine gidiş olmaktadır. Ağır hipertansiyon, üre, kreatininin yüksekliği görülür. Üremi ile birlikte sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar. Tedavide hemodiyaliz ihtiyacı görülür. Özellikle GFH 20 ml/dk altına düştüğünde transplantasyon planlanabilir (45).



Şekil-4: a) Normal glomerül ve ekstrakapiller glomerül b) Diyabetik glomerül glomerüler bazal membranda kalınlaşma, mezanjial genişleme (43).

Tablo-2: Üriner albümin atılımı

Üriner Albumin Atılımı	24 saat (mg/gün)
Normoalbuminüri	>30
Mikroalbuminüri	30-300
Aşıkâr nefropati	>300

Mikroalbüminüri

Mikroalbüminürili hastaların 6-14 yıl arasındaki süreçte %60-85'inde aşıkâr proteinürinin gelişeceğini öngörülmektedir. Ayrıca hiç bir önlem alınmazsa persistan mikroalbüminürisi olan tip 1 DM'li hastaların %80'ninde 10-15 yıl içerisinde nefropati gelişeceği öngörülmektedir (4). Nefropati gelişen hastaların %50'sinde 10 yıl içerisinde son dönem böbrek yetmezliği gelişirken %75'inde 20 yıl içerisinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir. Bütün bu sonuçlar nefropatinin erken tanı ve tedavisinin önemini göstermektedir. Mikroalbuminüri hiperglisemi, egzersiz ve ateşli hastalıklardan etkilendiği için 3-6 aylık süreçte 3 örneğin en az ikisinde pozitifliği gösterilmelidir. Mikroalbüminüri yıllık olarak bakılmalıdır ve tip 1 DM tanısı konulduktan 5 yıl sonra mikroalbüminüri bakılması öngörülmektedir. Pubertenin başlangıcında olan hastalarda ya da metabolik kontrolü kötü olan hastalarda daha erken bakılmalıdır (46).

Mikroalbüminüri, spot idrarda (sabah ilk idrar) albumin/kreatininin ölçümü, yirmidört saatlik idrarda (altın standart), gece boyunca toplanan idrarda olmak üzere üç şekilde ölçülür. Albumin ve kreatininin ekskresyonundaki günlük değişiklikler nedeniyle spot idrarda albümin/kreatinin ölçümü güvenilir bir ölçüm değildir. Yirmidört saatlik idrar toplama yöntemi güvenilirlik açısından en çok kabul gören yöntemdir. Üriner albümin atılım hızındaki (AAH) günlük değişikliklerden ötürü üç farklı zamanda idrar toplanmalı ve ölçümler değerlendirilmelidir. Üriner AAH 20-200 gr/dk ise mikroalbüminüri pozitif olarak kabul edilir. Üç örnekten birisinde üriner AAH'nin 7,2-20 gr/dk arasında ise sınırdâ (borderline) mikroalbüminüri, üç farklı zamanda toplanan gece boyu idrar örneğinden sadece birisinde 20-200 gr/dk üriner AAH saptanırsa buna intermittant mikroalbüminüri denir. Üç

farklı zamanda toplanan gece boyu idrar örneğinden ikisinde 20 gr/dk üzerinde üriner AAH saptanırsa persistan mikroalbuminüri olarak kabul edilir ve bu durum adölesanlarda %10'dan az görülür ve insipient nefropati olarak tanımlanır (17,18).

6.3. Diyabetik nefropatide renal hasarı gösteren belirteçler

DM'nin tedavisinde asıl amaç erken tanı ve düzenli metabolik kontrol ile kronik komplikasyonların önlenmesidir. Komplikasyonların engellenmesi açısından komplikasyonların erken tanı ve tedavisi için çeşitli belirteçlere bakılmasına ihtiyaç duyulmuştur.

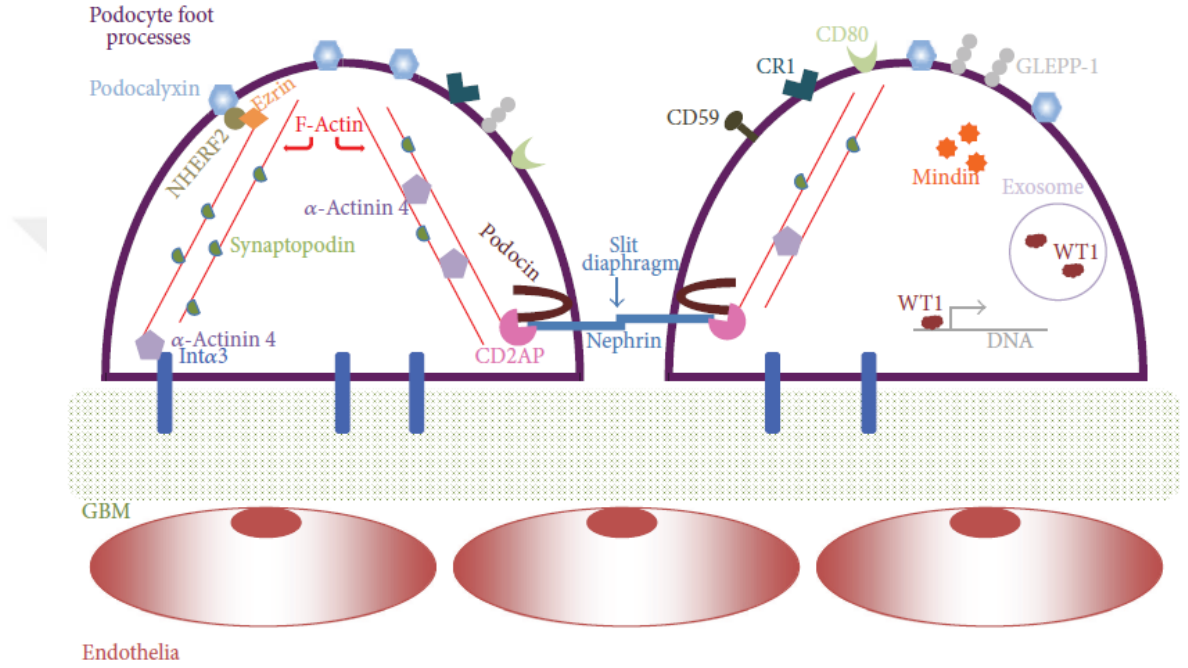
Diyabetik nefropati DM'nin hastalığın mortalite ve morbitidesini etkileyen kronik komplikasyonlarından biridir. Bu yüzden diyabetik nefropati geliştirme riski yüksek olan bireylerin belirlenebilmesi için, yeni erken tanı ve tarama yöntemleri araştırılmaktadır. Mikroalbuminürinin erken tanıda kısıtlı olması ve çeşitli faktörlerden etkilenmesi araştırmacıları daha duyarlı belirteç(ler) aramaya yönlendirmiştir. İnflamasyonun ve inflamatuvar sitokinlerin nöropati, retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynadığı saptanmıştır (5). Amaç, bugün kullandığımız belirteç olan albuminüriden daha erken diyabetik nefropati gelişmeden renal hasarı gösterebilecek bir belirtecin bulunmasıdır.

Albuminüri günümüzde diyabetik nefropati gelişiminin saptanması için kullanılan tek belirteçtir. Mikroalbuminüri günümüzde diyabetik nefropati gelişimi açısından kullanılan en uygun ortak belirteç olmasına rağmen hastalığı öngörmede eksiklikleri vardır. Mikroalbuminüri saptanan her hastada nefropati gelişmemektedir. Makroalbuminüri saptanan hastada nefropati gelişmekle beraber hasta son dönem böbrek yetmezliğine girer ve geri dönüşüm mümkün değildir.

Apikal yüzey, bowman aralığı ve podosit hücre membranında bulunan podokaliksin ve podoplanin gibi anyonik yüzey proteinlerine bakmaktadır, anyonik moleküllerin kısmen glomerüler filtrasyon aralığından geçişinden sorumludur (47).

Ayaksı çıkıntılarının lateral yüzeyleri, podosit için yapısal ve sinyal molekül rolü oynayan transmembran proteinlerinden biri olan nefrin proteini gibi birçok proteinden oluşan yarı diyaframdan oluşur.

Podositin yapısı podokaliksin ve nefrin gibi yüzey proteinleriyle sayısız etkileşimi olan aktin hücre iskeletine dayanmaktadır.



Şekil-5:Podosit glomerüler bazal membranda yerleşmiştir ve alfa 3 integrinler ile bazal mambrana tutunmuştur. Yarı diyafram bitişik ayaksı çıkıntılar ile etkileşime giren ve fermuar-benzeri bir yapı oluşturan nefrinden oluşmuştur. Aktin iskelet, ayaksı çıkıntılarının apikal, lateral ve bazal yüzeylerini, membran proteinlerini (podokaliksin, nefrin ,alfa 3 integrin, vb) aktin ile etkileşen adaptör proteinler üzerinden (CD2AP, alfa-aktinin 4 ,vb) biraraya getirir. Willms tümör protein 1 (WT1) exozomlar içinde lokalize olan transkripsiyon faktördür. Mindin glomerül içinde lokalizedir(7).

Podosit hasarı için spesifik olan idrar belirteçleri; proteinler (podokaliksin, nefrin, podosin, CR1, CD80, sinaptopodin, GLEPP-1, mindin, alfa 3 integrin, CD59 ve Wilms tümör protein 1-WT1), podosit spesifik mRNA

(nefrin, podosin, sinaptopodin, podokaliksin, CD2AP, ACTN4, PTPRO, WT1, CD80)'dır (7).

Mindin, nefrin ve podokaliksin gibi podosit inflamasyonunun göstergesi olan belirteçler daha önce tip 1 DM'li çocuk ve adölesanlarda çalışılmayan belirteçlerdir.

MİNDİN (SPONDİN-2)

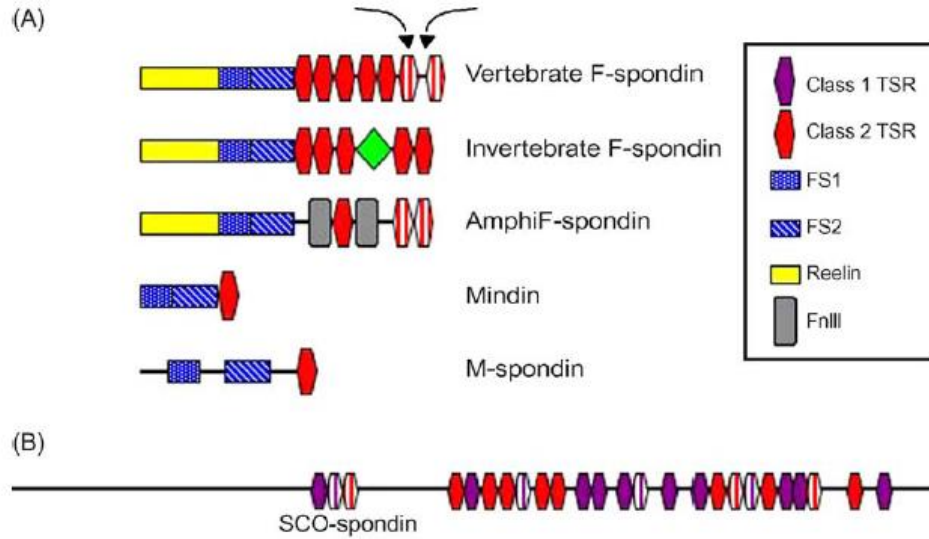
Mindin (mindin-2), memeli F-mindin, (zebra balığı) mindin 1 ve mindin 2, (Drosophila) M-mindinden oluşan F-mindin ailesinin üyesi olan ekstraselüler bir matriks proteindir. M-mindin ve F-mindin proteinleri Trombomindin tip 1 (TSR) protein ailesinin subgrupudurlar. Dalak ve lenf nodlarından sentezlenmektedir. Mindin mRNA'sı beyin, dalak, karaciğer, plasenta, akciğer, kalp, böbrekler, kas, timus ve santral sinir sisteminde bulunur. Mindinin hipokampal nöron gelişimi için esansiyel olduğu düşünülmektedir. Bu protein ilk olarak Zebra Balığı'nda tanımlanmıştır ve bazal laminada tespit edilmiştir. Mindin 8q23.1 kromozomal bölgede kodlanmıştır (6).

Mindin proteini, C-terminal kısmında trombomindin tip 1 (TSR) içerir. F-mindin proteinlerinin TSR tekrarları, TSR klas 2'nin ilk antiparallel iplikçiginde ekstra sistein ve ikinci antiparallel iplikçikte sistein yokluğu olarak tanımlanır. Tan ve arkadaşlarına göre sisteinin pozisyonu ile ilgili değişiklik klas 1 ve klas 2 TSR arasındaki ayrım, TSR'nin yapısındaki disülfid bağındaki major değişikliklerle sonuçlanır. F-mindinin, TSRs'nin üç boyutlu yapısı ve Trombomindin-1'in kristal yapısının aynı olduğu düşünülmektedir. TSR olmayan F-mindin yapısındaki element serin proteaz plazmin tarafından proteoliz için hedeftir (48). F-mindin ve M-mindin rekombinant proteinleri ekstraselüler matriks proteinlerine bağlı hücre zarında eksprese edilmektedir.

FS1 (F-mindin 1 alanı) ve FS2 (F-mindin 2 alanı) alanları mindinin N-terminal kısmında bulunur. FS alanları, inflamatuvar hücre alımı ve T-hücresi tanınması için gerekli olan integrin bağlanmasına aracılık eder. TSR alanı, patojene bağlı moleküler kalıpları tanır ve doğal immün yanıtları başlatır. Mindin TSR içeren proteinler endojen anjiyojenez inhibitörleridir. Mindinin

fonksiyonel rolleri bulaşıcı hastalıklar, kanser ve diyabetik nefropati gelişiminde gösterilmiştir.

Yakın zamanda mindinle ilgili fare ve ratlarda yapılan çalışmalarda fare mindin'nin 330 aminoasitten meydana geldiği ve 36kDa olduğu saptandı. Ratlarda salgılanan mindinin in vitro hippokampal embriyonik nöronların yapışmasını ve büyümesini teşvik ettiği ortaya kondu (49,50). Mindin, F-mindin ailesinin tüm üyeleri aynı ortak üç yapıdan oluşmaktadır. N-ucunda F-mindin 1 ve 2 F-mindin ailesinin kendine özgü elemanlarıdır. C-ucunda bulunan TSR diye bilinen üçüncü eleman trombomindinler, semafore 5 ailesi ve ADAM (disintegrin ve metalloproteinaz) proteinlerinin de bulunduğu geniş bir protein ailesinin içinde bulunur (51). İnsan mindininin kristal F-mindin yapısı integrin bağlanmasına aracılık eden bir yapı olarak gösterilmiştir (52). Ayrıca mindin mikrobiyolojik patojenler için tanıyıcı molekül, inflamatuvar hücreler ve T hücre hazırlanması için integrin ligand gibi fonksiyon görmektedir (53, 54, 55) .



Şekil-6: A) F-mindin ve Mindin protein ailesi. Omurgalı F-mindin proteinler içerir: reelin, FS1 / FS2 ve altı TSR alanı. B) Diğer sınıf 2 TSR proteinleri. SCO-mindin proteini içerir. Sınıf 1 veya sınıf 2'den birden fazla TSR, HB-GAM ve Mindin, TSR ailesinin daha farklı üyeleridir (48).

Mindin, immün sistemin cevabı için esansiyel bir faktör olarak düşünülmektedir. He ve arkadaşları lipopolisakkarit (LPS) ile tedavi edilmiş mindin eksikliği olan farelerde sitokin konsantrasyonunu değerlendirmek için serum TNF ve IL-6 konsantrasyonlarını ölçtükleri bir çalışma yaptılar (56). LPS ile tedavi edilmiş kontrol grubu farelerde bu sitokinlerin serum konsantrasyonlarının arttığı saptandı. Buna karşılık LPS 'ye maruz kaldıktan sonra mindin eksikliği olan farelerde bu sitokin konsantrasyonlarının az miktarda artması mindinin endotoksinin tetiklediği septik şokta inflamatuvar sitokinlerin in vivo üretimi için esansiyel olduğunu gösterir. Mindin ayrıca bakterilerin makrofajlar tarafından fagositozu için opsonin olarak da görev yapar. Mindin eksikliği olan farelerdeki makrofajlar ve mast hücreleri, geniş bir mikrobiyal uyarıcı durumunda görevini tam olarak yerine getiremez. Mindin bakterilerin karbonhidrat kısımları vasıtasıyla doğrudan LPS ve lipoteikoik aside bağlanır.

Mindin eksikliği olan fareler influenza virusunun defektif olarak temizlenmesini gösterirken, mindin eksikliği olan makrofajlarda influenza enfeksiyonunda bozulmuş aktivasyon gösterirler (57). Guleng ve arkadaşları dextran sulfat sodyumun tetiklediği akut intestinal inflamasyonda mindinin mRNA ekspresyonunun CpG-ODN (TLR-9 ligand) in vitro stimülasyonu ile arttığını göstermiştir. Ayrıca mindin nükleer factor (NF- κ B) promotör aktivasyonunu TLR 9 aracılıklı şekilde indükler (58).

Zhu ve ark. yaptığı çalışmada mindinin obezite, hepatik steatoz, inflamasyon ve insülin rezistansının gelişmesinde inhibitör rol oynadığını ortaya koymuştur (63). Son yapılan çalışmalarda mindinin hepatik steatoz, inflamasyon, insülin direnci ve obeziteye karşı koruyucu olduğu saptanmıştır. Bu etkiyi lipid metabolizması ve PPAR α sinyal yoluyla sağlamaktadır. Karaciğerde mindin ekspresyonu obeziteyle ilişkili patolojilerin ciddiyeti ile negatif korrele olduğu için önemlidir.

Feinstein ve ark. yaptığı çalışmada mindinin beyinde eksprese edildiği ve embriyonik nöronal gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Wang ve arkadaşlarının orta serebral arterde geçici iskemisi olan fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada aktin sinyallemesini aktive ederek mindin eksikliğini

beyin iskemik hasarına karşı koruduğunu, beyinde ise mindinin iskemik hasarı önlemede fonksiyonel yeri olduğunu göstermektedir. Mindinin iskemik inflamasyon ve nöronal apoptozisi düzenleyerek iskemik beyin hasarına aracılık ettiğini göstermektedir. Akt sinyalleri (protein kinaz B) en muhtemel olarak bu beyin iskemik modelinde mindinin biyolojik fonksiyonundan sorumludur (59).

Yapılan çalışmalarda mindinin prostat, ovaryan, kolorektal tümörlerde normal dokulara göre belirgin şekilde daha fazla eksprese edildiği ortaya konmuştur (60- 62).

Birçok çalışmada mindinin Wnt β Catenin sinyal yolundaki rolüne dikkat çekilmiştir (64,65). Mindinin osteoblastların Wnt bağımlı mineralizasyonlarını, miyogenik diferansiasyonu ve hipertrofik miyotübeler formasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (66). Mindin iskelet gelişimi için esansiyel rol oynamaktadır (67,68).

Luo ve ark. yaptığı çalışmada glipikan 3, mindin ve osteopontin gibi birçok genin hepatoselüller kanserde aşırı eksprese edildiğini ortaya koymuşlardır (69). Manda ve ark. yaptığı bir çalışmada mindinin primer akciğer kanserinde de eksprese edildiği ortaya konmuştur (50). Simon ve ark. yaptığı çalışmada B7-H4, mindin, DcR3 kanserin erken tanısında saptanabilen potansiyel over kanseri belirteçleridir (60). Parry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mindinin prostat ilişkili bir protein olduğunu ve primer prostat kanserinde, lenf nodu ve kemik metastazlarında ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (70).

Lia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroid reseptör (TR) proteinlerin doğrudan mindine bağlandığını gösterdi. Mutasyonlara bağlı Tiroid reseptör fonksiyon kaybı, tümörler için metastaz yapmayı normal dokulara invaze olmayı ve karsinogenezisi sağlar (70).

Mindinin prostat, over ve kolorektal tümörlerde normal dokulardan daha fazla eksprese edildiği bildirilmiştir (60). Son araştırmalar mindinin kolon kanseri 1 (MACC1) kaynaklı kolorektal kanser proliferasyonuna, invazyona ve in vitro ve in vivo metastaza aracılık ettiğini gösterdi (71). Mindin

seviyelerinin prostat kanserli hastalarda sağlıklı kişilere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

Yuan ve ark. yaptığı çalışmada mindin düzeyleri pulmoner adenokarsinoma hastalarının serumunda sağlıklı bireylerinkinden anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (73).

Mindin ayrıca tip 2 DM ve kronik böbrek hasarı gibi hastalıklarda önemli bir rol oynar. Son yapılan çalışmalarda DM'li farelerin glomerülünde mindin mRNA ekspresyonunun arttığı ve mindinin tip 2 DM ve diyabetik nefropatili hastaların idrarında atıldığı gösterilmiştir Benzer şekilde, diyabetik nefropatinin evresi arttıkça tip 2 DM hastalarında mindin seviyelerinde lineer ve anlamlı bir artış vardır (6,72).

Hücrede birçok görevi olan mindin aynı zamanda podosit hasarında anahtar rol oynayan integrin gibi çalışmaktadır. Hiperglisemi ile TGF- β , VEGF gibi sitokinler, integrinler ve ekstraselüler proteinlerin, glomerüler ekspresyonunda artışın olduğu, bu artışın glomerüllerde fibrozise ve nefropatiye neden olduğu saptanmıştır (74). Aynı şekilde mindinin de hiperglisemik durumlarda arttığı öne sürülmüştür (5). Yayımlanan son çalışmalarda diyabetik farelerde böbreklerde mindin mRNA ekspresyonunun arttığı bulunmuştur (5). Ayrıca diyabetik nefropati gelişen tip 2 DM'li hastaların serum mindin düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (5). Bu da mindinin diyabetik nefropatiyi göstermede erken bir belirteç olabileceğini akla getirmektedir. Literatür incelendiğinde, erişkin yaş grubunda tip 2 DM'li hastalarda serum mindin düzeyine bakıldığı tek bir çalışma olup çocukluk çağında tip 1 DM'li olgularda yapılan herhangi bir çalışma bulunmamıştır.

NEFRİN

Nefrin glomerül filtrasyonunda görev alan bitişik podositlerin slit diyaframlarının yapısında bulunan immunglobulin süperaillesinin üyesi olan 180 kDa ağırlığında bir transmembran proteindir. Nefrin aktin iskeletine, podosin ve aktin iskeletini T hücre adaptör molekülüne bağlayan CD2AP üzerinden bağlıdır. Nefrin proteinindeki mutasyon ayaksı çıkıntılarda silinme ve masif proteinüriye neden olur (75).

Podosit ayaklar dışında nefrin santral sinir sistemi dokularında, pankreas ve özellikle langerhans adacık β hücrelerinde de bulunur (76). NPHS1 geninin ürünü olan nefrin ilk olarak Fin tipi nefrotik sendrom hastalarında NPHS1 gen mutasyonu tespit edildiğinde bulunmuştur (77). Nefrinin şimdiye kadar 60 değişik gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bu gen mutasyonlarının çoğu nefrin protein eksikliği ile sonuçlanan konjenital nefrotik sendroma yol açar (78).

Nefrin podosin ve aktin iskeleti ile birleşir ve nefrinin aktin iskeleti ile olan bu etkileşimi CD2AP ile birleşmesi ile oluşur (79,80). Buna ek olarak nefrin cadherin, p120 catenin, zonula okludens protein 1 (ZO-1), CD2AP, kalsiyum/kalmodulin serine bağımlı protein kinaz (CASK) gibi iskelet proteinleri ile beraber kompleks oluşturur. Hücrel aktivasyon podosin varlığında artmıştır, bu da slit diyaframı da içeren sinyalleme için nefrin ve podosinin normal etkileşimine gerek duyulduğunu gösterir. Nefrinin CD2AP aracılığıyla aktin iskeleti ile etkileşimi nefrinin intraselüler sinyallemede rolünün iskelete aktarılabileceği ve yapısal değişikliğe neden olabileceği düşüncesini ortaya çıkarır. Nefrin ve yarık diyaframın podositlerdeki intraselüler sinyal mekanizmasının kaynağı olabileceği düşünülmektedir. Nefrin ekspresyonu protein kinaz p38 ve HEK293T hücrelerindeki c-Jun N-terminal kinaz bölgeleri üzerinden hücrel aktivasyonu harekete geçirir. Hücrel aktivasyon podosin varlığında gerçekleşir bu da podosin ve nefrinin etkileşimini gerektirir.

Yapılan son çalışmalarda nefrin yarık diyafram proteininin diyabetik nefropatinin geç proteinürik fazında ekspresyonun azaldığı ortaya konmuştur.

Menne ve ark. yaptığı bir çalışmada hayvan modellerinde albüminüriyi önlediği bilinen protein kinaz C α (PKC α) izoformunun, DM'li hayvanlarda nefrin mRNA ekspresyonunun negatif bir regülatörü olduğunu göstermiştir (81).

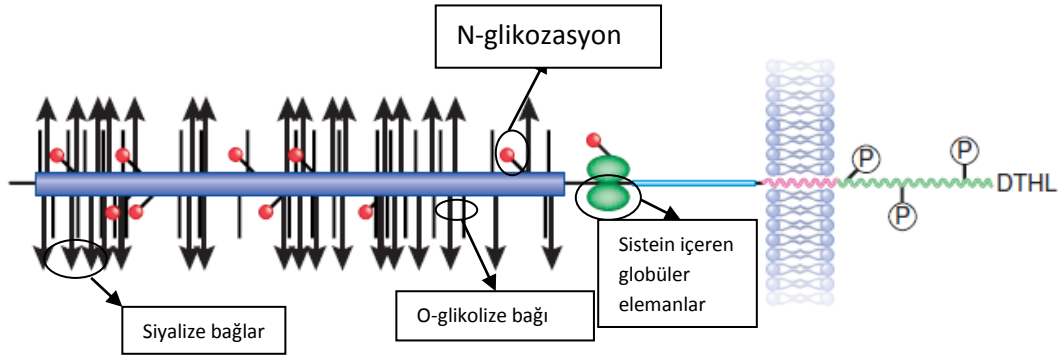
Nefrinüri bazı tip 1 DM'li hastalarda mikroalbüminüriden önce ortaya çıkabilir (82). Nefrinüri ayrıca bazı normoalbüminürik tip 2 DM'li hastalarda da saptanmıştır (83). Yapılan son çalışmalarda preeklampsisi olan hamile kadınların idrarında sağlıklı hamile kadınlarınkinden daha yüksek oranda

nefrin saptanmıştır. Preeklampitik hamile kadınlarda idrar nefrin düzeyi, idrar proteini, serum kreatininini ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif korreleasyon olduğu saptanmıştır (84).

Bir çalışmada sistemik lupus eritromatozus tanısı almış ve glomerüler patolojisi olan hastaların idrarında ölçülebilir düzeyde nefrin mRNA saptanmıştır (85). Başka bir çalışmada İdrarda nefrin mRNA düzeylerinin, diyabetik glomerüloskleroz, IgA nefropatisi, minimal değişim hastalığı ve membranöz nefropati tanısı almış olan hastalarda renal fonksiyonların düşüşü ve proteinürinin derecesiyle doğru orantılı olduğu saptanmıştır (86).

PODOKALİKSİN

Podokaliksin, podositlerin negatif yüklü yüzeyinden sorumlu glikokaliks yapısının ana elemanı olan bir siyaloglikoproteindir. Podokaliksin podosit spesifik proteinlerin en önemlisidir ve CD34 transmembran siyalomusin ailesinin bir üyesidir. O-glikolize ve siyalize tip 1 transmembran proteini olan podokaliksin normalde böbrek podositleri, hematopoetik öncü hücreler, vasküler endotel ve nöronlar tarafından salgılanan bir proteindir.

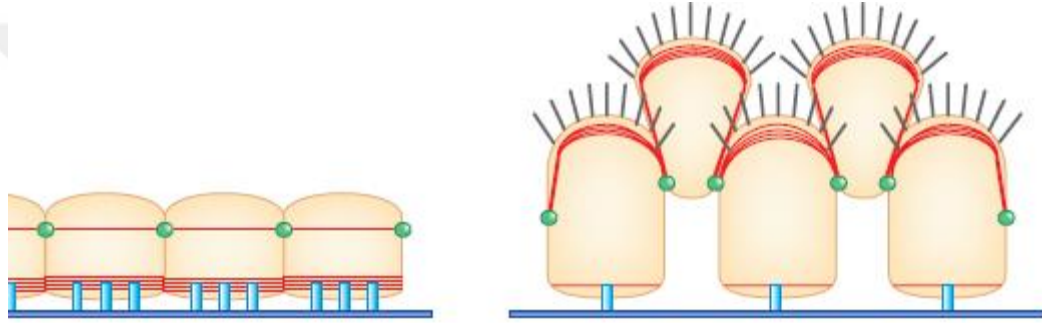


Şekil-7:Podokaliksin modeli, O-glikolize bağı (vertikal çizgi), ekstraselüler müsin tabakası, N-glikozasyon, sistein içeren globüler elemanlar (87).

Renal glomerüler podositlerin apikal membran proteinidir ve podositlerdeki glikokaliksin yapısını oluşturur. Podokaliksin renal fonksiyonların, glomerüler filtrasyonun ve üriner formasyonun oluşmasında

esansiyel rol oynar. Podokaliksini de kapsayan mikrovillus transformasyonları hasarlı podositlerin apikal yüzeylerinde ortaya çıkar ve idrarla beraber atılır.

Podokaliksin meme ve böbrek epitelyal hücreleri tarafından ektopik olarak eksprese edildiğinde mikrovillus formasyonunu artırır. Bu durum podokaliksinin aktin iskelet ile indirekt ilişkisine bağlıdır. Çünkü aktin polimerazyonunun bozulması normal fenotipi ortadan kaldırır. Aynı şekilde podokaliksin ekspresyonunu engellemek böbrekte tübül formasyonunun gelişmesinin ve tübülogenezisin oluşmasını engeller. Ayrıca podokaliksin böbrekte podosit ayaklarının uzaması için esansiyeldir (87).



Şekil-8: A- Podokaliksini olmayan podosit B- Podokaliksini olan podosit (87).

Böbrek dışında podokaliksin hemapoetik progenitör hücrelerde, vasküler endotelyum ve belli nöronlarda lokalizedir (88,89). Podokaliksin hücre içi olarak PDZ bağlanma noktalarıyla fosforalizasyonu sağladığı düşünülen bağlanma noktalarına sahiptir. Podokaliksinin Na^+/H^+ değişim kanalları faktör 1 ve 2 (NHERF1 and NHERF2) ile etkileşimini PDZ bağlanma noktaları sağlar (90,91). Podokaliksin ayrıca ezrin (NHERF2 ile kompleks oluşturan ve aktini bağlayan bir protein) ile etkileşime girerek podosit yapısına belirleyen iskelet ağın yapısına dahil olur (92). Podokaliksin ayrıca glomerülün normal gelişimi için önemlidir, podokaliksin eksprese edemeyen farelerde normal podosit yapısı ayaksı çıkıntılar ve slit diyaframın olmaması ile histolojik olarak bozular (93). Glomerül podositlerinde podokaliksin aktin iskeletiyle etkileşimi sayesinde ayaksı çıkıntıların anyonik yüzeyinin oluşmasında ana rol oynar.

İdrardaki podokaliksinin IgA nefropatisi ve HSP nefriti olan hastalarda podosit hasarı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (94,95). Ayrıca podokaliksinin birçok glomerüler hastalığı tespit etmede üriner belirteçler olarak kullanırken sensitivitesinin %88,4 ve spesifitesinin %100 olduğunu farketti. DM'li hastaların idrarı incelendiğinde kontrol grubuna göre podokaliksin düzeyi belirgin yüksek saptanmıştır (96). Aynı çalışmada trandolapril ile tedavinin diyabetik hastalarda albüminüriyi ve podokaliksin pozitif podositüriyi azalttığı gösterilmiştir, bu da podokaliksinin ve podositürinin DM'li hastalarda terapötik etki ve hastalık progresyonunu göstermede belirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koydu.

Birçok çalışmada belirtildiği gibi idrar podokaliksin düzeyleri preeklampsisi olan hamile kadınlarda yüksek bulunmuş ve proteinürinin şiddeti ile de doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir (97).

Podokaliksinin ayrıca kalp, akciğer ve böbrek dahil birçok organın vasküler endotelial hücre yüzeyinde salgılandığı bilinmektedir ve vaskülaritenin evrensel bir belirteçidir. Damarların endotelial hücrelerinde koroner arterden postkapiller venüllere kadar geniş alanda uzanım gösterir. Aynı zamanda podokaliksin küçük damarların endotelial plazma membranlarının yapısında da bulunur. Son yıllarda yapılan çalışmalar podokaliksinin ekstraselüler matriks ve bazal membranın etkileşimi ile oluşan vasküler bütünlüğün meydana gelmesinde çok önemli bir rol oynadığı saptanmıştır (98). Yapılan fare deneyi çalışmalarında podokaliksinin azalmasının normal endotel gelişimini engellediği ortaya konmuştur (99).

Podokaliksin ayrıca hemanjioblast ve hemapoetik kök hücrelerin gelişimini sağlayan bir belirteçtir ve ekspresyonu eritropoetin tarafından indüklenir (88). İlk olarak mürin yolk sac ve periferik kan hücreleri tarafından eksprese edilir ve ekspresyonu zamanla azalır. Daha sonra hematopoez fetal karaciğer tarafından yapılmaya başlar ve podokaliksin buradan eksprese edilmeye başlanır. Doğuma yakın fetal dalak ve kemik iliği podokaliksin üretmeye başlar.

Doyannas ve ark. farelerle yaptığı çalışmada CD34'ün aksine podokaliksin gastrülasyon boyunca üç embriyonik germ tabakası tarafından

eksprese edilmektedir ve bu ekspresyon primitif ve embriyonik hematopoeitik öncüllerinin son halini oluşturmaktadır. Ayrıca podokaliksin çekirdekli kırmızı hücreler ve onların öncülleri tarafından eksprese edilir. CD34 ve podokaliksin hematopoeitik progenitör hücreler tarafından eksprese edillse de sadece podokaliksin embriyonik gelişim boyunca eritrositlerden eksprese edilmiştir ve anemiye cevap olarak salgılanmıştır (88).

Özelleşmiş lenf nodu endotelial hücreleri CD34'ün modifiye formu ve podokaliksin hücre trafiğini düzenlemek için dolaşımdaki lenfositlerde bulunan L-selektin adeziv ligandlar gibi hareket eder.

Podokaliksin ayrıca vücut boşluklarındaki mezotelial hücrelerden salgılanır. Bu hücrelerdeki podokaliksin kaybı embriyonik dönemde umbilikal korddan embriyonik gutın geri çekilmesini engeller ve yapılan çalışmalarda podokaliksin olmayan farelerin %30'unun bağırsak herniasyonu ve omfalosel ile doğduğunu göstermektedir (93).

Podokaliksin ilk olarak 2003 yılında nonseminomatöz germ hücreli kanserlerde belirteç olarak saptanmıştır. İnvaziv meme kanserli 272 vakada yapılan doku mikroarray çalışmasında podokaliksinin ekspresyonunun arttığı ve podokaliksin ekspresyonunun arttığı kanserlerin prognozunun kötü olduğu saptanmıştır. Tüm hastalarla karşılaştırıldığında podokaliksin pozitif tümörü olan hastaların ortalama yaşam sürelerinin 6 yılın altında olduğu saptanmıştır (100).

Ekspresyonun artışından daha çok podokaliksin mutasyonu agresif prostat kanseri ile yakından ilişkilidir. Çerçeve delesyon mutasyon varyasyonları podokaliksinin ekstraselüler komponentindeki serin ve prolin kaybına ve daha agresif prostat kanser gelişimine neden olur. Missense mutasyonlar prostat kanseri gelişme riskini %50 artırır fakat kanser evrelemesi üzerine etkisi yoktur (101).

Normal pankreas dokusunda podokaliksinin çok az bulunması ya da hiç bulunmamasına rağmen pankreatik duktal adenokarsinom grade 1 tümörlerin %18'inde ve grade 3 tümörlerin % 53'ünde saptanmıştır (102).

Podokaliksin AML hastalarının %41'nin ve ALL hastalarının %21 'nin blast hücrelerinde saptanmıştır (103).

Yapılan alışmalarda Wilm's tümöründe podokaliksin ekspresyonun azaldığı saptanmıştır. Normalde agresif ve anaplastik kanserlerde podokaliksin ekspresyonunun anlamlı olarak arttığı dikkat çekmektedir. Genellikle P53 anaplastik Wilm's tümörlerinde mutasyona uğrar ve podokaliksin ekspresyonunu negatif yönde uyarır (104).



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma gruplarının seçimi

Bu çalışma Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde takip edilen 40 tip 1 DM'li hastada yapıldı. Kontrol grubu Ocak 2016-Aralık 2017 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genel Polikliniğine başvuran sağlıklı olan 40 çocuktan oluşturuldu. Çalışma hasta ve kontrol grubunun ebeveynlerinin izni alınarak ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 2016-16/1 nolu karar ile etik kurul onayı alınarak yapıldı.

Tip 1 DM'li hastalardan 2 yıldır DM tanısı ile takip edilmekte olan, 10-18 yaş aralığında ve pubertal dönemde olanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubu, bilinen ciddi veya kronik bir hastalığı bulunmayan, büyüme gelişmenin izlenmesi ya da aşı yapılmak üzere sağlam çocuk polikliniğine başvuran, yaşları hasta grubu ile benzer olan 40 çocuktan oluşturuldu.

Hastaların temel olarak DM süreleri ve idrarda mikroalbuminüri düzeyleri göz önünde tutuldu.

Çalışmaya alınan tüm hastaların;

- Diyabet süreleri kaydedildi.
- Sürekli ilaç kullanımı sorgulandı. Sürekli kullandığı ilaç var ise kaydedildi.

- DM'ye sekonder komplikasyon gelişimi sorgulandı. Komplikasyon gelişen hasta var ise kaydedildi.

Çalışmanın dışlama kriterleri;

- Nefropati gelişen hastalar
- Sendromik olan hastalar
- Puberte döneminde olmayan hastalar
- İki yıldan az süredir diyabet tanısı ile takipli hastalar
- Menstürasyon dönemindeki kız hastalar

Araç Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri

Hasta grubundan toplanan serum örneklerinde açlık kan glukozu, üre, kreatinin, HbA1c, aspartat aminotransaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), podokaliksin, nefrin, mindin düzeylerine bakıldı. Hasta grubunun idrarında spot idrarda mikroalbüminüri düzeyi bakıldı. Kontrol grubunun serum örneklerinde açlık kan glukozu, üre, kreatinin, AST, ALT düzeyleri çalışıldı.

- Açlık serum kan glukozu serumda enzimatik/kolorimetrik glukoz oksidaz metodu ile ölçüldü.

- Üre: Architect c16000 otomatik analiz cihazı ile (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) çalışılmıştır.

- Kreatinin: Becton Dickinson vacutainer jelli tüplere kan alındı. Kanlar santrifüj edildi ve serumlarına ayrılarak Olympus otoanalizöründe enzimatik kalorimetrik yöntemle çalışıldı.

- Serum aspartat aminotransaminaz (AST): Becton Dickinson vacutainer jelli tüplere kan alındı. Kanlar santrifüj edildi ve serumlar ayrılarak Olympus otoanalizöründe enzimatik kalorimetrik yöntemle çalışıldı.

- Serum alanin aminotransferaz (ALT): Becton Dickinson vacutainer jelli tüplere kan alındı. Kanlar santrifüj edildi ve serumlar ayrılarak Olympus otoanalizöründe enzimatik kalorimetrik yöntemle çalışıldı.

- Spot idrarda mikroalbüminüri: Polikliniğe gelen hastalardan idrar örneği vermeleri istenip Roche Diagnostic Moduler DPP otoanalizöründe turbidimetrik yöntemle mikroalbumin düzeyleri ölçüldü.

- HbA1c: Kromatografik/fotometrik metot ile ölçüldü

Çalışmaya alınan bütün olguların serumları alınıp mindin, podokaliksin ve nefrin ölçümleri yapılanaya kadar - 80°C'de saklandı.

Podokaliksin "Fine Test" marka insan podokaliksin Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) kit ile ELISA yöntemi ile FLASHScan® S12, Analytik Jena, Germany marka cihaz ile -80 °C'de saklanan serumların eritilmesiyle aynı anda ölçüldü. Numuneler oda sıcaklığında 2 saat bekletildi ve pıhtılaşması sağlandı. Sonrasında 1000 x g'de 20 dakika santrifüj yapıldı. Süpernatantı ayrıldı. Seyreltilmiş hedef protein konsantrasyonunun optimal

düşmesini sağlamak için uygun seyreltme faktörü ile numuneler verilen seyreltme tamponu ile seyreltildi. 30 ml konsantre yıkama tamponunu deiyonize ya da distile su ile 750 ml yıkama tamponuna seyreltilerek çalışıldı.

Nefrin, "Fine Test" marka insan nefrin ELISA kit ile ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile FLASHScan® S12, Analytik Jena, Germany marka cihaz ile -80 °C'de saklanan serumların eritilmesiyle aynı anda ölçüldü. 2 saat oda sıcaklığında bekletilen tam kan örneği yaklaşık 1000 x g'de 20 dakika santrifüj edildi. Uygun bir şekilde seyreltilmiş numunenin 0,1 ml'si eklendi. 90 dakika 37°C'de inkübe edildi. 0,1 ml Biotin etiketli antikor çalışma solüsyonu eklendi. 60 dakika 37°C'de inkübe edildi. 3 kez yıkama tamponu ile solüsyon yıkandı. 30 dakikada 37°C'de inkübe edildi.

Mindin, Biont marka insan mindin ELISA kit ile ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile FLASHScan® S12, Analytik Jena, Germany marka cihaz ile -80°C'de saklanan serumların eritilmesiyle aynı anda ölçüldü. Serumun oda sıcaklığında 10-20 dakika beklenerek pıhtılaşması sağlandı. Yirmi dakika santrifüj (2000-3000 RPM'de) edildi. Süpernatantları dikkatlice ayrıldı. Hazırlanmış örnekler, standartları ve ELISA çözeltileri ile karıştırıldı. 37°C'de 60 dakika boyunca tepki vermeleri sağlandı. Kromojen A ve B solüsyonları eklendi. 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (version 11.5) paket programı kullanıldı. Kritik önemlilik seviyesini 0,05 olarak alındığı analizlerde parametrik ve nonparametrik yöntemler uygulandı. Grupların bağımsız ya da bağımlı olma kriterleri göz önünde bulundurularak Mann-Whitney U testi, Wilcoxon testi, independent samples testi uygulandı. Ayrıca parametreler arasında korelasyon ve regresyon analizleri yapıldı.

BULGULAR

Tüm olguların özellikleri

Toplam hasta ve kontrol grubunu oluşturan 80 kişinin 43'ü (%53,7) kız, 37'si (%46,2) erkek'ti. Tip 1 DM'li hastaların 17'si (%42,5) kız, 23'ü (%57,5) erkekti. Kontrol grubun 26'sı (%65) kız, 14'ü (%35) erkekti.

Hasta grubun ortalama yaşı 14,5 yıl iken kontrol grubunun ortalama yaşı 13,3 yıl idi ($p=0,11$). Hastaların ve kontrol grubunun tamamı pubertal evredeydi.

Hastaların ortalama HbA1c düzeyi ortalama $\%9,94\pm 1,92$ olarak sonuçlandı. Hastaların diyabet süresi ortalama $7,64\pm 3,05$ yıl olarak sonuçlandı. Çalışmaya alınan olguların özellikleri tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: Çalışmaya alınan olguların özellikleri

	Hasta (tip 1 DM)	Kontrol
Yaş (yıl)	$14,5\pm 2,08$	$13,3\pm 1,02$
Cinsiyet	17 kız 23 erkek	26 kız 14 erkek
HbA1c %	$\%9,94\pm 1,92$	-

Hastaların 9'u (%22,5) 5 yıldan daha önce tanı almış olup, hastaların 31'i (%77,5) 5 yılın üzerinde DM tanısıyla takip edilmektedir. Beş yıl ve üzeri DM tanısıyla takip edilen hastaların ortalama yaşı 14,6 yıl iken <5 yıl DM tanısıyla takipli hastaların ortalama yaşı 14 yıldır. DM'li hastaları, HbA1c değerlerine göre HbA1c<9 orta ve iyi kontrollü HbA1c≥9 kötü kontrollü diyabet olarak sınıflandırıldı.

Hasta ve kontrol grubunda serum mindin, nefrin ve podokaliksin değerleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda serum mindin düzeyi ortanca 5,38 pg/ml (en düşük 3,66 pg/ml, en yüksek 9,82 pg/ml), kontrol grubunda ortanca 6,34 pg/ml (en düşük 4,76 pg/ml, en yüksek 9,89 pg/ml) olarak sonuçlandı.

Her iki grup serum mindin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,053$)(tablo 4).

Tablo-4: Kontrol ve hasta grubu serum mindin, nefrin, podokaliksin düzeyleri

	Toplam	Mindin (pg/ml)			Nefrin (ng/ml)			Podokaliksin (pg/ml)		
		min	max	ortanca	min	max	ortanca	min	max	ortanca
Hasta	40	3,66	9,82	5,38	0,42	43	1,85	0,24	1,26	0,28
Kontrol	40	4,76	9,89	6,34	0,18	15	3	0,15	0,91	0,36
P				0,053			0,016			0,014

Hasta grubunda serum podokaliksin düzeyi ortalama 0,28 pg/ml (en düşük 0,24 pg/ml, en yüksek 1,26 pg/ml); kontrol grubunda serum podokaliksin düzeyi ortalama 0,36 pg/ml (en düşük 0,15 pg/ml, en yüksek 0,91 pg/ml) olarak sonuçlandı. Her iki grup serum podokaliksin düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda serum podokaliksin düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,014$) (tablo 4).

Hasta grubunda serum nefrin düzeyi ortalama 1,85 ng/ml (en düşük 0,42 ng/ml, en yüksek 43 ng/ml); kontrol grubunda serum nefrin düzeyi ortalama 3 ng/ml (en düşük 0,18 ng/ml, en yüksek 15 ng/ml) olarak sonuçlandı. Her iki grup arasında serum nefrin düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,016$) (tablo 4).

HbA1c<9 olan hastaların serum mindin değeri ortalama 5,38 pg/ml (en düşük 3,66 pg/ml, en yüksek 8,59 pg/ml), HbA1c≥9 olan hastaların serum mindin değeri ortalama 5,38 pg/ml (en düşük 4,20 pg/ml, en yüksek 9,82 pg/ml) olarak sonuçlandı. Her iki grupta serum mindin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,34$)(tablo 5).

Tablo-5: HbA1c değerine göre orta kontrollü ve kötü kontrollü DM hastalarının serum mindin, nefrin, podokaliksin düzeylerinin karşılaştırılması

HbA1c	(n)	Mindin (pg/ml)			Nefrin (ng/ml)			Podokaliksin (pg/ml)		
		min	max	ort	min	max	ort	min	max	ort
<9	40	3,66	9,82	5,38	1,18	43	1,89	0,16	0,63	0,28
≥9	40	4,20	9,82	5,38	0,42	13	1,85	0,14	1,26	0,29
p				0,34			0,59			0,69

HbA1c<9 olan hastaların serum podokaliksin değeri ortanca 0,28 pg/ml (en düşük 0,16 pg/ml, en yüksek 0,63 pg/ml) olarak sonuçlandı. HbA1c≥9 olan hastaların serum podokaliksin değeri ortanca 0,29 pg/ml (en düşük 0,14 pg/ml, en yüksek 1,26 pg/ml) olarak sonuçlandı. Her iki grup arasında serum podokaliksin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,69) (tablo 5).

HbA1c<9 olan hastaların serum nefrin değeri ortanca 1,89 ng/ml (en düşük 1,18 ng/ml, en yüksek 43 ng/ml) olarak sonuçlandı. HbA1c≥9 olan hastaların serum nefrin değeri ortanca 1,85 ng/ml (en düşük 0,42 ng/ml, en yüksek 13 ng/ml) olarak sonuçlandı. Her iki grup arasında serum nefrin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,59) (tablo 5).

HbA1c<9 olan hastalarda spot idrarda mikroalbümin değeri ortanca 10,5 mg/g Kr (en düşük 4 mg/g Kr, en yüksek 154 mg/g Kr) olarak sonuçlandı. HbA1c≥9 olan hastalarda spot idrarda mikroalbümin değeri ortanca 12,5 mg/g Kr (en düşük 4 mg/g Kr, en yüksek 160 mg/g Kr) olarak sonuçlandı. Her iki grup arasında spot idrarda mikroalbüminüri değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,34) (tablo 5).

HbA1c<9 olan hastalarda ortalama DM yılı 6 yıl (3-11); HbA1c≥9 olan hastaların ortalama DM yılı 9 yıl (3-13) olarak sonuçlandı. Her iki grup arasında DM yılı ile ilgili anlamlı fark saptanmadı (p=0,27) (tablo 5).

Hasta grubunda erkek/kız oranı 1,22'idi (erkek 22, kız 18). Serum mindin düzeyi kız hastalarda ortanca 5,57 olarak sonuçlandı (en düşük 3,66, en yüksek 9,23). Serum mindin düzeyi erkek hastalarda ortanca 5,29 olarak sonuçlandı (en düşük 4,20, en yüksek 9,82)(tablo 6).

Tablo-6: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyetlere göre serum mindin, nefrin, podokaliksin oranları

Hasta	cinsiyet	(n)	Mindin (pg/ml)			Nefrin (ng/ml)			Podokaliksin (pg/ml)		
			min	max	ort	min	max	ort	min	max	ort
		Toplam									
	kız	18	3,66	9,23	5,57	0,9	13	1,49	0,16	1,26	0,26
	erkek	22	4,20	9,82	5,29	0,4	43	2,21	0,14	0,86	0,31
Kontrol											
	kız	26	4,76	8,96	6	0,18	15	3,32	0,15	0,81	0,36
	erkek	14	4,79	9,89	6,57	0,41	10	2,35	0,23	0,91	0,35

Serum podokaliksin düzeyi kız hastalarda ortalama 0,26 pg/ml olarak sonuçlandı (en düşük 0,16 pg/ml, en yüksek 1,26 pg/ml). Serum podokaliksin düzeyi erkek hastalarda ortalama 0,31 pg/ml olarak sonuçlandı (en düşük 0,14 pg/ml, en yüksek 0,86 pg/ml) (tablo 6).

Serum nefrin düzeyi kız hastalarda ortalama 1,49 ng/ml olarak sonuçlandı (en düşük 0,99 ng/ml, en yüksek 13 ng/ml). Serum nefrin düzeyi erkek hastalarda ortalama 2,21 ng/ml olarak sonuçlandı (en düşük 0,42 ng/ml, en yüksek 43 ng/ml) (tablo 6).

Kontrol grubunda erkek/kız oranı 0,53' idi (erkek 14, kız 26). Serum mindin düzeyi kontrol grubunun kız hastalarında ortalama 6 pg/ml olarak sonuçlandı (en düşük 4,76 pg/ml, en yüksek 8,96 pg/ml). Serum mindin düzeyi kontrol grubunun erkek hastalarında ortalama 6,57 pg/ml olarak sonuçlandı (en düşük 4,79 pg/ml, en yüksek 9,89 pg/ml) (tablo 6).

Serum podokaliksin düzeyi kontrol grubunun kız hastalarında ortalama 0,36 pg/ml olarak sonuçlandı (en düşük 0,15 pg/ml, en yüksek 0,81 pg/ml). Serum podokaliksin düzeyi kontrol grubunun erkek hastalarında ortalama 0,35 pg/ml olarak sonuçlandı (en düşük 0,23 pg/ml, en yüksek 0,91 pg/ml) (tablo 6).

Serum nefrin düzeyi kontrol grubunun kız hastalarında ortalama 3,32 ng/ml olarak sonuçlandı (en düşük 0,18 ng/ml, en yüksek 15 ng/ml). Serum nefrin düzeyi kontrol grubunun erkek hastalarında ortalama 2,35 ng/ml olarak sonuçlandı (en düşük 0,41 ng/ml, en yüksek 10 ng/ml) (tablo 6).

Hasta grubunun DM süresi ile serum mindin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,034$, $p=0,834$). Hasta grubunun DM süresi ile serum podokaliksin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r= -0,055$ $p= 0,735$). Hasta grubunun DM süresi ile serum nefrin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,116$ $p=0,475$) (tablo 7).

Tablo-7: Hasta grubunda DM süreleri ile serum mindin, nefrin, podokaliksin düzeylerinin karşılaştırılması

Diyabet süresi		Mindin (pg/ml)	Nefrin(ng/ml)	Podokaliksin (pg/ml)
Hasta	r	0,034	-0,116	-0,055
	p	0,834	0,475	0,735

Hasta grubunun DM süresi ile spot idrarda mikroalbüminüri düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,245$ $p=0,125$).

Hasta grubunun DM süresi ile serum HbA1c düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r= 0,141$ $p=0,385$).

Hasta grubunun serum üre düzeyleri ile spot idrarda mikroalbüminüri düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r= 0,034$ $p=0,834$).

Hasta grubunun serum kreatinin düzeyleri ile spot idrarda mikroalbüminüri düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,188$ $p=0,245$).

Hastaların HbA1c düzeyleri ile serum nefrin düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon saptandı ($p=0,041$, $r=-0,32$). Hastaların HbA1c düzeyleri ile serum podokaliksin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p=0,69$, $r=0,064$). Hastaların HbA1c düzeyleri ile serum mindin düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı ($p=0,93$, $r=0,014$)(tablo 8).

Tablo-8: HbA1c düzeyi ile serum nefrin, podokaliksin ve mindin düzeyleri arasındaki korelasyon

HbA1c %	Mindin (pg/ml)	Nefrin(ng/ml)	Podokaliksin (pg/ml)
p	0,93	0,041	0,69
r	0,014	-0,32	0,064

Serum AST düzeyinde hasta grubu (n=40 ortalama 16,6±4,35 IU/L) ile kontrol grubu (n=40, ortalama 18,2±5,7 IU/L) arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,18).

Serum ALT düzeyinde hasta grubu (n=40 ortalama 14,5±6,53 IU/L) ile kontrol grubu (n=40 ortalama 15,3±8,3 IU/L) arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,064).

Serum üre düzeyinde hasta grubu (n=40 ortalama 25,3±7,24 mg/dl) ile kontrol grubu (n=40 ortalama 21±4,45 mg/dl) arasında anlamlı fark saptandı (p=0,002). Hasta grubunda kan üre düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı.

Serum kreatinin düzeyinde hasta grubu (n=40 ortalama 0,70±0,082 mg/dl) ile kontrol grubu (n=40 ortalama 0,61±0,86 mg/dl) arasında anlamlı fark saptandı (p<0,0001). Hasta grubunda serum kreatinin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

Hasta grubunda DM süresi <5 yıl olan 9, hasta DM süresi ≥5 yıl olan 31 hasta vardı. DM süresi <5 yıl olan hastaların serum mindin düzeyi ortanca 5,38 pg/ml olarak sonuçlandı (minimum 4,89 pg/ml, maximum 7,63 pg/ml). DM süresi ≥5 yıl olan hastaların serum mindin düzeyi ortanca 5,3 pg/ml olarak sonuçlandı (minimum 3,66 pg/ml, maximum 9,82 pg/ml). Her iki grup arasında serum mindin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,97)(tablo 9).

DM süresi <5 yıl olan hastaların serum podokaliksin düzeyi ortanca 0,33 pg/ml olarak sonuçlandı (minimum 0,26 pg/ml, maximum 1,26 pg/ml). DM süresi ≥5 yıl olan hastaların serum podokaliksin düzeyi ortanca 0,28 pg/ml olarak sonuçlandı (minimum 0,14 pg/ml, maximum 0,86 pg/ml). Her iki

grup arasında serum podokaliksin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,075$)(tablo 9).

DM süresi <5 yıl olan hastaların serum nefrin düzeyi ortalama 3,71 ng/ml olarak sonuçlandı (minimum 0,94 ng/ml, maximum 43 ng/ml). DM süresi ≥ 5 yıl olan hastaların serum nefrin düzeyi ortalama 1,83 ng/ml olarak sonuçlandı (minimum 0,42 ng/ml, maximum 7,86 ng/ml). Her iki grup arasında serum nefrin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,106$) (tablo 9).

Tablo-9: DM süresi <5 yıl olan hastalar ile DM süresi >5 yıl olan hastaların serum mindin, nefrin, podokaliksin düzeylerinin karşılaştırılması

DM süre	(n)	Mindin (pg/ml)			Nefrin (ng/ml)			Podokaliksin (pg/ml)		
		Toplam	min	max	ort	Min	max	Ort	min	max
<5	9	4,89	7,63	5,38	0,94	43	3,71	0,26	1,26	0,33
≥ 5	31	3,66	9,82	5,38	0,42	7,86	1,83	0,14	0,86	0,28
p				0,97			0,106			0,075

DM süresi <5 yıl olan hastaların serum HbA1c düzeyleri ortalama %9,2 olarak sonuçlandı (%6-11,5). DM süresi ≥ 5 yıl olan hastaların serum HbA1c düzeyleri ortalama %9,5 olarak sonuçlandı (%7,5-15). Her iki grup arasında serum HbA1c düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,425$)(tablo 10).

DM süresi <5 yıl olan hastaların spot idrarda mikroalbüminüri düzeyi ortalama 20 mg/g Kr olarak sonuçlandı (minimum 4 mg/g Kr, maximum 160 mg/g Kr). DM süresi ≥ 5 yıl olan hastaların spot idrarda mikroalbüminüri düzeyi ortalama 12 mg/g Kr olarak sonuçlandı (minimum 5 mg/g Kr, maximum, 154 mg/g Kr). Her iki grup arasında spot idrarda mikroalbüminüri düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,199$) (tablo 10).

Tablo-10: DM süresi <5 yıl olan hastalar ile DM süresi ≥5 yıl olan hastaların serum HbA1c ve spot idrarda mikroalbüminüri düzeylerinin karşılaştırılması

DM süre	(n)	HbA1c (%)			Spot idrarda mikroalbüminüri (mg/g Kr)		
		Toplam	min	max	ort	Min	max
<5	9	6	11,5	9,2	4	160	20
≥5	31	7,5	15	9,5	5	154	12
P				0,425			0,199

DM süresi <5 yıl olan hastaların serum AST düzeyi ortanca 17 IU/L olarak sonuçlandı (minimum 13 IU/L, maksimum 21 IU/L). DM süresi ≥5 yıl olan hastaların serum AST düzeyi ortanca 16 IU/L olarak sonuçlandı (minimum 10 IU/L, maximum 30 IU/L). Her iki grup arasında serum AST düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,483)(tablo 11).

DM süresi <5 yıl olan hastaların serum ALT düzeyi ortanca 15 IU/L olarak sonuçlandı (minimum 9 IU/L, maksimum 23 IU/L). DM süresi ≥5 yıl olan hastaların serum ALT düzeyi ortanca 12 IU/L olarak sonuçlandı (minimum 6 IU/L, maximum 32 IU/L). Her iki grup arasında serum ALT düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,425) (tablo 11).

DM süresi <5 yıl olan hastaların serum üre düzeyi ortanca 20 IU/L olarak sonuçlandı (minimum 7 IU/L, maximum 30 IU/L). DM süresi ≥5 yıl olan hastaların serum üre düzeyi ortanca 26 IU/L olarak sonuçlandı (minimum 16 IU/L, maximum 47 IU/L). Her iki grup arasında serum üre düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,138) (tablo 11).

DM süresi <5 yıl olan hastaların serum kreatinin düzeyi ortanca 0,72 mg/dl olarak sonuçlandı (minimum 0,6 mg/dl, maximum 0,85 mg/dl). DM süresi ≥5 yıl olan hastaların serum kreatinin düzeyi ortanca 0,69 mg/dl olarak sonuçlandı (minimum 0,56 mg/dl, maximum 0,88 mg/dl). Her iki grup arasında serum kreatinin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,726) (tablo 11).

Tablo -11: DM süresi <5 yıl olan hastalar ile DM süresi ≥5 yıl olan hastaların serum AST ve ALT, üre, kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması.

DM süre	(n)	AST (IU/L)			ALT (IU/L)			Üre (mg/dl)			Kreatinin (mg/dl)		
		Toplam	min	max	Ort	Min	max	Ort	min	max	Ort	min	Max
<5	9	13	21	17	9	23	15	7	30	20	0,6	0,85	0,72
≥5	31	10	30	16	6	32	12	16	47	26	0,56	0,88	0,69
p				0,483			0,425			0,138			0,726

TARTIŞMA VE SONUÇ

DM, insülin hormon sekresyonunun veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu ortaya çıkan çocukluk ve adölesan yaş grubunda görülen hiperglisemi ile giden kronik bir metabolizma hastalığıdır. DM'nin mortalite ve morbiditesini kronik ve akut gelişen komplikasyonları belirler. Bu komplikasyonlardan en önemli ve önlenebilir olanı diyabetik nefropatidir. Sıkı kan glukoz kontrolü ve kan basıncı kontrollerine rağmen DM'li hastaların %30'unda diyabetik nefropati gelişir (6). Çalışmamızda, diyabetik nefropati gelişmeden önce renal hasarı öngörmeye bize yol gösterebilecek yeni belirteçler olabilir mi ve bu yeni belirteçlerin mikroalbüminüriye göre üstünlükleri var mıdır sorularını cevaplamaya çalıştık.

ABD'de, genel olarak okul çağı çocuklarında DM prevalansı yaklaşık 1.9/1.000'dir. İlk 5 yılda görülme sıklığı 1/1.430 iken 5-16 yaş arasında 1/360'tır. DM'de kadın ve erkek cinsiyetleri eşit olarak etkilenmektedir fakat düşük riskli bazı toplumlarda kadın cinsiyetinin daha fazla etkilendiği görülmüştür (10). Bizim çalışmamızda toplam hasta ve kontrol grubunu oluşturan 80 kişinin 43'ü (%53,7) kız, 37'si (%46,2) erkekti. Tip 1 DM'li hastaların 17'si (%42,5) kız, 23'ü(%57,5) erkekti. Kontrol grubun 26'sı (%65) kız, 14'ü (%35) erkekti.

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun serum kreatinin ve üre düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (üre $p=0,02$; kreatinin $p=<0,0001$).

Jia ve ark. 2008 yılında yaptığı çalışmada mindin eksikliği olan farelerde influenza virusunun defektif olarak temizlendiğini, mindin eksikliği olan farelerdeki makrofajlar ve mast hücrelerinin, geniş bir mikrobiyal uyarıcı durumunda görevini tam olarak yerine getiremediğini ortaya koymuştur (57). Bu durum mindin eksikliğinin diyabette enfeksiyonlara predispozan bir faktör olabileceğini gösterir.

Japonya'da Murakoshi ve ark. 2011 yılında yaptığı çalışmada tip 2 DM'li yüksek kalorili ve standart kalorili diyetle beslenmiş 20 haftalık farelerin böbrek glomerül dokularında real-time PCR ile mindin mRNA ekspresyonu değerlendirilmiştir. Glomerüler mindin mRNA ekspresyonunun yüksek kalorili diyetle beslenen farelerde anlamlı olarak yüksek bulunduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca insan idrarında ve fare idrarında western-blot yöntemiyle mindin düzeyleri de değerlendirilmiştir. Yüksek kalorili diyetle beslenen 20 haftalık farelerin idrarındaki mindin seviyeleri, normal kalorili diyetle beslenen farelerinkinden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Tip 2 DM ile takipli hastaların idrarındaki mindin düzeyleri sağlıklı grupla karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmış olup diyabetik nefropati gelişen tip 2 DM'li hastalarda idrarda mindin seviyelerinin artmakta olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmayla ilk defa mindinin hasarlanmış podositlerden salgılandığı ve diyabetik nefropatili ya da tip 2 DM'li insan ve farelerin idrarında saptanabildiği ortaya konmuştur. Ayrıca IgA nefropatisi gibi podosit hasarının eşlik ettiği hastalıklarda da idrarda mindin düzeylerinin yüksek saptandığı, tip 2 DM ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak tip 2 DM'li hastalarda idrarda mindin düzeyinin yüksek saptandığı gösterilmiştir (6).

Son yapılan çalışmalarda DM'li farelerin glomerülünde mindin mRNA ekspresyonunun arttığı ve mindinin tip 2 DM ve diyabetik nefropatili hastaların idrarında atıldığı gösterilmiştir ve diyabetik nefropatinin evresi arttıkça tip 2 DM hastalarında mindin seviyelerinde lineer ve anlamlı bir artış saptanmıştır (6,72). Çalışmamızda serum mindin seviyelerinde istatistiksel anlamlı olmayan azalma saptanmıştır.

Türkiye'de 2015 yılında Kahvecioğlu ve ark. yaptığı çalışmada tip 2 DM'li 18 yaş üstü 80 olgunun serum örneklerinde ELISA yöntemiyle çalışılan mindin düzeyleri sağlıklı 20 olgu ile karşılaştırıldığında tip 2 DM'li grupta mindin düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca serum BUN ve kreatinin düzeylerinin serum mindin düzeyleriyle pozitif korelasyonda olduğu saptanmıştır ($r = 0,29$, $P < 0,007$), ($r = 0,26$, $P < 0,02$). Serum total protein ve albümin düzeylerinin de serum mindin düzeyleriyle negatif yönde korele olduğu saptanmıştır ($r = -0,21$). Aynı çalışmada tip 2 DM'li hastalarda serum

mindin düzeylerinin idrar ve doku mindin düzeyleri kadar olmasa da podosit hasarı ile yakın ilişkisi olduğu ortaya konmuştur (72). Bizim çalışmamıza tip 1 DM'li 10-18 yaş aralığındaki 40 hasta ve 40 sağlıklı olgu dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun serum mindin düzeyleri ölçülmüş olup mindin düzeyleri düşük saptandı ancak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,053$). Hasta grubunda ortalama serum mindin düzeyi sağlıklı grubun ortalama serum mindin düzeyinden daha düşük saptandı (hasta grubu ortanca değeri 5,38 pg/ml; kontrol grubu ortanca değeri 6,34 pg/ml). Ayrıca ileride bahsedilecek olan hasta grubunun serum podokaliksin ve nefrin düzeyleri sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı (podokaliksin $p=0,014$; nefrin $p=0,016$). Bu sonuçlar bize ekstraselüler matriks proteini olan ve hasarlanmış podositlerden ekspresyonunun arttığı bilinen podokaliksin, nefrin ve mindin proteinlerinin, idrarla atılımı olduğu için serum düzeylerinin düşük saptanmış olabileceğini gösterdi.

Patari ve ark. 2003 yılında yaptığı bir çalışmada mikroalbuminüri olmayan tip 1 DM hastalarının idrarında nefrin saptanabildiği gösterilmiştir (82). Jim ve ark. 2012 yılında yaptığı çalışmada diyabetik nefropati gelişmiş 15 hastanın renal biyopsi materyallerinde nefrin, podosin, sinaptopodin ekspresyonlarını ve tip 2 DM'li hastaların idrarlarında nefrin düzeyleri değerlendirilmiştir. Diyabetik nefropati gelişen hastaların renal dokularında nefrin, podosin ve sinaptopodin sentezinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Normoalbuminürik olan tip 2 DM hastaların %54'ünde nefrinüri saptanmıştır (75). Bu durum Patari ve ark. daha önce normoalbuminürik DM'li 3 hastanın birinde nefrinüri saptadığı çalışmada olduğu gibi nefrinürinin erken hastalık döneminde de var olduğu ve nefropatinin ilerleyen dönemlerinde arttığını gösterir. Patari ve ark. yaptığı çalışmada mikroalbuminüri ve makroalbuminüri aşamalarında benzer nefrinüri düzeyleri saptamalarına rağmen Jim ve ark. yaptığı çalışmada nefrinüri ve albuminüri arasında belirgin pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$) (75,82).

Menne ve ark. 2006 yılında yaptığı bir çalışmada hayvan modellerinde albuminüriye karşı korunduğu gösterilen protein kinaz C alfa

(PKC α) aktivasyonunun, nefrin ekspresyonunun düzenlenmesinde ve DM durumundaki glomerüler geçirgenliğin düzenlenmesinde önemli bir hücre içi sinyal yolu olabileceğini ortaya koymuştur (81). Takno ve ark. 2006 yılında yaptığı çalışmada makrofajların yanı sıra makrofaj türevli sitokinler IL-1 ve TNF α 'nın podositlerde nefrin gen promotörünün aktivitesini belirgin şekilde bastırıldığını ortaya koydu. Bu deneysel modelde, proteinüri makrofajların infiltrasyonuna, aktive podositlerin fenotipik değişikliklere uğramasına ve nefrin ekspresyonunun kaybedilmesine neden olmaktadır (105).

Doublier ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada mikroalbuminüri ya da nefrotik sendromu olan tip 1 ve tip 2 DM'li 23 hastadan renal biyopsi yaparak renal nefrin ekspresyonuna bakılmıştır. Bu çalışmada tip 1, tip 2 DM'li hastalarda ve nefropatisi olan hastalarda glomerüllerde nefrin kaybını gösterilmiştir (106).

Coward ve ark. 2007 yılında yaptığı bir çalışmada nefrin proteini eksik olan podositlerde insülin direncinin geliştiğini göstermiştir (107).

Davis ve ark. 2003 yılında DM'li hastalarda yapılan çalışmada glomerüler nefrin mRNA ekspresyonunun azaldığı ve bu azalmanın ACE inhibitörleri ve anjiyotensin 2 antagonistleri tarafından engellendiği ortaya konulmuştur (108).

Bizim çalışmamızda DM'li hastalarının serum nefrin düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,016$). Çalışmamızda Jim ve ark. çalışmasında da saptandığı gibi renal nefrin ekspresyonunun DM'li hastalarda azaldığını ve serum düzeylerinin de düştüğünü saptadık (ortanca değeri 1,85 ng/ml). Çalışmamızda idrarda nefrin düzeyi bakılamamıştır bu nedenle idrarla atılım durumu anlaşılamamıştır. Bizim çalışmamızda <5 yıl tanı almış DM hastalarının ≥ 5 yıl tanı almış DM hastalarının serum nefrin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,106$). Çalışmamız 10-18 yaş arası henüz nefropati gelişmemiş DM hastalarından oluştuğu için anlamlı fark saptanmamış olabilir. Bu hastaların uzun dönem takiplerinde bakılacak olan serum ve idrar nefrin düzeyleri ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızda hastaların HbA1c düzeyleri ile serum nefrin düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon saptandı ($p=0,041$, $r=-0,32$).

Chen ve ark. 2017 yılında yaptığı bir çalışmada preeklampsisi olan 34 olgu ve normotansif olan hamilelerin bulunduğu 68 olguda serum podokaliksin düzeylerine bakmıştır. İlk defa bu çalışmada sağlıklı hamile kadınların serumlarında podokaliksinin saptanabildiği ve düzeyinin gestasyon yaşı ile arttığı saptanmıştır. Podokaliksinin kalp, akciğer, beyin, overler ve böbrek gibi birçok organın endotel hücrelerinde salgılanabildiği gösterilmiştir. Preeklampsinin erken evresinde serum podokaliksin düzeyinin anlamlı olarak arttığı ortaya konulmuştur ($p<0,0001$). Bu çalışmada ayrıca podokaliksinin plasenta trofoblastlarından değil vasküler endotel hücrelerinden salgılandığı gösterilmiştir. Preeklampsili hastalarda serum podokaliksin düzeyinin yüksek olması endotelyal hücre hasarına bağlanmıştır (109).

Hara ve ark. 2012 yılında 72 tip 2 DM hastasının ve 142 glomerüler hastalığı olan hastanın idrarlarında podokaliksin düzeylerine baktığı çalışmada idrar podokaliksin düzeyleri DM ve glomerüler hastalıkları olan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Normoalbuminürik hastaların idrarında podokaliksin düzeyi yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca idrar podokaliksin düzeyi ile idrar albümin ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Hastaların serum kreatininin düzeyleri ve GFH düzeyleri idrar podokaliksin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışmada normoalbuminürinin olduğu diyabetik nefropatinin erken döneminde de idrar podokaliksinin yüksek olarak saptanabildiği ortaya konmuştur (110). Bizim çalışmamızda HbA1c ve serum podokaliksin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,69$). Ayrıca çalışmamızda hastaların serum kreatinin ve podokaliksin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon yoktu.

Kanno ve ark. 2003 yılında yaptığı bir çalışmada IgA nefropatisi, Henoch-Schönlein purpura nefriti, lupus nefriti, membranoproliferatif glomerulonefrit, poststreptokokal glomerulonefrit, membranöz nefropati ve fokal segmental glomeruloskleroz gibi glomerüler hastalıkları olan çocukların idrarlarındaki podokaliksin düzeyini sağlıklı çocuklarıkiyle karşılaştırmıştır.

Kontrol grubuna göre hasta grubunun idrarlarında podokaliksin düzeyi daha yüksek bulunmuştur (ortanca 3,4 pg/ml (0,6–27,2)). Ayrıca IgA nefropatisi, Henoch-Schönlein purpura nefriti, lupus nefriti, membranoproliferatif glomerulonefrit, poststreptokokal glomerulonefrit hastalarının idrarında podokaliksin düzeyi membranöz nefropati, minimal değişim nefrotik sendrom, fokal segmental glomeruloskleroz hastalarınınkinden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Ayrıca idrar podokaliksin düzeylerinin podosit hasarı ile doğru orantılı olduğunu ve idrar podokaliksin düzeyinin glomerulopatinin akut fazında kronik fazından anlamlı olarak daha yüksek saptandığı gösterilmiştir (111).

Çalışmamızda DM hastalarının serum podokaliksin düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,014$). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da olduğu gibi preeklampsinin erken evresinde serum podokaliksin düzeyi yüksek saptanmıştır ve gestasyon yaşı arttıkça serum podokaliksin düzeylerinin de arttığı görülmüştür(109). Bu durum podokaliksinin böbrekten eksprese edildiği ve böbrek fonksiyonlarında bozulma olması durumunda ekspresyonun arttığı buna bağlı idrarla atılımının da arttığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda serum podokaliksin düzeylerinin hasta grubunda düşük saptanması idrar atılımının yüksek olabileceği yönünde yorum yapmamıza neden oldu. Çalışmamızda idrar podokaliksin düzeyleri bakılmamış olduğu için bununla ilgili veri sunamamız çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Çalışmamızın güçlü yönleri; çalışmaya dahil edilen olguların pubertal dönemde olması, pubertal dönemdeki tip 1 DM hastalarında yapılan ilk çalışma olması, tip 1 DM hastalarının serum örneklerinde aynı anda üç farklı belirtecin bakıldığı ilk çalışma olmasıdır. Literatüre bakıldığında yapılan çalışmalarda; daha çok mindin, nefrin, podokaliksin belirteçlerinin idrardaki düzeylerine bakılmış olup daha önce bu üç parametrenin aynı anda serumdaki düzeylerinin bakıldığı başka bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamız pubertal yaştaki tip 1 DM hastalarında serum mindin, podokaliksin ve nefrin düzeylerinin bakıldığı ilk çalışma olması yönünden önem taşımaktadır. Bu

hastaların uzun dönem takiplerinde bakılacak olan serum ve idrar nefrin düzeyleri ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; olgu sayısının az olması, 10-18 yaş aralığındaki DM hastalarında diyabetik nefropati gelişme oranının düşük olması, eş zamanlı idrarda mindin, podokaliksin ve nefrin düzeylerinin bakılmamış olmasıydı.

Sonuç olarak; serum mindin, nefrin ve podokaliksin düzeylerinin düşük olması diyabetin erken döneminde podosit hasarını gösterebilir. Ancak bu belirteçlerin idrar düzeylerine bakılarak bu bilgilerin teyit edilmesine ihtiyaç vardır. Bu verilerin ortaya konulması için hastaların uzun dönem takibi ve takiplerinde tekrarlayan serum ve idrar mindin, podokaliksin ve nefrin düzeylerinin ölçülmesine gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Karaçorlu M, İlkova H. Diyabet mellitus. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimleri Etkinlikleri, Diyabetes Mellitus Sempozyumu; 1997; 69-77.
2. Abbott MB, Myles B, Vlasses CH, et al. Nelson textbook of pediatrics. 21th edition. Philadelphia: 2011; 1968.
3. Unger RH, Foster DW, Wilson JD et al. 16th edition, Williams Textbook of Endocrinology, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 973-1059
4. Abaci A, Bober E, Buyukgebiz A. Long term monitoring of type 1 diabetes mellitus. The Journal of Current Pediatrics 2008; 153:111-9.
5. Jia W, Li H, He YW. The extra cellular matrix protein mindin serves as an integrin ligand and is critical for inflammatory cell recruitment. Blood 2005; 106: 3854-9.
6. Murakoshi M, Tanimoto M, Gohda T et al. Role of Mindin in Diabetic Nephropathy Nephrol Dial Transplant. 2011; 26: 2153-60.
7. Sekulic M, Sekulic SP. A compendium of urinary biomarkers indicative of glomerular podocytopathy. Pathology research international 2013; 2: 1-18.
8. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatric Clinics 2005; 52: 1553-78.
9. Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme JW et al. Diabetes Mellitus in Children. In: Ramin Alemzadeh (ed). Nelson textbook of pediatrics. 19th edition. Philadelphia: Elsevier Inc; 2011; 1: 1969.
10. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, et al. First report on the nation wide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. Diabetic Medicine, 2017; 34: 405-10.
11. Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme JW et al. Diabetes Mellitus in Children. In: Ramin Alemzadeh (ed). Nelson textbook of pediatrics. 19th edition. Philadelphia: Elsevier Inc; 2011; 1: 1970.
12. Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme JW et al. Diabetes Mellitus in Children. In: Ramin Alemzadeh (ed). Nelson textbook of pediatrics. 19th edition. Philadelphia: Elsevier Inc; 2011; 1: 1972
13. Yang M, Charlton B, Gautam AM. Development of insulinitis and diabetes in B cell-deficient NOD mice. J Autoimmun 1997; 10: 257-60
14. Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme JW et al. Diabetes Mellitus in Children. In: Ramin Alemzadeh (ed). Nelson textbook of pediatrics. 19th edition. Philadelphia: Elsevier Inc; 2011; 1: 1971
15. Baker DJ, Drash AL, and Escobar O. Diabetic Ketoacidosis. In: Fima Lifshitz (ed). Pediatric Endocrinology. Fourth Edition. New York: Marcel Decker Inc; 2003; 1: 669-82.
16. Glaser N, Barnett P, McCaslin I et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. New England Journal of Medicine 2001; 344: 264-9.

17. Solberg C, Ferrez P. Diabetic ketoacidosis in children: review of pathophysiology and treatment with the use of the two bags system. *Jornal de pediatria* 2001; 77: 9-16.
18. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. 2003; 168: 859-66.
19. Escobar O, Becker DJ, Drash AL. Management of the child with diabetes. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*. 4th edition. New York: Marcel Dekker, Inc; 2003; 1: 653-82.
20. Felner EI, White PC. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics* 2001; 108: 735-40.
21. Piva JP, Czepielewski M, Garcia PC, Machado D. Current perspectives for treating children with diabetic ketoacidosis. *Jornal de pediatria* 2007; 83: 119-27.
22. Shastry RM, Bhatia V. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Indian Pediatrics* 2006; 43: 701-8.
23. Koul PB. Diabetic ketoacidosis: a current appraisal of pathophysiology and management. *Clinical Pediatrics* 2009; 48: 135-44.
24. Dunger DB, Edge JA. Predicting cerebral edema during diabetic ketoacidosis. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 302-3.
25. Hoorn EJ, Carlotti AP, Costa LA et al. Preventing a drop in effective plasma osmolality to minimize the likelihood of cerebral edema during treatment of children with diabetic ketoacidosis. *Journal of Pediatrics* 2007; 150: 467-73.
26. Trachtman H, Barbour R, Sturman JA et al. Taurine and osmoregulation: taurine is a cerebral osmoprotective molecule in chronic hypernatremic dehydration. *Pediatric Research* 1988; 23: 35-9.
27. Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2005; 146(5):688-92.
28. Wheat LJ. Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980; 3: 187-97.
29. Peyroux J, Sternberg M. Advanced glycation endproducts (AGEs): pharmacological inhibition in diabetes. *Pathologie Biologie* 2006; 54: 405-19.
30. Chibber R, Molinatti PA, Rosatto N, et al. Toxic action of advanced glycation endproducts on cultured retinal capillary pericytes and endothelial cells: relevance to diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1997; 40: 156-64.
31. Lapolla A, Traldi P, Fedele D. Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins. *Clinical biochemistry* 2005; 38: 103-15.
32. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Recognition and uptake of human diabetic peripheral nerve myelin by macrophages. *Diabetes* 1985; 34: 553-7.
33. Grant M, Russel B, Fitzgerald C, et al. Insulin-like growth factors in vitreous: studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes* 1986; 35: 416-20.
34. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspect of active

- oxygen/free radicals. *The Japanese journal of physiology* 1996; 46: 15-32.
35. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease. *The Framingham Study*. 1979; 241: 2035–38.
 36. Bayraktar Z. Diabetik retinopatinin sınıflandırılması, erken tanı ve takibi. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 1990; 20: 136-9.
 37. Fıçioğlu C, Aydın A, Hakan M, et al. Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *The Turkish Journal of Pediatrics* 1994; 36: 97–104.
 38. Younger DS, Bronfin L. Overview of Diabetic Neuropathy. *Seminars in Neurology* 1996; 16: 107–13.
 39. Solomon T, Giurini J, Logerfo F. The Diabetic Food. In: Aristidis V (eds). *Diabetic Neuropathy*. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press Inc.; 2006; 105.
 40. Twyman S, Rowe D, Mansell P, et al. Longitudinal study of urinary albumin excretion in young diabetic patients--Wessex Diabetic Nephropathy Project. *Diabetic medicine* 2001; 18: 402-8.
 41. Friedman EA. Renal syndromes in diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1996; 25: 293-24.
 42. Phillips AO, Steadman R. Diabetic nephropathy: The central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury. *Histology and histopathology* 2002; 17: 247-52.
 43. Warram JH, Scott LJ, Hana LS, et al. Progression of microalbuminuria to proteinuria in Type 1 diabetes: Non linear relationship with hyperglycemia. *Diabetes* 2000; 49: 94-100.
 44. Couper JJ, Clarke CF, Byrne GC, et al. Progression of borderline increases in albuminuria in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic medicine* 1997; 25: 766-71.
 45. Shield JP, Hunt LP, Baum JO. Screening for diabetic microalbuminuria in routine clinical care: Which method? *Archives of disease in childhood*. 1995; 72: 524-6.
 46. Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC. Complications of diabetes mellitus in childhood. *Pediatrics Clinics*. 2005; 52: 1735-53.
 47. Breiteneder-Geleff S, Matsui K, Soleiman A, et al. Podoplanin novel 43-kd membrane protein of glomerular epithelial cells, is down-regulated in puromycin nephrosis, *American Journal of Pathology*, 1997; 45: 1141–52.
 48. Feinstein Y, Klar A. The neuronal class 2 TSR proteins F-mindin and Mindin: a small family with divergent biological activities. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004: 975-80.
 49. Feinstein Y, Borrell V, Garcia V, et al. F-mindin and mindin: two structurally and functionally related genes expressed in the hippocampus that promote outgrowth of embryonic hippocampal neurons. *Development*, 1999: 126: 3637–48.
 50. Manda R, Kohno T, Matsuno Y, et al. Identification of genes (SPON2 and C20orf2) differentially expressed between cancerous and noncancerous lung cells by mRNA differential display, *Genomics*, vol. 1999;61: 5–14.
 51. Adams JC, Tucker RP, The thrombomodulin type 1 repeat (TSR)

- superfamily: diverse proteins with related roles in neuronal development, *Developmental Dynamics*, 2000; 218: 280–99.
52. Li Y, Cao C, Jia W, et al. Structure of the F-mindin domain of mindin, an integrin ligand and pattern recognition molecule, *EMBO Journal*, 2009; 28: 286–97.
 53. Jia W, Li H, He Y W, The extracellular matrix protein mindin serves as an integrin ligand and is critical for inflammatory cell recruitment, *Blood*, 2005; 106: 3854–9.
 54. Li H, Oliver T, Jia W, et al. Efficient dendritic cell priming of T lymphocytes depends on the extracellular matrix protein mindin, *EMBO Journal*, 2006; 25: 4097–107.
 55. Li Z, Garantziotis S, Jia W, et al. The extracellular matrix protein mindin regulates trafficking of murine eosinophils into the airspace, *Journal of Leukocyte Biology*, 2009; 85: 124–31.
 56. He YW, Li H, Zhang J, et al. The extracellular matrix protein mindin is a pattern-recognition molecule for microbial pathogens, *Nature Immunology*, 2004; 5: 88–97.
 57. Jia W, Li H, He YW. Pattern recognition molecule mindin promotes intranasal clearance of influenza viruses, *Journal of Immunology*, 2008; 180: 6255–61.
 58. Guleng B, Lian YM, Ren JL. Mindin is upregulated during colitis and may activate NF- κ B in a TLR-9 mediated manner, *World Journal of Gastroenterology*, 2010; 16: 1070–5.
 59. Wang L, Lu Y, Zhang X, et al. Mindin is a critical mediator of ischemic brain injury in an experimental stroke model. *Experimental neurology* 2013; 247: 506-16.
 60. Simon I, Liu Y, Krall KL, et al. Evaluation of the novel serum markers B7-H4, Mindin 2, and DcR3 for diagnosis and early detection of ovarian cancer. *Gynecologic oncology* . 2007; 106: 112-8.
 61. Lucarelli G, Rutigliano M, Bettocchi C, et al. Mindin-2, a secreted extracellular matrix protein, is a novel diagnostic biomarker for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2013; 190: 2271-7.
 62. Schmid F, Wang Q, Huska MR, et al. SPON2, a newly identified target gene of MACC1, drives colorectal cancer metastasis in mice and is prognostic for colorectal cancer patient survival. *Oncogene*. 2016; 35: 5942-52.
 63. Zhu LH, Wang A, Luo P, et al. Mindin 2 Inhibits Hepatic Steatosis, Insulin Resistance and Obesity via Interaction with Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α in Mice, *Journal of Hepatology*. 2014; 60: 1046-54.
 64. Kazanskaya O, Glinka A, Del Barco Barrantes I, et al. R-Mindin2 is a secreted activator of Wnt/beta-catenin signaling and is required for *Xenopus* myogenesis. 2004; 7: 525–34.
 65. Kim KA, Wagle M, Tran K, et al. R-Mindin family members regulate the Wnt pathway by a common mechanism. *Molecular biology of the cell* , 2008; 19: 2588–96.
 66. Han XH, Jin YR, Seto M, et al. AWNT/beta-catenin signaling activator, R-mindin, plays positive regulatory roles during skeletal myogenesis. *Journal of Biological Chemistry* .2011; 286: 10649–59.

67. Bell SM, Schreiner CM, Wert SE, et al. R-mindin 2 is required for normal laryngeal-tracheal, lung and limb morphogenesis. *Development*. 2008; 135: 1049–58.
68. Yamada W, Nagao K, Horikoshi K, et al. Craniofacial malformation in R-mindin2 knockout mice. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009; 381: 453–8.
69. Luo JH, Ren B, Keryanov S, et al. Transcriptomic and genomic analysis of human hepatocellular carcinomas and hepatoblastomas. *Hepatology* 2006; 44: 1012-24.
70. Parry R, Schneider D, Hudson D, et al. Identification of a novel prostate tumor target, mindin/RG-1, for antibody-based radiotherapy of prostate cancer. *Cancer research*. 2005; 65: 8397-405.
71. Chandrasinghe P, Stebbing J, Warusavitarne J. The MACC1-SPON2 axis: a new biomarker and therapeutic target in colorectal cancer. *Oncogene*. 2017; 36: 1474-5.
72. Kahvecioglu S, Guclu M, Ustundag Y, et al. Evaluation of serum Spondin 2 levels in the different stages of Type 2 diabetic nephropathy. *Nephrology*. 2015; 20: 721-6.
73. Yuan X, Bian T, Liu J, et al. Mindin2 is a new prognostic biomarker for lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2017; 8: 593-4.
74. Hatun Ş, Yenigün M, Altuntaş Y (eds). Çocukluk çağı diyabeti. In: Her Yönüyle Diabetes Mellitus'da. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001; 1: 839-52.
75. Jim B, Ghanta M, Qipo A, et al. Dysregulated nephrin in diabetic nephropathy of type 2 diabetes: a cross sectional study. 2012; 7: 36-41.
76. Putaala H, Soininen R, Kilpeläinen P, et al. The murine nephrin gene is specifically expressed in kidney, brain and pancreas: inactivation of the gene leads to massive proteinuria and neonatal death, *Human Molecular Genetics*. 2001; 10: 1–8.
77. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein, nephrin, is mutated in congenital nephrotic syndrome, *Molecular Cell*, 1998;1: 575–82.
78. Hallman N, Hjelt L, Ahvenainen EK. Nephrotic syndrome in newborn and young infants. *Annales Paediatricae Fenniae*, 1956; 2: 227–41.
79. Saleem MA, Ni L, Witherden I, et al. Co-localization of nephrin, podocin, and the actin cytoskeleton: evidence for a role in podocyte foot process formation, *American Journal of Pathology*, 2002; 161: 1459–66.
80. Schwarz K, Simons M, Reiser J, et al. Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin, *The Journal of Clinical Investigation*, 2001; 108: 1621–9.
81. Menne J, Meier M, Park JK, et al. Nephrin loss in experimental diabetic nephropathy is prevented by deletion of protein kinase C alpha signaling in vivo. *Kidney international* 2006; 70: 1456–62.
82. Patari A, Forsblom C, Havana M, et al. Nephriuria in diabetic nephropathy of type 1 diabetes, *Diabetes*, 2003; 52: 2969–74.
83. Ng DPK, Tai BC, Tan E, et al. Nephriuria associates with multiple renal traits in type 2 diabetes, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011; 26: 2508–14.

84. Son GH, Kwon JY, Lee S, et al. Comparison of serum and urinary nephrin levels between normal pregnancies and severe preeclampsia, *European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology*, 2013; 166: 139–44.
85. Wang G, Lai FM, Lai KB, et al. Messenger RNA expression of podocyte associated molecules in the urinary sediment of patients with diabetic nephropathy, *Nephron, Clinical Practice*, 2007; 106: 169–79.
86. Szeto CC, Lai KB, Chow KM et al. Messenger RNA expression of glomerular podocyte markers in the urinary sediment of acquired proteinuric diseases, *Clinica Chimica Acta*, 2005; 361: 182–90.
87. Nielsen JS, Graves ML, Chelliah S, et al. The CD34-related molecule podocalyxin is a potent inducer of microvillus formation. 2007; 2: 207.
88. Doyonnas R, Nielsen JS, Chelliah S, et al. Podocalyxin is a CD34-related marker of murine hematopoietic stem cells and embryonic erythroid cells, *Blood*, 2005; 105: 4170–8.
89. Vituriera N, McNagny K, Soriano E, et al. Pattern of expression of the podocalyxin gene in the mouse brain during development, *Gene Expression Patterns*, 2005; 3: 349–54.
90. Li Y, Li J, Straight SW, et al. PDZ domain mediated interaction of rabbit podocalyxin and Na⁺/H⁺ exchange regulatory factor-2, *American Journal of Physiology, Renal Physiology*, 2002; 282: 1129–39.
91. Schmieder S, Nagai M, Orlando RA, et al. Podocalyxin activates RhoA and induces actin reorganization through NHERF1 and Ezrin in MDCK cells, *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004; 15: 2289–98.
92. Orlando RA, Takeda T, Zak B, et al. The glomerular epithelial cell anti-adhesin podocalyxin associates with the actin cytoskeleton through interactions with ezrin, *Journal of the American Society of Nephrology*, 2001; 12: 1589–98.
93. Doyonnas R, Kershaw DB, Duhme C, et al. Anuria, omphalocele, and perinatal lethality in mice lacking the CD34-related protein podocalyxin, *Journal of Experimental Medicine*, 2001; 194: 13–27.
94. Hara M, Yamamoto T, Yanagihara T, et al. Urinary excretion of podocalyxin indicates glomerular epithelial cell injuries in glomerulonephritis, *Nephron*, 1995; 69: 397–403.
95. Hara M, Yanagihara T, Kihara I, et al. Cumulative excretion of urinary podocytes reflects disease progression in IgA nephropathy and Schönlein-Henoch purpura nephritis, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2007; 2: 231–8.
96. Hara M, Yanagihara T, Itoh M, et al. Immunohistochemical and urinary markers of podocyte injury, *Pediatric Nephrology*, 1998; 12: 43–8.
97. Garovic VD, Wagner SJ, Turner ST, et al. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia *American journal of obstetrics and gynecology* 2007; 196: 1–7.
98. Debruin EJ, Hughes MR, Sina C, et al. Podocalyxin regulates murine lung vascular permeability by altering endothelial cell adhesion. 2014; 9: 108.
99. Horrillo A, Porrás G, Ayuso MS, et al. Loss of endothelial barrier integrity in mice with conditional ablation of podocalyxin (Podxl) in endothelial

- cells. *European journal of cell biology*. 2016; 95: 265–76.
100. Somasiri A, Nielsen JS, Makretsov N, et al. Overexpression of the anti-adhesin podocalyxin is an independent predictor of breast cancer progression. *Cancer research*. 2004; 64: 5068–73.
 101. Casey G, Neville PJ, Liu X, et al. Podocalyxin variants and risk of prostate cancer and tumor aggressiveness. *Human molecular genetics* 2006; 15: 735–41.
 102. Ney JT, Zhou H, Sipos B, et al. Podocalyxin-like protein 1 expression is useful to differentiate pancreatic ductal adenocarcinomas from adenocarcinomas of the biliary and gastrointestinal tracts. *Human pathology* 2007; 38: 359–64.
 103. Kelley TW, Huntsman D, McNagny KM, et al. Podocalyxin: A marker of blasts in acute leukemia. *American journal of clinical pathology* 2005; 124: 134–42.
 104. Stanhope-Baker P, Kessler PM, Li W, et al. The Wilms tumor suppressor-1 target gene podocalyxin is transcriptionally expressed by p53. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279: 33575–85.
 105. Takano Y, Yamauchi K, Hayakawa K, et al. Transcriptional suppression of nephrin in podocytes by macrophages: roles of inflammatory cytokines and involvement of the PI3K/Akt pathway. *FEBS Letters* 2007; 581: 421–6
 106. Doublier S, Salvidio G, Lupia E, et al. Nephrin expression is reduced in human diabetic nephropathy: evidence for a distinct role for glycated albumin and angiotensin II. *Diabetes* 2003; 52: 1023–30.
 107. Coward RJ, Welsh GI, Koziell A, et al. Nephrin is critical for the action of insulin on human glomerular podocytes. *Diabetes* 2007; 56: 1127–35.
 108. Davis BJ, Cao Z, De Gasparo M, et al. Disparate effects of angiotensin II antagonists and calcium channel blockers on albuminuria in experimental diabetes and hypertension: potential role of nephrin. *Journal of hypertension* 2003; 21: 209–16.
 109. Chen Q, Wang Y, Li Y, et al. Serum podocalyxin is significantly increased in early-onset preeclampsia and may represent a novel marker of maternal endothelial dysfunction. *Placenta* 2017; 57: 322.
 110. Hara M, Yamagata K, Tomino Y, et al. Urinary podocalyxin is an early marker for podocyte injury in patients with diabetes: establishment of a highly sensitive ELISA to detect urinary podocalyxin. *Diabetologia* 2012; 55: 2913–9.
 111. Kanno K, Kawachi H, Uchida Y, et al. Urinary sediment podocalyxin in children with glomerular diseases. *Nephron Clinical Practice* 2003; 95: 91–9.

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan, hekimlik hayatımda örnek aldığım tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Erdal Eren'e teşekkürlerimi sunarım.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca, hekimlik ahlakı, tıp etiği konusunda çok şey öğrendiğim ve pediatri eğitimimde üzerimde çok emeği bulunan değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nilgün Köksal'a, hekimlik hayatımda kendime örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Betül Berrin Sevinir'e, hastaya yaklaşım, çalışma disiplini ve ahlakı ile bana çok katkıları olan sevgili hocam Doç. Dr. Hilal Özkan'a ve diğer tüm hocalarıma, beraber çalışma imkanı bulduğum yandal uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, beni bugünlere getiren hayatımdaki zorlu süreçlerde karşılıksız desteklerini esirgemeyen aileme; hayatımda her zaman rol modeli olan babama, sevecenliği ve alçak gönüllülüğü ile bana örnek olan anneme, yaşamımı anlamlı kılan, bugüne kadar sabrını ve güleryüzünü esirgemeyen, kendimi güvende hissetmemi sağlayan hayat arkadaşım Murat Şambel'e ve oğlum Akın Şambel'e hayatımda oldukları için ve bana destekleri için teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında İstanbul'da doğdum. İlköğretimimi Yeşilköy Halil Vedat Fıratlı İlköğretim Okulunda tamamladıktan sonra ortaöğretimimi Kadıköy Anadolu Lisesi'nde 2007 yılında tamamladım. 2013 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Eylül 2013 Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım 23 Kasım 2013 tarihinden beri Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim.