T.C

HİTİT ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN VE SİTOKİN SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ

Sevil UZELİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Emre AVCI

MART 2016

ÇORUM

Sevil UZELI tarafından hazırlanan ''Diyabetik Nefropatili Hastalarda Adezyon Moleküllerinin ve Sitokin Seviyelerinin Belirlenmesi " adlı tez çalışması ..16.../..03...../..2016.. tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir

Prof. Dr. Aydın ÖZLÜK ....

Doç. Dr. Suna CEBESOY ....

Yrd. Doç. Dr. Emre AVCI ....

Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..31.03.2016... tarih ve ..2016/54 .....sayılı kararı ile ...Sevil.UZELİ.....'ın Biyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.

Prof. Dr. Ali KILIÇARSLAN

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdür Vekili

TEZ BEYANI

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN VE SİTOKİN SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ

Sevil UZELİ

HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Mart 2016

ÖZET

Diyabetik nefropati, diyabetes mellitusun önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Aynı zamanda, son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenidir. Bu hastalarda çeşitli nedenlerle hücre adezyon molekülleri ve sitokin seviyelerindeki değişiklikler ile kendini gösteren immün bozukluklar görülmektedir. Bu nedenle çalışmamız da kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi uygulanan diyabetik nefropatili hastalarda bazı adezyon molekülleri (sVCAM-1, sICAM, sPCAM-I, E-selektin ve P-selektin) ve bazı sitokin (IL-2, IL-6, ve TGF-B) seviyelerinin belirlenerek birlikte değerlendirilmesi amaçlandı. Tüm parametrelerin seviyeleri enzim immün assay yöntemi ile belirlendi. sVCAM, sICAM, pCAM-I, E selektin ve P selektin parametrelerinin diyaliz öncesi ve sonrası değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olmakla birlikte diyaliz öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında diyaliz sonrası değerlerin diyaliz öncesi değerlerden yüksek olduğu tespit edildi. IL-2, IL-6 ve TGF beta –I değerleri kontrol grubuna göre artmış bulundu. IL-6 ve IL-2'nın diyaliz öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında diyaliz sonrası değerlerin, kontrol grubu ve diyaliz öncesi değerlerine göre yüksek olduğu belirlendi. Bizim çalışmamızda diyaliz sonrası tüm değerlerin diyaliz öncesi değerlerine göre artış gösterdiği belirlendi.

Sonuç olarak, yaptığımız çalışma diyaliz ile çalışılan parametrelerde meydana gelen bu artış arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik nefropati, sVCAM, sICAM, pCAM-I, E- selektin ve P selektin, IL-2, IL-6, TGF-B, hemodiyaliz.

DETERMINE THE ADHESION MOLECULES AND SITOKINE LEVELS OF DIABETIC NEPHROPAHTY PATIENTS

Sevil UZELİ

HITIT UNIVERSITY
GRADUTE SCHCOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE
March 2016

ABSTRACT

Diabetic nephropathy is one of serious microvascular complications of diabetes mellitus. It also is the most important cause of recent kidney failure cases. In these patients, immunodeficiencies are observed which manifest with cell adhesion molecules and changes in cytokine levels. On this ground, our study focused on determination and joint evaluation of certain adhesion molecules (sVCAM-1, sICAM, sPCAM-I, E-selectin ve P-selectin) and certain cytokine (IL-2, IL-6 ve TGF-B) levels in patients with diabetic nephropathy who receive hemodialysis due to chronic kidney failure. Levels of all parameters were determined with enzyme immunoassay method. Pre- and post-dialysis values of sVCAM-1, sICAM, sPCAM-I, E-selectin ve P-selectin parameters were significantly higher compared to control group, while the comparison of pre- and post-dialysis values showed that post-dialysis values were higher than pre-dialysis values. IL-2, IL-6, ve TGF beta -I values were found to be increased compared to control group. When pre- and post-analysis IL-6 and IL-2 values were compared, post-dialysis values were shown to be higher than control group and pre-dialysis results. In our study, the common conclusion was that all post-dialysis values show increase when compared to pre-dialysis values. In conclusion, our study asserts the relationship between the increases taking place in dialysis and the studied parameters.

Keywords: Diabetic nephropathy, sVCAM, sICAM, pCAM-I, E- selection ve P-selection, IL-2, IL-6, TGF B-I, hemodialysis.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca hiçbir zaman desteğini benden esirgemeyen, çalışma hayatındaki başarılarıyla örnek aldığım akdemik hayatı dışında da her zaman yanımızda olan değerli tez danışmanı hocam Yrd. Doç. Dr. Emre AVCI'ya, prensipli ve özverili şekilde çalışmanın ne demek olduğunu bize en iyi şekilde öğreten Yrd. Doç. Dr. Gülçin ALP AVCI'ya, örneklerimin temininde yardımlarını esirgemeyen diyaliz merkezi çalışanlarına, laboratuar çalışmalarımda yardımlarından dolayı Asiye Aslı EMNİYET'e teşekkürlerimi sunarım.

Beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan ve desteklerini esirgemeyen aileme, ne olursa olsun her zaman yanımda olan, benim için arkadaştan da öte Merve GELDİ'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT vi

TEŞEKKÜR viii

İÇİNDEKİLER ix

ÇİZELGELER DİZİNİ xiii

ŞEKİLLER DİZİNİ xiv

SİMGELER VE KISALTMALAR xv

1. GİRİŞ 1

2. BÖBREK YETMEZLİĞİ 3

2.1. Akut Böbrek Yetmezligi 3

2.1.1. Akut böbrek yetmezliginin etiyolojisi 4

2.1.2. Akut börek yetmezliğinde epidemiyoloji 5

2.2. Kronik Böbrek Yetmezligi 5

2.2.1.Kronik böbrek yetmezliginin etiyolojisi 6

2.2.2. Kronik böbrek yetmezliğinde epidemiyoloji 6

2.3. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) 7

2.4. Klirens Kavramı 7

2.4.1 İnulin klirensi 8

2.4.2. Üre klirensi 8

2.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi KBY' nin Tedavisinde Ana İlkeler ve Tedavi Yöntemleri 8

Sayfa

2.5.1. KBY' nin Tedavisinde Ana İlkeler 8

2.5.2. KBY' de tedavi yöntemleri 9

3. DİYABETES MELLİTUS 15

3.1. Tanım 15

3.2. Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması 15

3.3. Tip 1 Diyabetes mellitus 16

3.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus 17

3.5. Epidemiyoloji 18

3.6. Tip 2 DM'li Hastalarda Morbidite ve Mortaliteye Etki Eden Değiştirilebilir Faktörler 18

3.7. Diyabetes Mellutusun Komplikasyonları 20

3.7.1. Makrovasküler komplikasyonlar 21

3.7.2. Mikrovasküler komplikasyonlar 22

4. DİYABETİK NEFROPATİ 24

4.1. Patoloji 24

4.2. Tanı, Tarama ve Doğal Seyri 25

4.3. Klinik Gidiş 27

4.4. Tip 2 Diyabetik Nefropati 27

4.5. Patogenez 29

4.6. Epidemiyoloji 34

4.7. Diyabetik Nefropatide Tedavi Yöntemleri 34

5. ADEZYON MOLEKÜLLERİ 37

5.1. İntegrinler 37

5.2. Kaderinler 37

Sayfa

5.3. Sınıflandırılamayan Adezyon Molekülleri 38

5.4. İmmünglobulin Süper Ailesi 38

5.5. Selektinler 38

5.5.1. L-Selektin 39

5.5.2. P-Selektin 39

5.5.3. E-Selektin 40

5.6. ICAM-1 40

5.7. VCAM-1 42

5.8. PCAM-1 42

6. SİTOKİNLER 44

6.1. Sitokinlerin Tanımı 44

6.2 Sitokinlerin Genel Özellikler 44

6.3. Sitokinlerin Sınıflandırılması 47

6.3.1. İnterlökin -2 48

6.3.2. İnterlokin-6 (IL-6) 49

6.3.3 Transformıng Büyüme Faktörü-B (TGF-B) 50

7. DİYABETİK NEFROPATİ OLUŞUMUNDA ADEZYON MOLEKÜLLERİ VE SİTOKİNLERİN ROLÜ 51

8. MATERYAL VE METOT 53

8.1. Materyal 53

8.2. Metot 54

8.2.1. Adezyon molekül seviyelerinin tayini 54

8.2.2. Sitokin molekül seviyelerinin tayini 60

Sayfa

9. BULGULAR 66

9.1. Adezyon Moleküllerinin Seviyelerinin Belirlenmesi 68

9.1.1. P-Selektin seviyesinin belirlenmesi 68

9.1.2. E-Selektin seviyesinin belirlenmesi 70

9.1.3. sICAM-1 seviyesinin belirlenmesi 72

9.1.4. sVCAM-1 seviyesinin belirlenmesi 74

9.1.5. sPCAM-1 seviyesinin belirlenmesi 76

9. 2. Sitokin Seviyelerinin Belirlenmesi 78

9.2.1. IL-2 seviyesinin belirlenmesi 78

9.2.2. IL-6 seviyesinin belirlenmesi 80

9.2.3. TGFB-1 seviyesinin belirlenmesi 82

10. TARTIŞMA 84

11. SONUÇ 91

KAYNAKLAR 93

ÖZGEÇMİŞ 111

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 9.1. Tüm çalışma gruplarına ait cinsiyet ve yaş verileri 66

Çizelge 9.2. Hemodiyaliz Tedavisi uygulanan DN hastalarına ait veriler 66

Çizelge 9.3. Hemodiyaliz tedavisi uygulanan DN' li hastalara ait bazı biyo-kimyasal veriler 67

Çizelge 9.4. Tüm hasta gruplarında P- Selektin değerleri 68

Çizelge 9.5. Tüm çalışma gruplarında P-Selektin seviyeleri 69

Çizelge 9.6. Tüm hasta gruplarında E- Selektin değerleri 70

Çizelge 9.7. Tüm hasta gruplarında E-Selektin seviyeleri 71

Çizelge 9.8. Tüm hasta gruplarında sICAM-1değerleri 72

Çizelge 9.9. Tüm çalışma gruplarında sICAM-1 seviyeleri 73

Çizelge 9.10. Tüm hasta gruplarında sVCAM değerleri 74

Çizelge 9.11. Tüm çalışma gruplarında sVCAM-1 seviyeleri 75

Çizelge 9.12. Tüm hasta gruplarında sPCAM-1değerleri 76

Çizelge 9.13. Tüm çalışma gruplarında sPCAM-1seviyeleri 77

Çizelge 9.14. Tüm hasta gruplarında IL-2 değerleri 78

Çizelge 9.15. Tüm çalışma gruplarında IL-2 seviyeleri 79

Çizelge 9.16. Tüm hasta gruplarında IL-6 değerleri 80

Çizelge 9.17. Tüm çalışma gruplarında IL-6 seviyeleri 81

Çizelge 9.18. Tüm hasta gruplarında TGFB-1 değerleri 82

Çizelge 9.19. Tüm çalışma gruplarında TGFB-1 seviyeleri 83

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.1.Diyabetik nefropati gelişimi moleküler mekanizması 25

Şekil 4.2.Non-enzimatik glukozilasyon şeması 30

Şekil 4.3.Poliol yolu 31

Şekil 5.1. Selektin ailesi 39

Şekil 5.2. İnsanda ICAM-1 yapısı 41

Şekil 5.3. İnsanda PECAM-1 yapısı 43

Şekil 6.1. Sitokinlerin farklı hücre tiplerine etkileri 45

Şekil 6.2. Sitokinlerin etki tarzları 46

Şekil 6.3. IL-2 yapısı 48

,

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

%	Yüzde
dl	Desilitre
g	Gram
L	Litre
Mg	Miligram
pg	Pikogram
µmol	Mikromol
nm	Nanomol
mmol	Milimol

Kısaltmalar

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
LT	Lenfotoksin
AGE	İlerlemiş Glikozilasyon Son Ürünleri
BGT	Bozulmuş Glukoz Tolerans
GLYCAM-1	Glikolize Hücre Adezyon Molekülü-1
SLE	Siyalil Lewis
CLA	Kutanöz Lenfosit Ajan
PSGL-1	P- Selektin Glikoprotein Ligand-1
ESL-1	E- Selektin Glikoprotein Ligand -1
BY	Böbrek Yetmezliği
CRP	C-Reaktif Proteini
DM	Diyabetes Mellitus
DN	Diyabetik Nefropati
ELISA	Enzim-Bağlı-İmmün Assay
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı

HDM	Hücre Dışı Matrıks
HD	Hemodiyaliz
PAS	Perodic Asid Schiff
GBM	Glomerular Bazal Membran
HSCRP	Yüksek Duyarlılıklı C Reaktif Protein
HT	Hipertansiyon
ROÜ	Radikal Oksijen Ürünleri
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
RAS	Renin-Anjiyotensin Sistemi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TNF-A	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
TND	Türk Nefroloji Derneği
IFN-Λ	Interferon
LPS	Lipopolisakkarit
MAC-1	Macrophage Antigen 1
LFA 1	Leukocyte Functon Associated Antijen
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
GSH	Glutatyon
Mİ	Miyokard İnfaktüs
PKC	Protein Kinaz C
TGFB-1	Transformıng Büyüme Faktörü-B
ICAM-1	Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
ICAM-2	Hücreler Arası Adezyon Molekülü-2
ICAM-3	Hücreler Arası Adezyon Molekülü-3
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
PECAM-1	Trombosit Endotel Adezyon Molekülü- 1
IL-2	Interlokın 2

IL-1	Interlokın 1
IL-6	Interlokın 6
ADA	American Diabetes Association
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Factor
IGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
OGTT	Glukoz Tolerans Testi I
NFKB	Nükleer Faktör Kappa-B
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
HDL	High- Density Lipoprotein
NUKPDS	United Kingdom Prospective Diabete Study
MADCAM-1	Mukozal Adressin Hücre Adezyon Molekülü -1
TURDEP	Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
MODY	Gençlerde Görülen Olgunluk-Başlangıçlı Diyabet
GM-CSF	Granulosit Makrofaj Koloni Similatör Faktör
M -CSF	Monosit Makrofaj Koloni Similatör Faktör

1. GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olarak tanımlanan metabolik bozukluk dünyada yaygın olmakla birlikte bu bozukluğun mortalitesi ve morbiditesi de yüksektir. KBY, glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalmasıyla oluşan nefronların yitirilmesi ve seneler sonra böbreğin geri dönüşümsüz olarak kaybedilmesiyle sonuçlanır (Ak polat, 2001; Avcı, 2011). Ayrıca son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en yaygın olarak gözlenen nedeni diyabet olduğu ifade edilmiştir (Amog, 1997; Anonim, 2000; Çil, 2005).

Diyabetes mellitus, bütün metabolizmayı etkileyen yapısal ve fonksiyonel bozuklu ğa neden olan glisemik, insülin salgısını etkileyen bir metabolizma hastalığıdır (Ka raçorlu, 1997; Türk, 2008). İnsülin tedavisinde hasta ömrü uzatılırken birçok komp likasyon riski de artmaktadır. Çıkan bu komplikasyonlar mikro ve makrovasküler komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır (Karaçorlu, 1997; Türk, 2008). Makro vakiler komplikasyonlar arasında en önemlileri atereoskleroz ve kalp krizidir. Mik rovasküler komplikasyonlar arasında nöropati, nefropati ve retinopati yer almaktadır (Türk, 2008).

Diyabetik nefropati; sürekli proteinüri, glomerüler fonksiyon hızında gerileme ve renal bozukluklar olarak kendini göstermekle beraber kardiyovasküler ölüm oranının fazlaca gözlendiği mikrovasküler komplikasyondur (Borch,1987; Reşitoğlu, 2007).

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ile sonuçlanan KBY'yi etkileyen birden fazla durum ortaya atılmıştır. Bu durumlar arasında glomerüler hücreler, monosit makro fajlar, trombositler, kompleman ve adezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri, endotelin gibi bir çok uyarıcının böbrek hasar oluşumunda etkin olabile ceği düşünülmektedir (England, 1995; Avcı, 2011).

Hücrede bulunan yapışma proteinleri, deformasyon olan dokuya lökosit migrasyonu erken evrelerini regüle eder. Selektinler, dolaşımdaki lökositlerle endotel hücre leri arasında gözlenen kontakt durumundan sorumlu adezyon moleküleridir. Hücre ler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve bazı integrinler damarsal yüzeyde inflamasyon hücrelerin daha kararlı bir yapıda

olmasını sağlarken, Trombosit endotel adezyon molekülü- 1 (PECAM-1) kandan damar dışına hücrelerin sızmasına yardımcı olacaktır (Top ve ark., 2007).

İnflamasyonda yer aldığı düşünülen sitokinlerin nefropatinin gelişimindeki rolünün büyük olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda sitokinlerin birikmesinin, renal ve glomerüler hasarda aracı olarak ciddi bir rolünün olduğu gösterilmiştir. (Sarahe imo, 2003). IL-2, T, B lenfositlerin ve sitokin oluşumunu artırmakla birlikte iflamas yon olayında ve hücresel bağışıklığın belirlenmesinde belirteç olarak kullanılmakta dır. TGF-B1 multifonksiyonel bir sitokin olmakla birlikte, hücrenin metabolik olay larının (büyüme ve farklılaşma) kontrolü, immün tepkinin inhibisyonunda etkindir, anjiogeneze katılır, inflamatuar sürecindeki önemi bilinmektedir (Dariusz, 2013).

Son çalışmalar mikrovasküler diyabetik komplikasyonlardan diyabetik nefropatinin, inflamasyonla sonuçlandığını ve inflamasyonun renal hasarı arttırdığını ortaya çıkar mıştır (Juan, 2005).

Bu çalışmamızda diyabetik nefropatili hasta bireylerde ve kontrol grubu olarak da sağlıklı gönüllü bireylerde adezyon molekülleri (E-Selektin, P-Selektin, sVCAM-1, sICAM-1, sPECAM-1), sitokin (IL-6, TGF-Beta -I ve IL-2) seviyelerinin belirlen mesi ve diyabetik nefropati sürecine adezyon molekülleri ile sitokin seviyelerinin etkisini ortaya koyulmuştur.

2. BÖBREK YETMEZLİĞİ

Böbreklerin verilen fonksiyonları yerine getirememesi böbrek yetmezliği (BY) ola rak bilinmektedir. Böbreğin; metabolik artıkların atılımının sağlanması, vücutta sıvı - elektrolit dengesi arasında koruma, toksinlerin ve metabolik artıkların daha az zara lı hale getirilmesi, ekstrasellüler sıvı hacmiyle birlikte kan basıncının hormonal sevi yesinin düzenlenmesi, hormonların üretimi, bazı hormonlarla birlikte küçük molekül ağırlıklı proteinlerin yıkımı gibi fonksiyonları mevcuttur.

Akut veya kronik seyirli olmak üzere iki şekilde sıralanır (Llach, 1996; Avcı, 2011).

2.1. Akut Böbrek Yetmezliği

Akut böbrek yetmezliği (ABY); kan üre azotu, üremik toksiklerin ve kreatinin vü cutta birikmesiyle gözlenen ve glomerüler filtrasyon hızında (GFH) gelişen azalma yla oluşan bir durumdur. ABY'deki GFH düşüşü hızlıca gelişmektedir ancak KBY'de daha uzun bir zaman dilimi gözlenmektedir (Abernethy, 2002; Avcı, 2008). ABY'nin genellikle hastanede yatan kişilerde ortaya çıktığı gözlenir ve yatan hasta ların ortalama % 5'inde ABY mevcut hastalığı karışık hale getirebilmekte. Bunun ortalama % 0.05'inde diyaliz ihtiyacı kendini belli etmektedir (Brady, 1995; Alb right, 2001; Avcı, 2011).

Akut böbrek yetmezliği tanısı almış hasta bireylerde hayatta kalma oranlarında iyileşmeler kaydedilememesinin nedeni, ABY'nin genellikle genç olmayan popülasyonda rastlanmasıyla, ABY ile alakalı rahatsızlıkların önemli ölçüde bir morbidite ve mortaliteye sahip olmasıyla açığa çıkmıştır (Feest, 1993; Avcı, 2011). Böbrek yetmezliğinin seviyesine ve ilerlemesine göre ölüm oranı yaklaşık % 7' den % 80' lere kadar çıkabilmektedir (Finn, 1993; Thadhani, 1999; Avcı, 2011).

2.1.1. Akut böbrek yetmezliginin etiyolojisi

A) Pre-renal nedenler, Böbreklere yeterince kan ulaşmayınca GFH de düşme gözlenir ve bu düşme nedenleri arasında;

- Kan hacminin düşmesine bağlı kusma
- Düşük tansiyon, gram negatif bakterin neden olduğu sepsisler
- Fazla idrar söktürücü kullanma
- İdrarla şeker atımı
- Peritonit, akut pankreatit
- Damar genişlemesine neden olan drog kullanımı
- Kardiyovasküler yetersizlik (ağır kalp yetmezliğini takip eden)
- Tuz kaybının olmasını sağlayan renal boşluklar (Brady, 1994; Avcı, 2011).

B) Renal nedenler: Böbrek için zararlı maddeler ya da böbrekte gözlenen hastalıklar sebebiyle böbrek dokusunda deformasyon gözlenebilir. Bu renal hasara neden oluşumlar aşağıda sıralanmıştır;

- Glomerülonefrit
- Damar sertliği
- Tümör ve böbrek damarların da gerçekleşen ani kasılmalar
- Skleroderma
- Böbregin küçük ve büyük damarlarının iltihaplanması
- Travma
- Böbrek için zararlı olan maddeler, antibiyotikler, anestezikler
- İntersistiyal nefritler; ilaçlar, infeksiyon, kanda yüksek oranda kalsiyum bulunması (Brady, 1994; Avcı, 2011).

C) Post-renal nedenler:

- Üreteral engelleme
- Üreteral obstrüksiyon

- Tubülüslerden kanala kadar olan sistemde bir yerde gözlenen tıkanma (Brady, 1994; Avcı, 2011).

2.1.2 Akut böbrek yetmezliğinde epidemiyoloji

Akut böbrek yetmezliği (ABY), daha çok kökeni toplumsal bir hastalıktır. Hastanede yatan bireylerde daha fazla gözlenmektedir. Bu bireylerin %5'inde ABY mevcut hastalığı komplike edebilmekte ve bunların yaklaşık % ,005 oranındaki hastalarda hemodiyaliz tedavisi gereksinimi vardır (Avcı, 2011).

2.2. Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çok sayıda hastalık ile ilişkili nefronların ilerleyici nefron kaybı ile özelleşmiş durumdur. KBY; glomerüler süzülme seviyesinde izlenen azalma sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini sağlayamama ve endokrin- metabolik fonksiyonunda kronik ve ilerleyici bozulma durumu olarak tanımlanmıştır. GFH'deki azalmanın zamanı 3–6 aydan daha uzun seyretmektedir (Akoglu, 1996; Avcı, 2011). Glomerüler filtrasyon, 5–10 ml/dakikaya kadar geldiğinde son dönem böbrek yetmezliği (SBDY) nden söz edilir ve artık hasta bireyler diyaliz, böbrek nakli gibi renal replasman olarak adlandırılan tedavilere gereksinim duyarlar (Akpolat, 2001; Avcı, 2011). GFH, seneler geçtikce azalma gösterirken bu azalma, altta yatan sebebe göre büyük değişme gösterir. Bu özellikler incelendiğinde KBY'yi ABY'den ayıran özellikler olarak karşımza çıkmaktadır (Akpolat, 2001; Avcı, 2011).

Klinik olarak bakıldığında kronik böbrek yetmezliği, belirtisi olmayan renal fonksiyon azalmasından üremik sendroma kadar süregelen durum ile seyreder. Böbrek yetersizliğinde gözlenen durumlar karışık olup mutlak bir şekilde ayrılamaz. Ancak, evreleme klinik tanı ve tedavi planlanması bakımından oldukça önemlidir (Akoglu, 1996; Avcı, 2011).

2.2.1. Kronik böbrek yetmezliğinde etiyoloji

Son zamanlarda KBY'nin etiyolojisinde değişme olmuştur. KBY'ye neden olan durumalar arasında glomerülonefrit gözlenmekte iken günümüzde ifade edilen etiyolojiler diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. (Avcı, 2011).

2.2.2. Kronik böbrek yetmezliği epidemiyoloji

Kronik böbrek yetmezliğinde birçok sebeple gelişirken ülkelere göre değişkenlik gösteren nedenler mevcuttur. En sık rastlanan nedenler kronik glomerülonefrit, diyabet, yüksek tansiyon, polikistik böbrek hastalığı, tıkanmış üropati ve intersistiyel nefritler şeklinde sıralanabilir. (Akpolat, 2001; Hishida, 2002; Avcı, 2011).

Günümüzde KBY, rastlanma sıklığı giderek artmakta olan bir hastalıktır. KBY, hem dünyada hem de ülkemizde fazlaca görülen bir sağlık problemidir (Avcı, 2011). Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) 2003 yılı bilgilerine istinaden, ülkemizde KBY görülme sıklığı nüfus başına 118,5 hasta şeklinde olup total KBY hasta sayısı 19,015' ini bulmaktadır (Avcı, 2008).

Ülkemizde sene de yaklaşık olarak 15,000 bireye son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalığı tanısı konmakta ve yine Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına bakılarak Türkiye'de 29,000'in üzerinde hastanın diyaliz tedavisi ile yaşamını idame ettirdiği görülmektedir (Erek, 2003; Avcı, 2011).

Kronik böbrek yetmezliğinde en yaygın yöntem hemodiyalizdir. TND'ye göre 2000 yılında ülkemizde 6594 yeni hasta hemodiyaliz tedavisine başlamış olup Sağlık Bakanlığı'nın 2001 yılındaki verileri ışığında ise hemodiyaliz tedavisi alan toplam hasta birey sayısı 12,196'dır (Erek, 2003).

2.3. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)

Böbreklerde, glomerül adı verilen kapiller bölümler bulunmaktadır (Kyhse-Andersen, 1994; Pentikaeinen, 2005). Glomerüler filtrat; bowman kapsülü içine glomerülden filtre olarak geçen sıvıya denir (Pentikaeinen, 2005). Glomerüler membran; glomeruler kapillerlerin membranlarından oluşmaktadır. Başlıca 3 kısımdan oluşan Glomerüler membran; bazal, kapiller endotel ve membran dışı epitelden oluşmaktadır.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR**):** Böbrek nefronlarındaki birim zaman içinde üretilen glomerüler filtrat miktarına denilirken sağlıklı kişilerde bu değer ortalama 125 ml/dakika ve günde üretilen glomerüler filtrat miktarı yaklaşık 150- 180 litredir. Ancak bunun %99'undan fazlası yeniden emilir ve kalanıda idrar olarak atılır (Pentikaeinen, 2005). Glomerüler filtrasyon değeri ile böbrek yetmezliğinin aşamasının belirlenmesi, ilaç dozunun belirlenmesi, kronik diyaliz geçiş süresini ve tedaviye cevap süresinin belirlenmesi bakımından tayini önemlidir (Pentikaeinen, 2005).

2.4. Klirens Kavramı

Klirens formülleri; hasta tanısına glomerüler filtrasyon değeri hesaplanırken kullanılır ve Ci=(Ui V/Pi) ideal markırların klirensi X idrar akım hızı / ideal markırın plazma konsatrasyon olarak formülize edilir (Akpolat, 1996; Pentikaeinen, 2005).

Klirens ölçümü için şu şartların olması gerekmektedir:

- İdeal markır dolaşımda serbest halde dolaşmalı (Perrone, 1998; Pentikaeinen, 2005).
- Nefron boyunca sekrete olmamalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olabilme yeteneğine sahip olmalı (Manjunath, 2001; Pentikaeinen, 2005).
- Geri emilmeme durumu olmamalı (Akpolat, 1996; Pentikaeinen, 2005).

- Sabit hızda olacak şekilde endojen olarak üretilmeli ayrıca kolayca ölçülebilir olmalıdır (Akpolat, 1996; Pentikaeinen, 2005).

İdeal bir markırla gerçekleştirelen ölçümde klirens ve glomerülar filitrasyon hızı birbirine eşitlik göstermekte ve bu eşitlik infüzyon hızından bağımsız olarak gözlenmektedir (Gaspari, 1997; Price, 2000; Pentikaeinen, 2005).

2.4.1. İnulin klirensi

5200 Da ağırlığında bir polisakkarit olan inulin, ve üriner kliensi GFR ölçümün de metot olarak yıllardır kullanılmaktadır (Gaspari, 1997; Perlemoine, 2003; Pentikaeinen, 2005).

2.4.2. Üre klirensi

Üre, protein metabolizmasının büyük yan ürünü, kullanımdaki ilk endojen markır olup glomerüllerden serbest olarak süzülür, tubuluslerden salgılanmaz ancak büyük bir oranda (% 35-65) renal tubüllerden inaktif bir şekilde yeniden emilimi gerçekleşip idrarla gün içinde ortalama 20-30 g kadar üre atılır (Akpolat, 1996; Swam, 1997; Laterza, 2002; Pentikaeinen, 2005).

2.5. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisinde ana ilkeler ve tedavi yöntemleri

2.5.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin tedavisinde ana ilkeler

1. Böbreklerin fonksiyonel ihtiyatının doğru hesaplanması
2. Böbrek yetmezliğine neden olan hastalığın tedavisi
3. Böbrek yetmezliğinin seviyesini artıran nedenlerin kontrolü ile seviyenin artışının yavaşlatılması
4. Böbrek işlevlerinin azalma sebeplerini önlemek son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek işlevinin tedavi ile yerine koyulması

2.5.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde tedavi yöntemleri

a. Diyaliz

- Hemodiyaliz (HD)
- Periton Diyaliz (PD)

b. Böbrek transplantasyonu (Utaş, 2005; Akpolat, 2007).

- Diyaliz

Yarı geçirgen bir membran yardımıyla hasta kanı ile uygun diyalizat arasında sıvı-elektrolit değişimine diyaliz denir. Sıvı ve elektrolit yönü çoğunlukla hastanın kanından diyalizata doğrudur, hastanın sıvı ve elektrolit dengesizliğinin normal değerlere ulaşması amaçlanır (Akpolat, 2007).

Ultrafiltrasyon ve difüzyon olarak iki farklı yolla yapılır. Difüzyon, konsantrasyon farkı ile solüsyonun yüksek konsantrasyonlu taraftan düşük olan tarafa doğru hareket etmesidir; ultrafiltrasyon ise büyük molekül içeren çözeltiden, çözücü ve küçük moleküllerin yarı geçirgen bir zar aracılığıyla basınç uygulanarak zar dışına itildiği ve bu biçimde büyük molekülün konsantre edilmesinde geliştirilmiş bir yoldur (Utaş, 2005).

Difüzyonun hızını ve izlediği yolu yani yönünü etkileyen en önemli üç etmen (Zwada, 2003).

1. Membranın iki tarafındaki derişim farkı
2. Porlardan geçen maddelerin moleküllerin ağırlığı ve hızı
3. Membran geçirgenlik derecesidir

Kronik Böbrek Yetmezliği tedavisinde uygulanan yöntemler; Hemodiyaliz (HD), Periton Diyaliz (PD) ve hemodiyafiltrasyondur. Bunlar arasında en yaygın olanları HD ve PD dir. Özellikle akut durumlarda HD tedavisi tercih edilir (Selçuk, 2004).

Diyaliz teknolojisindeki gelişmelerle; hastaların öncelikle yaşam süresini uzatmak, daha sonra ise yaşam kalitesini arttırmak hedeflenmiştir (Akpolat, 2001). Diyaliz kullanım alanları akut ve kronik diyaliz olarak ikiye ayrılmaktadır:

Akut diyaliz: Diyaliz nedenleri arasında önceliği hem idrar azalması, hem de akut böbrek yetmezliği alır. Yine de bu durumlar gözlendiğinde hemen diyaliz tedavisine başlamak doğru olmayabilir (Akoğlu, 1997). Öncelikle hastanın durumu incelenerek renal bozukluğun nedeni ve tedavi edilebilir olup olmadığı belirlenmelidir. Fakat potasyum yüksekliği gibi hastanın hayatını tehdit eden durumlar mevcut ise diyaliz geciktirilmeden uygulanmalıdır.

Kronik Diyaliz: Kronik Böbrek Yetmezliğinde diyaliz tedavisi uygulanacak olan hastaların ilk olarak damar giriş yeri hazırlanmalıdır. Çoğunlukla KBY olan hastaların kreatinin arınma miktarı belli bir düzeyden düşük olduğunda veya üremik bir problem mevcut iken bu yöntem uygulanır (Akoğlu, 1997). Hemodiyaliz, hastalardan alınan kanın bir zar ve makine aracılığı ile sıvı ve elektrolit muhtevasının yeniden hazırlanmasıdır (Utaş, 2005). Kronik diyaliz tedavi yöntemi belirlenirken hastanın; tıbbi, yaşam şartları ve psikososyal durumuna bakılmalı ve bunlar göz önünde bulundurulmalıdır. Yaygın olarak uygulamada olan böbrek fonksiyonlarının yerine koyulması amaçlı olarak kullanılan yöntem hemodiyaliz (HD) tedavisidir (Erek, 2005).

-Hemodiyaliz

Hemodiyalizin uygulanması ilk olarak ABY tedavisinde, daha sonra ki dönem de ise KBY olan hasta bireylerde uygulanmıştır (Akpolat, 1997; Çınar, 2009). Hemodiyaliz, hasta bireyden alınan kanın pıhtılaşmasının önlenmesiyle, vücut dışında diyaliz makinası aracılığı ile yarı geçirgen bir filtreden geçmesiyle, sıvı solüt

dengesinin ve içeriğinin baştan düzenlenerek hastaya geri verilmesi işlemine verilen isimdir. Ayrıca hemodiyalizin gerçekleşmesi için yeterli ve gerekli olan kan akımı sağlanmalıdır (Akpolat, 1997; Çınar, 2009). Hemodiyalizin gerçekleşmesi için yeterli olan kan akımının sağlanabilmesi için geçici ve kalıcı damar giriş yolu bulunmalıdır (Türkmen, 2002; Çınar, 2009).

Damar giriş yolunu oluşturabilmek için yaygın olarak kullanılan, internal juguler, femoral, subklaviyen veya vene çift lümenli bir kataterin yerleştirilmesi yöntemi geçici vasküler yol için; kalıcı damar giriş yolu için ise arteriyovenöz greft ve arteriyovenöz fistül yöntemleri kullanılmaktadır (Çınar, 2009).

Atardamar ve toplardamar arasında bir pencere açılmasına arteriyovenöz fistül denilirken çoğunlukla distalden başlar ve ön kol – arka kol kullanılır (Guyton, 2001; Çınar, 2009). Eğer fistül girişiminde başarı yakalanmışsa hemodiyaliz tedavisine başlanabilir (Çınar, 2009).

Diyalizat ve kan akımlarının zıt yönlü olması, diyalizin çalışma kapasitesini arttırmak için planlanmıştır. İki yapıda da filtreler bulunabilir. Bunlar; içi boş kapiller (Hallow fiber) veya parallel tabakalar yapısındadır (Çınar, 2009).

Diyalizörlerin kimyasal içerik olarak sellüloz, substituted sellüloz, sentetik sellüloz, sentetik yapıdan oluşabilir (Akpolat, 1997; Çınar, 2009).

-Hemodiyalizin avantajları:

*Toksik maddeler vücuttan hızlıca ve başarıyla atılır.
* Haftada iki veya üç kez - dört saat uygulanması gereklidir.
* Hastanede yatarak tedavi olasılığı azdır.
* Diyaliz merkezindeki ortamı hasta bireyin diğer hastalarla aynı ortama gelerek sosyalleşmesini sağlar (Çınar, 2009).

-Hemodiyalizin dezavantajları:

* Sıvı-elektolit ve metabolik değişimin dengelenmesiyle diyalizden sonra hasta birey eskiye nazaran kendini iyi hisseder. Ancak bir sonraki seanslara kadar tekrar kötüleşmeyle birlikte rahatsızlık durumu hissedilmektedir.
*Hemodiyaliz tedavisinde çok sayıda iğne kullanılmaktadır.
*Beslenemede kısıtlanma görülür.
* Arter ile ven arasında bir geçişin oluşması için küçük cerrahi müdahale gereklidir (Çınar, 2009).

-Hemodiyalizin komplikasyonları:

Hemodiyalizin komplikasyonları yaygın görülen ve daha seyrek görülen ancak ciddiyeti olan komplikasyonları olarak iki grupta incelenmektedir (Çınar, 2009). Çokça gözlenen komplikasyonları; düşük tansiyon, bulantı, kas krampları, kaşıntı, huzursuz bacak sendromu, kusma, baş ağrısı, göğüs ve sırt ağrısı, titreme ve ateşdir. Çok gözlenmeyen fakat ciddiyeti olan komplikasyonlar; disekilibrium sendromu, aşırı duyarlılık reaksiyonu, aritmiler, kafatası içi kanama, hemoliz, hava embolisi ve kanda oksijen azalması olarak gözlenir (Zawada, 2003; Çınar, 2009).

-Periton Diyalizi

Yapay olmayan bir membranla başka bir kuvvet ve alete ihtiyaç olmadan KBY hastalarında böbrek fonksiyonlarının sürekli olarak, düzenli hale getirme işlemi periton diyaliz ile gerçekleşir ve böbrek fonksiyonlarını düzenli hale getirme, periton boşluğundaki solüt ve su emilimi periton zarındaki kapiller dolaşım ve lenfatikler yaracılığı ile oluşur. Periton zarı toksik maddeleri filtre eden yarı geçirgen zar görevi gösterir (Daugirdas, 2003; Avcı, 2008).

-Periton diyalizinin avantajları;

• Uygunlanma ve taşınma da kolaylık
• Artan renal fonksiyonun korunması
• Devamlı pıhtılaşmayı önlemeye gereksinim duyulmaması
•Kansızlığın rastlanma sıklığı
• Yavaş olsada kan biyokimyasının etkin şekilde düzenlenmesi
• Vasküler sorunu bulunan hasta bireylerde kolaylıkla uygulanabilmesi
• Kan yoluyla bulaşabilen hepatitin risknin az olması
• Hemodiyaliz gibi ağır diyetin olmaması (Avcı, 2008).

-Periton diyalizinin dezavantajları;

• Peritonit olmak üzere rezidüel enfeksiyon riski
• Diyalizin yetersiz kalabilme durumu
• Hipertriglisidemi
•Yaşlı hastalarda ve çocuklarda devamlı uygulamaya bağlı gelişen bıtkınlık hissi (Avcı, 2008).

Renal Transplantasyon

Kronik Böbrek Yetmezliğinin en özel tedavisi olarak transplantasyonun tercih edilmesinin sebebi, diyaliz tedavilerinde olduğu gibi bazı böbrek fonksiyonlarının değil tamamının yeniden kazanılması önemlidir (Akoğlu, 2002; Avcı, 2008). Fiziksel ve psikolojik açıdan bireyin yaşam kalitesi daha iyidir. Primeroksalozis, tedavi edilemeyen psikoz, immün sistemi baskılamaya meyilli tedavi ile ilerleyiş gösterebilecek bir hastalığın gözlenmesi transplantasyona engel teşkil etmektedir (Akoğlu, 2002; Avcı, 2008).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), değişik sebeplerle açığa çıkabilir. Son yirmi yıl içinde KBY'nin etiyolojisinde ciddi bir değişim gözlenmiştir.

KBY oluşumun da etkin rol oynayan glomerülonefritin yerini günümüzde diyabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonları arasında yer alan diyabetik nefropati almıştır (Avcı, 2011).

3. DİYABETES MELLİTUS

3.1. Tanım

Diyabetes mellitus, glukoz ve enerji sağlayan moleküllerin düzensiz çalışması sonucu oluşan için uzun dönemde hem vasküler hem de nöropatik komplikasyonlarla karakterize kronik bir hastalıktır (Reşitoğlu, 2007).

Diyabetes mellitus; glikozla ilgili tüm bozukluğun ortak olarak değerlendirildiği hem genetik hemde klinik olarak bir grup bozukluğu kapsamaktadır (Furchgott, 1980; Khrbanda, 2001).

Bu nedenle diyabetes mellitus organizmanın enerji metabolizmasını etkilemiş olsa da temelde plazmadaki glikoz seviyesinin anormal olması ile tanımlanmaktadır (Türk, 2008).

Bağımsız olarak hastalık insülin eksikliği olarak isimlendirilen hormonal bozukluk ile ilişikilidir ve insülin eksikliği toplam, kısmi veya birlikte incelenen insülin direnci bakımından bakıldığında değişken olarak bulunabildiği gibi diyabetle ilişkili komplike durumların oluşumunda önemli rol oynamaktadır (Coldmann, 2006).

3.2. Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması

Diyabetes mellitus için en son kabul gören tanı kriterleri ADA (American Diabetes Association)'nın 2000 yılındaki dökümanlarına bakılarak incelenmiştir (Coldmann, 2006; Reşitoğlu, 2007).

<u>DM' nin etyolojik sınıflandırılması</u>

Tip 1 DM

Otoimmün Kökenli

Tip 2 DM

İnsülin rezistansı ön planda

Diger spesifik tipler
İnsülin sekresyon defekti ön planda
Beta hücre fonksiyonundaki genetik defektler
İnsülin etkisindeki genetik defektler
Endokrinopatiler
İlaç ya da kimyasal ajanlar

3.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Çocukluk döneminde karşılaşılan Tip 1 diabetes mellitus (DM); T-hücrelerinin mediatörlüğü ile insülin sekresyonun da yer alan pankreasdaki beta hücrelerinde sürekli gözlenen, doğal bağışıklık ya da otoimmun dışı nedenlerle hasarlanma sonucu ortaya çıkan, insülinopeni ve hiperglisemi ile eksprese olan kronik metabolik bir hastalıktır (Cooke, 2004; Norris, 2005).

Çocukluk döneminde gözlenen astım ve zeka gelişimi yetersizliğnden sonra listenin 3. sırasında karşımıza çıkan, günümüzde genel olarak % 0,5-1 rastlanma sıklığı ile karşılaştığımız ciddi kronik bir hastalıktır (Gürbüz, 2005; Reşitoğlu, 2007). Tip 1 diyabette primer bozukluk pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunun azalmasıyla birlikte Tip 1 DM ile çoklu-genetik eğilim gösterir (Reşitoğlu, 2007). Genetik yatkınlığın olduğu gözlenen çocukta genelde 5-15 yaş arasında hastalığı gündeme getiren bir seri olaydan sonra hastalık hızlıca gelişmektedir (Reşitoğlu, 2007). Bu hastalarda klinik şikayetlerle beraber dolaşım sistemi içinde pankreastaki adacık hücrelerine karsı otoantikorlara (islet cell autoantibodies-ICA) rastlanır (Reşitoğlu, 2007). Doğal antikorların büyükce kısmı IgG'e benzer yapı göstermektedir. Klinik hipergliseminin başlangıcında insülin seviyesinin düşük olması beklenmektedir (Gürbüz, 2005; Reşitoğlu, 2007). Bu hasta bireylerde sadece insülin azlığı değil insülin direncide gözlenmektedir (Gürbüz, 2005; Reşitoğlu, 2007).

İnsülin direncin gözlendiği esnada hücre dışı insülin gereksimi de azalmaktadır (Gürbüz, 2005; Reşitoğlu, 2007). 1 yıldan fazla süregelen balayı fazı olarak bilinen

bu dönem, klinik baslangıçtan 10 yıl sonra bütün beta hücrelerinin harabiyeti ile birlikte insülin eksikliği olarak ortaya çıkmaktadır (Gürbüz, 2005; Reşitoğlu, 2007). Diyabetin uzun dönem düzenszi seyreden metabolik kontrole bağlı makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar açığa çıkmaktadır (Norris, 2003).

Altta yatan doğal bağışıklık düzenindeki bozukluğa, tedavinin şekline ve hiperglisemi zamanına bağlı olarak endokrin (otoimmun tiroidit ve adrenalitis) ve endokrin dışı (eklem hareket kısıtlılık sendromu, pubertal gecikme, boy kısalığı, hepatomegali, cilt komplikasyonlar) patolojilerin görülme sıklığının yüksek olduğu belirtilmiştir (Norris, 2003; Norris ve ark., 2005).

3.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabetes mellitus (DM); Pankreasta bulunan beta hücre fonksiyonlarının kaybı ile kas, yağ ve karaciğer gibi organlarda insülinin etkilerine direnç göstermesiyle karakterize bir bozukluktur (Ferranini, 1998; Eray, 2005).

Tip 2 DM, her yaşta ortaya çıkabilen fakat genellikle 30 yaşından sonra görülmekte ve çoğu tip 2 DM li hastanın obezite olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ailedeki diyabet öyküsü önemlidir (Eray, 2005). Genellikle 25 yaş öncesinde hafif hiperglisemiyle görülen monogenik, beta hücre fonksiyon eksikliği sonucunda ortaya çıkan ve seyreden bu tip diyabette (gençlerde) hastaların hekime ilk başvurma nedenleri içerisinde poliüri, polidipsi (aşırı su içme) ve polifaji gibi yakınmalarla birlikte ayrıca görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizisi gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalar yer almaktadır. Bu yakınmalar çoğunlukla ilk tanı esnasında kronik komplike durumların mevcut olduğu görülmektedir (Eray, 2005).

1997 "American Diabetes Association (ADA)" kriterlerine göre Tip 2 DM tanısı;

1. Semptomları taşıyan bir hastada rastgele bakılan kan şekerinin ≥ 200 mg/dL,
2. Açlık kan şekerinin (AKŞ) ≥ 126 mg/dL,

3. 75 g glikoz ile yapılan oral glikoz yükleme testinde ikinci saat kan şekerinin ≥ 200 mg/dL; kriterlerinden herhangi birinin açığa çıkmasıyla tanı konmaktadır (Eray, 2005; Erdoğan, 2005).

Tip 2 diyabetin doğal izlenen seyri 3 evreden oluşmaktadır ve başlangıçta yani ilk fazda insülin direnci olmasına karşın plazma glukozu normal seviyededir gözlenmiştir (Eray, 2005).

Bu ilk fazda hiperinsülinemi gözlenmektedir (Khaw ve ark., 2001; Eray, 2005). İkinci evre de insülin direncinin daha da ilerlerlediği görülmekte ve insülin seviyesi yüksekte olup postprandial (yemek sonrası) hiperglisemi başlamıştır (Khaw ve ark., 2001; Eray, 2005). Üçüncü evrede ise insülin rezistansında değişiklik görülmemesine rağmen insülin salgısı azalmakta ve açlık hiperglisemisi ile birlikte DM meydana gelmektedir (Khaw ve ark., 2001; Eray, 2005). Tip 2 DM' li olan hastalarda en sık gözlenen ölüm nedeni arasında kardiyovasküler hastalıklar görülmektedir(Eray, 2005). Yapılan çalışmalarda hipergliseminin makrovasküler hastalık ve mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya çıkarılmıştır (Donahue, 1987; Eray, 2005).

3.5. Epidemiyoloji

Eskiden beri bilinen hastalıkların başında gelen diyabetes mellitus (DM), 20.yüzyıl da tüm halkın sağlığını büyük ölçüde tehdit eden bir hastalık olup günümüzde hala tehdit unsurudur (Reşitoğlu, 2007). Türkiye'de, diyabetus mellitusu epidemiyolojik olarak inceleyen en önemli çalışmalardan birisi de TEKHARF çalışmasıdır (Reşitoğlu, 2007). Bu çalışmadan elde edilen verilere göre 2004 yılında; Tip 2 DM'li yıllık insidansi binde 9,04 hesaplanmıştır ve başlangıç diyabet yaygınlık oranı %6,3, bozuk açlık glukozunun ise %5 seviyesinde seyrettiği gözlenmiştir (Onat, 2004; Reşitoğlu, 2007). Ortalama 4 yıl izlenen bir grup hasta birey geçen zaman içerisinde %3,7 diyabetik olduğu, %3,6 oranında ise bozulmuş glikoz direncinin olduğu ortaya çıkmıştır (Onat, 2004; Reşitoğlu, 2007). TURDEP çalışması Türkiye'de diyabet yayılma oranının %7,2, bozulmuş glukoz toleransının %6,7 olduğunu duyurmuştur (Zimmet, 2001; Reşitoğlu, 2007).

3.6 Tip 2 DM'li Hastalarda Morbidite ve Mortaliteye Etki Eden Değiştirilebilir Faktörler

Hastanın psikolojik durumu: Diyabetik hastalarda psikolojik problemlerin olumsuz glisemik kontrole neden olduğu belirtilmiştir (Khalida, 2004; Eray, 2005). Dolayısıyla psikiyatri konsültasyonu, davranış tedavisi veya medikal tedavi ile psikolojik durumun düzene girmesi glisemik kontrolun iyileşmesi açısından önemlidir (Eray, 2005).

Yaşam standartlarının değişimi: Diyet ve fiziksel aktiviteler diyabet tedavisindeki ilk basamak olarak düşünülmektedir (Eray, 2005). Tip 2 diyabetin tedavisi kişiye özgü düzenlenen diyet, egzersiz ile birlikte %5-10 kilo kaybı ile başlanmasıyla akla ilk gelen glisemi kontrolü olsa da gözlenen kilo kaybıyla birlikte hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gibi diyabetle birlikte adı sıkça duyulan hastalıkların gelişme riski de azalmaktadır (Eray, 2005). Prediyabet evresindeki kişilerde %5-7 kilo kaybı ile diyabet gelişme riskinin %58 oranında azaldığı "Diabetes Prevention Program (DPP)" çalışmasıyla birlikte açığa çıkmıştır (Eray, 2005).

Sigara: Birey diyabetli de olsa non-diyabetli de olsa sigara kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür (Karim, 2005; Eray, 2005). Yapılan MRFIT meta-analizinde sigarayı bırakanlar ve bırakmayanlar kıyaslandığında aralarında ölüm yaygınlığı ve prevansta herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Saptanan bir fark olmamasına karşın epidemiyolojik verilerin hepsi sigaranın bırakılmasını ön görmektedir (Yudkin, 1993; Eray, 2005).

Antiagregan tedavi: Antiagregan (kan sulandırıcı) tedavinin aterosklerotik kalp hastalığı riskini %19 oranında azalttığı saptanmıştır (Beckman, 2002; Eray, 2005). ADA'nın yaptığı önerilere göre düşük doz aspirin tedavisi kadın ve erkek diyabetik hastalarda herhangi bir kontrendikasyon yoksa sekonder korunma açısından mutlaka önerilmelidir (Colwell, 2004; Eray, 2005).

Dislipidemi: Trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü diyabetik hastalarda en sık görülen dislipidemi örneği olarak görülmektedir (Watkins, 2003; Eray, 2005). Ayrıca miyokard infaktüsü (Mİ) geçirmeyen diyabetik hastalarla, önceden Mİ geçirmiş nondiyabetik hastaların aynı riske sahip olduğu ifade edilmiştir (Haffner, 1998; Eray, 2005). Bu yüzden diyabet kardiyovasküler hastalıkla aynı risk değeri olarak kabul edilmektedir (Eray, 2005).

Obezite: Obezitenin kontrolü yaşam stili değişimi, gerekirse farmakolojik tedavi veya cerrahi tedavi ile sağlanmalıdır (Eray, 2005).Obezitenin tedavisinin sağlanmasıyla birlikte glikoz, kan basıncı ve dislipidemi kontrol altına alınacak ve vasküler yatak problemlerinin oluşması önlenecektir (Eray, 2005).

Hiperglisemi: Diyabetle ilgili araştırma yapan bazı gruplar çalışmalarında yoğun tedavinin diyabete bağlı mortalitede etkin olduğu ve iyi glisemik kontrolle uzun süreli klinik gidiş arasında göze çarpan bir ilişki olduğu ifade etmişlerdir (Eray, 2005). Kardiyovasküler hastalık, iskemik kalp hastalığı ve total mortalitede gözlenen artışın HbA1c > 7 olduğu anda ortaya çıktığı yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (Khaw ve ark., 2001; Eray, 2005). AKŞ yanında özellikle postprandiyal (yemek sonrası) kan şekerindeki artış iskemik kalp hastalığı ve fatal iskemik kalp hastalığını da beraberinde getirmektedir (Donahue, 1987; Eray, 2005).

Öğle yemeği sonrasındaki kan şekeri düzeyi HbA1c'yi belirleyen en önemli faktörlerden biri oldu ifade edilmiştir (Curt, 2002; Eray, 2005). Bu yüzden diyabetik hastanın takibinde AKŞ, TKŞ ve HbA1c izleminin önemi vurgulanmıştır (Eray, 2005).

Tedavide esas olan durum tüm gün boyunca kan şekerinin mümkün olduğunca normale yakın tutulmasıdır (Beckmann, 2002; Eray, 2005). Tedavide kullanılan birçok ajan bulunmaktadır (Beckmann, 2002; Eray, 2005). Hastanın durumuna, kan şekeri düzeyine ve ilaçların yan etki durumu göz önüne alınarak tedavi yöntemi seçilir (Beckmann, 2002; Eray, 2005). Yaşam tarzı değişikliği tedavinin esasını oluşturur (Eray, 2005)

3.7. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabetes mellitus (DM); Özellikle retina ve renal glomerül başta olmak üzere insülinin kısmi veya tam eksikliği sonucu hiperglisemi ile seyreden ve çesitli dokularda gözlenen mikrovasküler değişikliklerle karakterize olmuş bir hastalıktır (Curt, 2002; Eray, 2005). Diyabetli hastalarda ortaya çıkan mikrovasküler komplikasyonlar üçlüsü retinopati, nefropati ve nöropatidir (Curt, 2002; Eray, 2005). Diyabetes mellitusun komplikasyonları, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır (Curt, 2002; Eray, 2005).

3.7.1. Makrovasküler komplikasyonlar

Diyabetes mellitus sadece karbonhidrat metabolizması bozukluğu ile değil, lipid ve protein metabolizması bozukluğu şeklinde ifade edilmektedir (Reşitoğlu, 2007). Diyabet, trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve VLDL kolesterol artışının gözlendiği bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Beckman ve ark., 2002; Reşitoğlu, 2007). Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar arasında, kabul görmüş ve kanıtlanmış güçlü bir ilişki bulunduğu, NCEP ATP III klavuzunda, diyabet yüksek risk faktörü olarak kabul edilmiş ve diyabetili hastaların, artmış 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskine sahip oldukları belirtilmiştir (Grundy ve ark., 2004; Reşitoğlu, 2007). Diyabeti olanlarda olmayanlara göre kardiyovasküler ölüm riski, 4 kat fazla izlenmektedir (Nesto ve ark., 2004; Reşitoğlu, 2007).

Tip 2 DM li hastaların yaklaşık % 60-80'i kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerden dolayı yaşamını kaybetmektedir (Reşitoğlu, 2007). İnflamasyon ve artmış protrombotik durum diyabetiklerdeki koroner arter hastalığının patofizyolojik mekanizmasında önemli rol oynamaktadır (Roffi, 2004; Reşitoğlu,2007).

Uzun süreli seyreden serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasıyla artmış oksidatif strese neden olmaktadır. Bu olayların sonucunda da endotelin ve anjiotensin II yapımı artarken (vazokonstriksiyon ve düz kas hücre büyümesine neden olmakta),

endotelde nitrik oksit yapımı azalmakta olup trombotik faktörler aktive olmaktadır (Reşitoğlu, 2007).

Artan oksidatif stres ve hiperglisemi ile indüklenen ileri glikolizasyon son ürünleri (AGE), fonksiyon bozukluğuna uğrayan endotelde inflamatuvar moleküllerin üretimine ve kemotaktik faktörlerin ekspresyonuna neden olmakta ve subendotelde monosit göçüne izin vermektedir (Klein, 2004; Reşitoğlu, 2007). Ateroskleroz, makrofajların düşük yoğunlukta olan lipoproteinleri (LDL) fagosite etmesi ve köpük hücrelerinin oluşumuyla gerçekleşmektedir (Reşitoğlu, 2007).

Ayrıca dokularda biriken AGE, vasküler geçirgenliğin artışına, elastikiyetini kaybetmiş damar yapısı oluşumuna neden olmaktadır (Klein, 2004; Reşitoğlu, 2007). AGE'ler, lipoproteinlerin dokudan uzaklaştırılmasını azaltır (Reşitoğlu, 2007).

3.7.2. Mikrovasküler komplikasyonlar

Diyabetes mellitusta mikrovasküler komplikasyon; küçük kan damarları, kapiller ve prekapillerin arteriolleri tutması ve kapiller bazal membranın kalınlaşması ile kendini göstermektedir (Reşitoğlu, 2007). Retina damarlarını tutarak retinopatiye ve böbreklerde ise diyabetik nefropatiye, kalpteki küçük damarları da bozarak miyokardiyopati sonucu kardiyomegali ve kalp yetmezliğine neden olabilmektedir (Abdel, 1997; Reşitoğlu, 2007). Mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve retinopatidir (Abdel, 1997; Reşitoğlu, 2007).

1- Diyabetik retinopati

İnsüline bağımlı diyabette sıklıkla görülmekte ve vakaların ortalama %9'unda gelişmektedir (Türk, 2008). Diyabet, tüm görme ile ilgili yapılarda olmak üzere çeşitli komplikasyonlar geliştirir ve bunların %84'ü retina ile ilgilidir (Karaçorlu, 1997; Türk, 2008).

Diyabetik retinopati ikiye ayrılır;

Non-proliferatif retinopatinin görülme sıklığı ve artan evresi, hastanın yaş ile hastalığın zamanıyla doğru orantılı şekilde değişmektedir (Türk, 2008).

20 yıldan fazlaca süredir diyabetli hastalarda rastlanan poliferatif retinopati; optik disk yeni damarların sıklıkla oluştuğu yerdir ve iyileşme şansı düşük olan komplikasyonlardan biri olup hastalığın etiyopatogenezinde kapiller vazodilatasyon, kan akımında artma, vasküler geçirgenlikte artış, endotel hücre fonksiyon bozukluğu ile gözlenmektedir (Türk, 2008).

2- Diyabetik nöropati

Nöropatinin oluşumundaki ana mekanizması; hiperglisemi ile orantılı olarak meydana gelen metabolik olayların, sinir sistemi üzerinde oluşturduğu olumsuz tablo ile ortaya çıkan yapısal ve işlevsel bozukluktur (Kızıltan, 1997; Türk, 2008).

3- Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati, mikroanjiopati neticeside renalde deformasyona neden olan oluşan mikrokomplikasyondur (Ana ve ark., 2010; Mızrak, 2011). Diyabete bağlı ortaya çıkan morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni olarak ifade edilmektedir (Caroline, 2009; Mızrak, 2011).

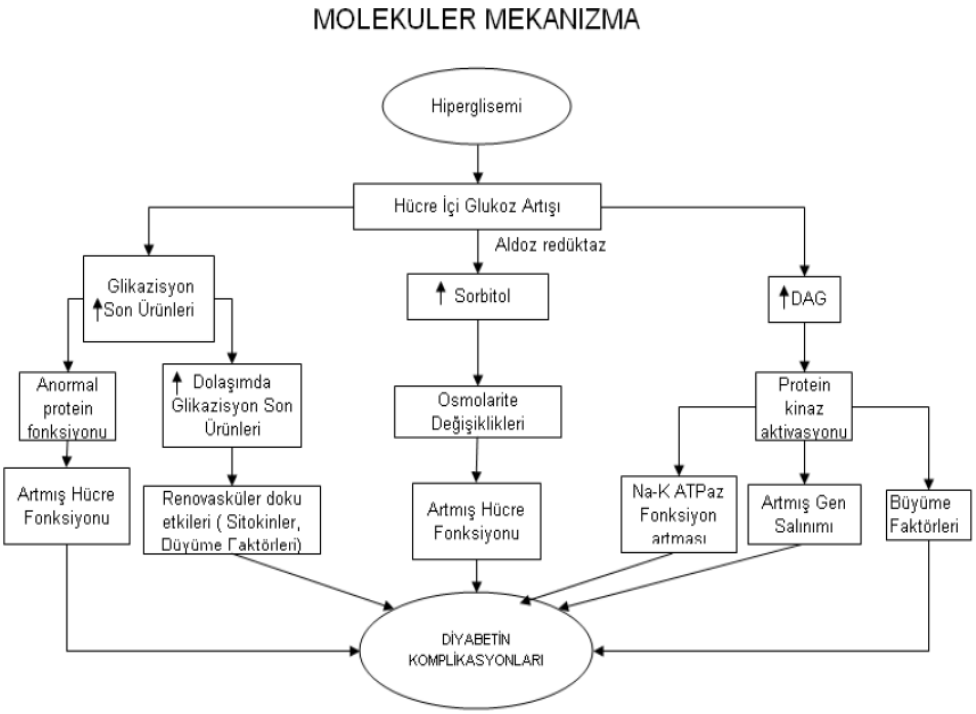
Diyabetin yüksek orandaki görülme oranına bağlı olarak tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık sebebi rastlanan haline gelmiştir (Piero, 2000; Phillips, 2002; Mızrak, 2011).

4. DİYABETİK NEFROPATİ

Tip 1 DM ve Tip 2 DM'nin sıkça rastlanan mikrovasküler komplikasyonun diyabetik nefropati olduğu ifade edilmiştir (Altınparmak, 2001; Pentikaeinen, 2005). Diyabete bağlı ölüm oranı ve morbiditenin nedenlerinden biri olan ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeniyle ilk defa diyalize giren hasta bireylerin ortalama %50'inde etiyoloji DM olarak belirtilmiştir (Williams, 2005; Pentikaeinen, 2005). Gelişmiş ülkelerde ilk kez renal replasman tedavisine başlayan hastaların yaklaşık olarak üçte birine diyabetik nefropati tanısı konulmuştur (Utaş, 2002; Pentikaeinen, 2005). Diyabetik bir hasta için, diyabetik nefropati tanısı; üç ile altı ay arasında en az iki idrar tahlilinde günlük 300 mg ve üzerinde albüminüri veya günlük 500 mg üzerinde proteinüri saptanması ile koyulan hastalık teşhisidir (Altınparmak, 2001; Pentikaeinen, 2005). Kronik bir hastalık olan diyabetik nefropati, idrarda albümin artışının yanında azalan böbrek fonksiyonu ve artan kan basıncı ile karakterize edilmektedir (Altınparmak, 2001; Pentikaeinen, 2005).

4.1. Patoloji

İki yıla kadar GBM kalınlaşması ve mezengial matriks genişlemesi gözlenir (Dönmez, 2008). Diffüz glomerüler lezyon DN'de en sık gözlenen lezyon tipidir ve Tip 1'de %90, Tip 2'de %25-50 oranında gelişmektedir (Dönmez, 2008). Bu lezyon tipi diyabete özgü olmayan matriks genişlemesine bağlıdır ve diyabetin genelde geç dönemlerinde ortaya çıkan, Periodic Acid Schiff (PAS) ile pozitif boyanan, aselüler nodüler lezyonlardır (Lai, 2004; Dönmez, 2008). Efferent arteriol tutulumu diyabete özgü olup bazen ilk bulgu olabildiği gibi diyabette hem afferent hem de efferent arteriyolde kalınlaşma görülür (Altıparmak, 2001; Dönmez, 2008). Diyabetik renal etkilenmenin başlangıç evrelerinde, glomerüler ve tübüler genişleme ile böbreklerde hipertrofik gözlenir (Lane, 1993; Dönmez, 2008). Diyabetlilerde, sık gelişebilen assendan (ince bağırsağın sağ tarafından yukarı çıkan kolon) üriner infeksiyonlar da DN sürecine katkıda bulunabileceği gözlenebilir. Papiller nekroz da diyabette görülebilir fakat gözlenen bu durum diyabete özgü değildir (Dönmez, 2008).



Şekil 4.1. Diyabetik nefropati gelişimi moleküler mekanizması (Aras, 2008)

4.2. Tanı, Tarama ve Doğal Seyri

Diyabetik nefropatinin ilerlemesi uzun bir süreyi kapsamaktadır. Tip 2 DM'li hastalarda tanısı belirlenmeden öncesinde uzun sürede kendini gösteren, hafif semptomatik evre gözlendiği için böbrek hastalığının doğal seyri tam anlaşılamamıştır ve Tip 1 DM'li hastalarda 3 yıldan önce gelişimi nadir olarak gözlense bile genellikle 5- 15 yıldan sonra gelişim göstermektedir (Pentikaeinen, 2005). Tip 1 DM'li hastada 3 yıl sonrasında tarama yapılması gerekirken Tip 2 DM'li hastada tanı koyulduğu an itibariyle renal yetmezlik bulguları aranmalıdır (Williams, 2005). Mikroalbüminüri, diyabetik nefropatinin bilinen en erken semptomlarından biridir (Pentikaeinen, 2005).

Mikroalbüminüri gözlenen Tip 1 DM'li hastalara ait özel tedavi yöntemleri verilmediğinde bunların %85- 90'ında makroalbüminüri (>300 mg/gün) gelişmesi gözlenmektedir (Williams, 2005). Tip 2 DM tanılı hastadaki renal fonksiyon kaybı ile Tip 1 DM tanılı hasta arasında belirgin bir farkın olmaması glomerüler filtrasyon

hızının bir kez azalmaya başlamasıyla gözlenir (Abdi, 2002; Pentikaeinen, 2005). Mikroalbüminuri dediğimiz olay, idrarda 30-300 mg/gün ya da 20- 200 µg/dk albümin bulunması olayıdır ve erken diyabetik nefropatinin markırı olarak değerlendirilmesiyle glomerüler filtrenin albümin gecişine izin verecek kadar hasarlandığı kabul edilir (Pentikaeinen, 2005). Makroalbüminuri ve SDBY gelişmi tüm mikroalbüminürisi olan hastalarda gözlenmez (Pentikaeinen, 2005). Genetik ve fizyolojik markırlar üzerinde araştırmalar hangi hastalarda makroalbüminiri gelişeceğini belirlemek için devam etmektedir (Anonim, 1997; Pentikaeinen, 2005).

Gün içerisinde idrarla atılan protein miktarı gece idrarından %25 oranından fazla olması nedeniyle tek örnekle tanı koymak hatalı sonuçları doğurabilmektedir (Pentikaeinen, 2005). Uygulama kolaylığı ve en önemlisi de doğruluğu açısından sabah ilk idrarda albümin (µg)/kreatinin(mg) oranı kullanılması önerilir ve albümin/kreatinin oranı tanı ve takip açısından güvenilirdir (Abdi, 2002). Albümin/kreatinin oranın 30 µg/mg altında olması normal iken bu değer 30 µg/mg üzerinde olursa anormali olarak tanımlanmasıyla üç- altı ay süresince yapılan ölçümde hastada mikroalbuminuri süreklilik gösteriyorsa tanı diyabetik nefropatidir (Pentikaeinen, 2005). İlaçlar, ağır egzersiz, ağır kalp yetmezliği, fazla protein alımı, sıvı yüklenmesi, gebelik idrar yolu enfeksiyonu idrarla atılan protein miktarını artırır (Pentikaeinen, 2005).

-<u>Diyabetik nefropati tanısını destekleyen bulgular şunlardır:</u>

Çoğunlukla hastalarda albüminuri görülürken üriner sedimentin ise karakteristik olmadığı gözlenmiştir (Altınparmak, 2001; Pentikaeinen, 2005).

Çoğu hastada da nefropati öncesinde retinopati gelişmiştir ve diyabet süresi kullanılacak ilaçların doz ayarı açısından önemli rol oynar (Pentikaeinen, 2005).

4.3. Klinik Gidiş

Tip 1 DM ve Tip 2 DM hipergliseminin sebep gösterildiği kronik metabolik hastalık olmasına karşın ayrı iki hastalık olarak değerlendirirlir ve diyabetik nefropatinin gelişimi açısından bazı bölümlerde ciddi değişik özellik gösterirler (Pentikaeinen, 2005).

4.4. Tip 2 Diyabetik Nefropati

(Pentikaeinen, 2005). Tip 2 diyabetes mellituslu hastaların ancak %30-40'ında filtrasyon artışı olur. Gözlenen bu artışın hastanın o andaki kan basıncı, önceki kan şekeri ayarı ve lipid düzeyinden bağımsız geliştiği gözlenmektedir (Pentikaeinen, 2005). Glomerullerde hipertrofi gözlenmez. Tanı anında hastaların %20-30'unda yapısal değişiklikler gözlenir. Hastaların %5- 20'sinde bu evrede geriye dönebilen mikroalbuminuri vardır (Olsen, 2002; Pentikaeinen, 2005). Hastaların 10 yıl süresince nefrotik düzeyde proteinürisi gelişmekte olup, kardiovasküler olay riskinde de artmalar gözlenmiştir (Pentikaeinen, 2005). Mikroalbüminürisi bulunan hasta bireylerin büyük bir kısmında böbrek biyopsisinde spesifik olmayan farklılıklar ya da normal durumlu glomerüller tespit edilmiştir.

Glomerülerde gözlenen histolojik değişimler diyabetik nefropati için farklılık gösterir (Altınparmak, 2001; Pentikaeinen, 2005).

GFR'deki azalma Tip 2 diyabetik nefropatili hastadan hastaya farklılık göstermekle beraber yıllık ortalama 12 ml/dk dır (Parvin,2002; Pentikaeinen, 2005). Sistolik kan basıncının yüksek olması diyabetik glomerülopatinin fazını ve GFR'deki azalmayı önemli derecede etkiler ve bu hastaların %5- 15'inde SDBY gelişir (Parvin, 2002; Pentikaeinen, 2005).

-Tip 2 Diyabetik nefropatide spesifik özellikler

Evre 1: Normal serum kreatinin seviyesi ve artan GFR. Tip 2 DM ilişkili temel hipertansiyon nedeniyle kan basıncı yüksek olabilir veya Metabolik sendrom gözlenebilir (Mogensen, 2002; Pentikaeinen, 2005).

Evre 2: Hipergliseminin tedavisinden sonra anormal gözlenen albüminuri kaybolabilir ve glisemik kontrol ile GFR hafif azalma gözlenirken, kan basıncında artma eğilimi gözlenebilir (Mogensen, 2002; Pentikaeinen, 2005).

Evre 3A: İlk tanı süresince mikroalbuminuri saptanabilir (uzun yıllar tanı konmadan kalabileceğinden) (Mogensen, 2002; Pentikaeinen, 2005). Yıllar sonra geçen sürede kan basıncındaki artış ve glisemik kontrolle ilişkili olarak normoalbüminuriden mikroalbüminuri gelişir (Mogensen, 2002; Pentikaeinen, 2005).

Evre 3B: Hipertansiyonun sık izlenmesiye birlikte glomeruler filtrasyon hızı hala normaldir fakat artma eğiliminde seyretmektedir (yapılan bazı çalışmalarda GFR'de azalma vardır) (Mogensen, 2002; Pentikaeinen, 2005).

Evre 4: 10- 15 yıl içinde diyabetli hastada tipik olarak proteinuri gelişir. Hiperglisemi ve yüksek normal kan basıncı ve hipertansiyon tedavi edilmelidir (Mogensen, 2002; Pentikaeinen,2005). Kardiovaskuler problemler ve retinopati sıklıkla gözlenir fakat her zaman yoktur (Mogensen, 2002; Pentikaeinen, 2005).

Evre 5**:** Renal yetmezlikten hemen önce veya renal yetmezlik varlığının açığa çıktığı dönemidir ve geç dönem olarak da adlandırılır (Mogensen, 2002; Pentikaeinen, 2005).

4.5. Patogenez

Genetik: DN gelişimi ile ilişkilendirilebilecek bir gen, açıkça gösterilememiştir fakat ailevi yatkınlık, genetik bir bozukluğun varlığının da etkisinin olabileceğini düşündürmüştür (Dönmez, 2008). Bazı çalışmalar, ACE geni üzerindeki delesyon ile DN arasındaki ilişkiyi ön plana çıkarmaktadır (Young, 1998). İlerleyen böbrek fonksiyon kaybının ACE D allelin inserisyon/delesyon (ACEi/D) polimorfizminin ile ilgili olduğunu düşündürmektedir (Cambien, 1992; Dönmez, 2008). ACE gen polimorfizmi ilerlemede hızlıdır ve ACE'nin inhibisyonu için tedavi uygulansa dahi ilermedeki hızı değişmeyecektir (Jacobsen, 2006; Dönmez, 2008). Proteinürik Tip 2 DM'li hastaların 10 senedir gözlem altında tutulmasıyla, DD genotipe sahip hastaların tamamında 10 yıl içinde SDBY açığa çıktıtğı bildirilmiştir (Yoshida, 1996; Dönmez, 2008).

Hiperglisemi**:** Kronik hiperglisemik gösterge olan DM'nin komplikasyonlarının gelişip ilerlemesinde, glukozun aracılık ettiği birçok metabolik işlem rol oynamaktadır (Anonim, 2003; Dönmez, 2008).

Enzimatik olmayan glikozillenme ve ileri glikasyon ürünleri : Amino asit hiperglisemi, proteinlerin nonenzimatik glikozillenmesine ve kimyasal reaksiyon sonrasında 'Amadori' adını alan ürünlerin gelişimine neden olmaktadır (Dönmez, 2008). Amadori, hipergliseminin düzeyine bağlı olup amadori ürünlerinin kan düzeyi, son 2-3 aydaki glisemik kontrol hakkında fikir vermektedir (Dönmez, 2008). İleri derecede oluşumu artan AGE, mikrovasküler komplikasyonların oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır (Forbes, 2001; Dönmez, 2008).

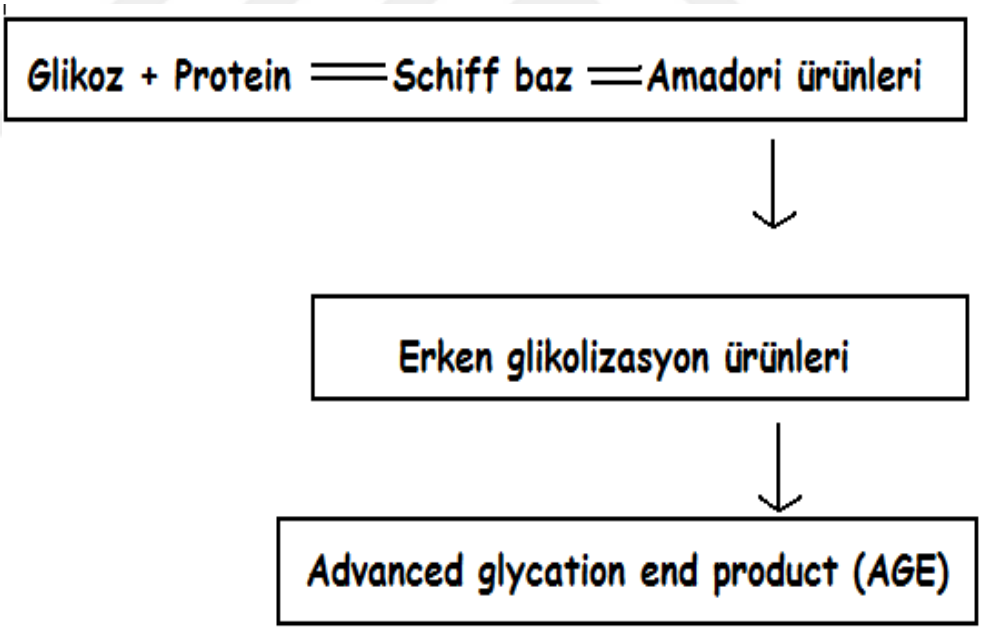
- İleri derecede oluşumu artan AGE etkisini farklı mekanizmalarla gösterir;
• Hücre dışı matriks (HDM) bağlantılarını tetikleyerek sinyal iletilerini bozarlar, (Anonim, 2003; Dönmez, 2008).
• Kollajen gibi yapısal proteinlere geri dönüşümsüz şekilde bağlanarak Glomeruler Bazal Membran (GBM) ve matriks bileşenlerini bozarlar (Dönmez, 2008).

• Adezyon yapan matriks proteinlerini etkileyerek kapiller permeabiliteyi artırır; matriks artışına, makrofaj ve mezengiyal hücrelere de bağlanarak o bölgeye monositlerin migrasyonuna ve Nitrik Oksit (NO) yapımının engellenmesine neden olurlar (Anonim, 2003; Dönmez, 2008).

• Kendine özgü reseptörlere (RAGE - receptors for AGE) bağlanıp nükleer faktörkappa beta (NF-kB)'yı aktive eder ve çok sayıda sitokin, kimokin ve vazoaktif hormon üretimini tetikler (Dönmez, 2008).

• Ayrıca hedef dokudaki proteinlerin fonksiyonlarını glukoz, fruktoz ve ara ürünler, doğrudan etkileyebilirler (Dönmez, 2008).

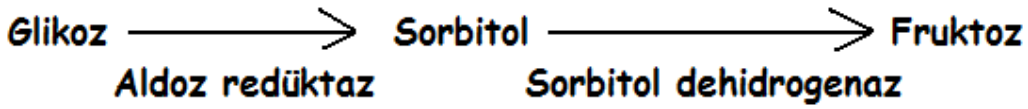
Nitrik Oksit Sentaz (NOS) ile vazodilatasyonda önemli rol alan Nitrik Oksit (NO) yapımı sağlanmaktadır (Cooper, 2000; Dönmez, 2008).



Şekil 4.2. Non-enzimatik glukozilasyon şeması (Avcı, 2011)

Sorbitol ve poliyol yolu: Glukozun dokuya geçişi gözdeki lens ve retina ile böbreklerde insülinden bağımsız gerçekleşirken fazla olan glukoz sorbitole indirgenmektedir (Altıparmak, 2001; Dönmez, 2008). Glukozun sorbitolde

indirgenmesi, aldoz redüktaz enzimi tarafından katalize edilmektedir. Hiperglisemide, NADPH tüketimi ve sorbitol yapımı artarken hücre içi miyoinositol da azalma olduğu gözlenmektedir (Dönmez, 2008). Bundan dolayı Na^{+}-K^{+}-ATP'az aktivitesinde düşme gerçekleşir ve hücre içi Na^{+} atılamadığından, osmolalite artar ve hücre içine su çekilerek ödem gelişir (Dönmez, 2008). NADPH, hem NO sentezi hem de serbest radikallerin oluşumunda görev alan Glutatyonun (GSH) ortaya çıkması için gereklidir. DN patogenezinde önemli rol alan Protein Kinaz C (PKC) ve TGF-β nın böbrek mezengiyum hücrelerinde yapımı artar (Ishii, 1998; Dönmez, 2008). Eğer Aldoz redüktaz enzimi inhibe ediliyorsa, PKC ve TGF-β yapımı azalmaktadır. Tip 1 DM'de Aldoz redüktaz inhibisyonun, renal fonksiyonlar üzerinde etkisinin olumlu olduğu gözlenmiştir (Passariello, 1993; Dönmez, 2008).



Şekil 4.3. Poliol yolu (Avcı, 2011)

Protein kinaz c (PKC) aktivasyonu: Hücre kültür deneylerinde, hücresel hipertrofiyi, Hücre Dışı Matriks (HDM) sentezini ve TGF-β1 yapımını glukozun artırdığı gösterilmiştir (Li, 2003; Dönmez, 2008). Protein kinaz c (PKC), vücutta yaygın olarak bulunan bir enzimdir ve bu etki glukozun PKC'yi aktive etmesine bağlanmıştır (Dönmez, 2008). Hiperglisemi ile birlikte oluşan bu ara ürünlerdeki artış, diaçil gliserol (DAG) oluşumuna ve PKC aktivasyonuna neden olmakta ayrıca Anjiyotensin II (A II), vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) ve endotelin de DAG oluşumunu artırmaktadır (Leehey, 2000; Dönmez, 2008).

Protein kinaz C nin hücresel farklılaşma, kan akımının düzenlenmesi, sitokin oluşumu gibi birçok vasküler fonksiyonlarda rol aldığı deneysel DN çalışmalarında, PKC'nin inhibe edilmesi ile GFR ve albüminüri ve TGF-β1 ve HDM artışında azalma gösterilmiştir (Ishii, 1996; Dönmez, 2008). Son çalışmalarda hem ramiprilin

(ACE inhibitörü) hem de aminoguanidinin (AGE inhibitörü) diyabete bağlı PKC aktivasyonunu önlediği gösterilmiştir (Osicka, 2000; Dönmez, 2008). Bu bulgular PKC aktivasyonunun DN patogenezinde önemli rol aldığını düşündürmektedir (Dönmez, 2008).

Oksidatif stres: Oksidatif stresin diyabetik komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Nishikawa, 2000; Locatelli, 2003). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, Reaktif Oksijen Türleri (ROS) oluşumunun inhibe edilmesi ile birlikte AGE oluşumunun engellendiği belirtilmiştir (Nishikawa, 2000; Dönmez, 2008).

Sitokinler**:** Hücresel büyüme, onarım ve farklılaşmada etkin rol alabilen, suda çözünme potansiyeli olan moleküllerdir (Manjunath, 2001).

Sitokinlerin sentezlenmesinde açığa çıkan durumlar mikrovasküler hastalıkların gelişmesinde önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Manjunath, 2001). Önemli bir sitokin olan TGF beta, birçok değişik fibrotik olayın patogenezinden sorumlu olup, doku onarımı ile ilgili fizyolojik işlevlerin düzenlenmesinde, hücrelerdeki matriks protein sentezinin uyarılmasında etkin rol aldığı belirtilmiştir (Manjunath, 2001). Genetik değişikliğe uğratılmış sıçanlarla (fazla sentezleyecek) yapılan çalışma da, TGF-β1 ile mezengiyal matriks artışı ve glomerüloskleroz arasındaki ilişki gösterilmiştir (Dönmez, 2008).

TGF-β1'i nötralize edecek antikorun uzun süreli uygulanması, diyabetik sıçanlarda HDM artışının önlenmesini ve renal yetmezliği açığa çıkaracak GFR azalmasını geciktirmeyi sağlamıştır. Albüminüride gerileme olmadığı gözlenmiştir (Ziyadeh, 2000; Dönmez, 2008).

Epidermal growth faktör "Connective tissue growth factor", VEGF gibi diğer bazı sitokinlerin de DN gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (Twigg, 2001). Mekanik etki ve TGF- β1 ile uyarılan connective tissue growth faktörün diyabetik böbrekte 10 kata kadar arttığı gözlenmiştir (Twigg, 2001; Dönmez, 2008).

Epidermal growth faktörün ise glomerüler hasarın onarımı ile ilişkisinin olduğu çalışmalarda bildirilmektedir (Oldfield, 2002; Dönmez, 2008).

Hemodinami: Hiperfiltrasyonun ve yüksek kan glukoz değerinin aracılık ettiği, vazoaktif hormonların sebep olduğu, afferent arteriol dilatasyonu ve kısmen de pre-postglomerüler kapiller koordinasyonun bozulmasından kaynaklanan bir durumdur. DN gelişiminin en erken belirtisinin hiperfiltrasyon olduğu bildirilmektedir (Dönmez, 2008). Glomerül içi hidrostatik basınç yükselmesi ve afferent arteriol dilatasyonu ile glomerüle gelen kanın artmasıyla oluşur. Bu hemodinamik devingenlik tip 1 DM'de daha belirgindir (Cooper, 2001; Dönmez, 2008). Düşük proteinli diyet, HT kontrolü, efferent arteriol konstriksiyonunu azaltan ACEi ve Anjiotensin Reseptör Blokeri (ARB) grubu ilaçlar ile glomerül içi basınç azaltıldığında, proteinüri seviyesi düşmekte ve renal hasar gelişimi yavaşlamaktadır (Noda, 2002; Dönmez, 2008).

Renin anjiotensin aldosteron sistemi: Birçok çalışmada, özellikle Renin Anjiotensin Sistemi (RAS) inhibisyonunun böbrek açısından oldukça önemli olduğu belirtilmektedir (Brenner, 2001). DM'de hem glomerülde hem de insterstisyumda bölgesel RAS aktivasyonunda artışın olduğu ve RAS'ı bloke eden ilaçların DN gelişimine olumlu etkilerinin olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (Leehey, 2000; Dönmez, 2008). RAS inhibitörleri, mikroalbüminüri evresindeki ilerleyişi Tip 1 ve Tip 2 DM'de yavaşlatmaktadır (Dönmez, 2008). RAS baskılayıcılarla, PKC aktivasyonu engellenmiş olup, renal TGF-β1 oluşumu azalmakta ve filtrasyon membranında azalmış olan nefrin proteini tekrar yerine koyulmaktadır. (Bonnet, 2001; Dönmez, 2008). Vazoaktif faktörlerin DN gelişimindeki etkisine ilişkin çalışmalar günümüzde hala sürdürülmektedir (Dönmez, 2008).

Endotelin inhibitörleri ile yapılan bazı çalışmalarda renal koruyucu etkileri gözlenirken, bazılarında etkisinin olduğu bulunamamıştır. Bu yüzden diyabetlilerde nefropati gelişimindeki endotelinin rolü tartışılmalıdır (Benigni, 1998; Jandeleit-Dahm, 2000). Endotelinin DN gelişiminde merkezi rolünün olmadığını konusunda

kesin bilgi vermemekle birlikte genelde dikkatler vazokonstriktör faktörlere çevrilmiştir (Tikkanen, 1998).

4.6. Epidemiyoloji

Tip 1 li hastaların %30' unda Tip 2 li hastaların %50'sinde gözlenmekte iken bazı faktörler Tip 2 DM'li hastalar arasındaki diyabetik nefropati insidansını etkiler (Williams, 2005; Pentikaeinen, 2005). Örneğin Pima yerlilerinde insidans % 40- 60 iken Beyaz ırkta %10- 20 dir. Burada genetik yatkınlık, diyet ve hipertansiyon büyük olasılıkla rol oynamıştır (Shaw, 2002; Pentikaeinen, 2005). Diyabetik nefropatili hastaların çoğunluğunda Tip 2 DM mevcutken, diyabetli hastaların yaklaşık %75-95'i Tip 2 DM a rastlanmaktadır (Pentikaeinen, 2005).

Yaşam kalitesini etkileyen bu hastalıkla beraber aynı anda gittikçe büyüyen bir ekonomik problem olarak kendini göstermektedir (Williams, 2005).

4.7. Diyabetik Nefropatide Tedavi Yöntemleri

-Kan şekeri kontrolü

Kan şekeri kontrolünün birçok klinik çalışmada böbrek fonksiyonunun korunmasında etkili olduğu bildirilmiştir (Pentikaeinen, 2005). Tip 2 DM' li hastalarda da glisemik kontrolün olması gereklidir ve diyabetik nefropatide Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalar da esas amaç HbA1c değerini %72'nin altında tutmaktır (Pentikaeinen, 2005; Williams, 2005).

-Kan basıncı kontrolü

Hipertansiyon (HT) mikroalbüminürinin başlangıcından itibaren 2 - 5 yılda ortaya çıkmış olup HT'nin geç bir komplikasyon değil aksine erken açığa çıkan bir anormallik olduğu bildirilmiştir (Pentikaeinen, 2005). Tip 1 DM hastalarda kan basıncı yüksekliğinin belirmesi çoğunlukla diyabetik nefropatinin işareti iken HT Tip

2 DM'li hasta bireylerde nefropati gözlenmeden de izlenir (Pentikaeinen, 2005). Tip 2 DM'li bireylerden oluşan çalışmada, renal korunmada kan basıncı kontrolünün kan şekeri kontrolünden daha önemli olduğu bildirilmiştir (Pentikaeinen, 2005). Bazı çalışmalarda Tip 1 Diyabetes mellitus ve Tip 2 Diyabetes mellituslu hastalarda sistemik hipertansiyon kontrolünün proteinüriyi azalttığı ve böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlattığı gözlenmiştir. Kardiovasküler hastalık sebebiyle ortaya çıkan ölümlerin birçoğu nefropati ile bağlantılıdır (Pentikaeinen, 2005). Hipertansiyon GFR'deki düşüşü hızlandırır, diyabetin bütün vasküler komplikasyonlarını ve albüminüriyi artırır (Altınparmak, 2001; Williams, 2005).

-Protein kısıtlaması

Diyetle protein alımının azalmasının, diyabetik ve nondiyabetik nefropatili hastalarda böbrek hastalığının ilerleyişini yavaşlattığı belirtilmiştir (Altınparmak, 2001; Williams, 2005). Protein alımının artmasıyla GFR ve glomerullerdeki hidrostatik basıncın arttığı gözlenmektedir (Pentikaeinen, 2005). Hidrostatik basıncı azaltmanın böbrek için koruyucu olduğu belirtilmektedir. Hastaların korunmak için 0,6 g/kg/gün'den az protein almamaları önerilir (Altınparmak, 2001; Williams, 2005).

Diyabetik nefropatinin tedavisinde önerilenler şunlardır:

- Hastaların taranması
- Tip 1 DM teşhisi koyulmuş olan kişilerde 5 yıl sonrasında senelik mikroalbuminüri taraması yapılmakta olup, Tip 2 DM li bireylerde ise ilk teşhis zamanında taranma yapılmalıdır (Bu tarama metodu albumin/kreatinin hesaplanmasıyla olmaktadır) (Pentikaeinen, 2005; Williams, 2005)
- Glisemik kontrol de ulaşılması gereken durum HbA1c <%7 olmalıdır
- Kan basıncı kontrolü konusunda çok hassas davranılmalıdır
- Proteinüride artışı engellemek en önemli amaçlardan biridir
- Tanı almış hastanın kan lipid düzeyini önerilen değerlerde tutmak gereklidir (Pentikaeinen, 2005; Williams, 2005).

Adezyon moleküllerinin en önemli görevleri arasında lökosit göçü, hücre immün cevap sistemi ve hücreler arası haberleşme sayılabilir bu fonksiyonalrının yanı sıra özellikle böbrek hastalıkları, DM ve DM nin mikrovasküler komplikasyonu olan DN de etkin rol oynadığı ifade edilmiştir (Rahman ve Meilsp, 1997; Saygılı ve Güntekin, 1999; Şensoy ve Öznurlu, 2009).

5. ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Adezyon molekülleri, hücre yüzeyinin yapısında bulunan veya çeşitli kimyasal mediyatörler gibi birtakım uyarıcılarla hücrenin yüzeyinde açığa çıkan ve hücrelerin birbirine ve extraselüler matrixe bağlanmasında görev alan moleküllerdir (Feldman, 1996; Ezen, 2008). Adezyon moleküleri; hücrelerin spesifik dokulara yönlenmesinde, hücrelerin karşılıklı tanınmasında, embriyogenez, hücre büyüme - farklılaşma durumunda ayrıca patolojik hallerde, iltihaplanma, kanserin dağılımı, tümörün hücreleri işgal etmesi gibi durumların düzene girmesinde de görevlerinin olduğu bildirilmiştir (Frenette, 1996; Lyons, 2007; Ezen, 2008).

Adezyon molekülleri dört grupta kategorize edilmiştir.

- İntegrinler,
- Selektinler,
- İmmünglobulin Süper Ailesine dahil adezyon molekülleri
- Kaderinler (Dicle, 2004; Ezen, 2008)

5.1 İntegrinler

İntegrinlerin; vücutta bulunan lökositlerin endotel hücresinin üzerinde gerçekleştirdiği hareket sonrasıda lökositlerle endotel hücre yüzeyi arasında güçlü bir adezyonun oluştuğu yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (Hynes, 1992; Ezen, 2008).

5.2 Kaderinler

Kaderinler, yan yana dizilmiş hücrelerin bağlantısını sağlayan fonksiyonel görevlerini yerine getirmek için kalsiyuma bağımlı transmembran proteinleri olarak adlandırılırlar (Behrens, 1994; Ezen, 2008).

Yapılan çalışmalarda kaderinler; embriyonal dönemde morfogenezden, erişkin dönemde ise organizmanın spesifik hücreyi tanınmasından ve bireyin yaşamı boyunca doku oluşumundan sorumlu olduğu hücrede yüzey glikoproteinleri olarak gösterilmiştir (Nagafuchi, 1987; Ezen, 2008).

5.3 Sınıflandırılamayan Adezyon Molekülleri

Fonksiyonel olarak adezyon molekülü olarak değerlendirilen fakat adezyon molekülü içinde yer alan 4 grupta değerlendirilmeyen adezyon molekülleri; CD44, CD36, Laminin, Fibronektin, OX40 olarak isimlendirilmektedir (Dicle, 2004; Ezen, 2008).

5.4. İmmünglobulin Süper Ailesi

İmmünoglobülinlere benzeyen yapısı olduğu için isimlendirilmesi immünoglobülin süper ailesi şeklinde olup transmembran kısım ve sitoplazmik kuyruk olmak üzere iki bölümden meydana gelir. Antijeni tanıma ve hücre adezyonunda önemli rolleri vardır (Yang, 1993; Ezen, 2008).

5.5. Selektinler

Adezyon molekülleri içinde yer alan selektinler, lökositler ve endotel hücreleri üzerinde yer alan karbonhidrat ligandları ile kontakt kurup etkisini gösterir ve yer aldıkları hücrenin çeşidine göre 3 başlık altında isimlendirilir.

Bunlar ;
Endoteliyal (E-Selektin),
Trombosit (P-Selektin) ,
Lökosit (L-Selektin) şeklinde adlandırılır (Terekeci ve ark., 2007).

AİLENİN BİREYLERİ	LİGANDI	BULUNDUĞU HÜCRE
L- SELEKTİN (CD62L)	GllyCAM-1,CD34, MAdCAM-1	LÖKOSİTLER
P-SELEKTİN (CD62P)	sLE, PSGL-1	ENDOTEL,TROMBOSİT
E-SELEKTİN (CD62E)	sLE,CLA,ESL-1	ENDOTEL

Şekil 5.1. Selektin ailesi (Terekeci ve ark., 2007)

5.5.1. L-selektin (CD62L)

Selektinler içerisinde ilk kez tanımlanmış olup lökositlerin yapısında kendini gösterir ve endotel ile bağlantı kurar. Proteolitik metabolizma ile hücre yüzeyinden ayrılır ancak hücre yüzeyinden ayrılan kısım karbonhidrat yapısıyla bağlanabilme özelliğinin devamlılığını sağlar. Bağlanma sırasında selektin sentezi artar. (Ehrhardt ve ark., 2004; Terekeci ve ark., 2007).

5.5.2. P-Selektin (CD62P)

Weibel-Pallade cisimciklerinde ve trombositlerin alfa granüllerinde saklanır. İnflamasyonda yer alan birçok arabulucu tarafından hücrenin stimüle edilmesinden sonra yüzeyde belirmeye başlar (Önder, 2005; Terekeci ve ark., 2007).

P-selektinin görevleri; lökositler, trombositler veya endotel hücreleri arasında oluşacak olan yapışmayı sağlamaktadır. Nötrofiller ve p- selektin iş birliği içine girerek süperoksit üretimini engellediği gözlenmiş olup p- selektin nötrofillerle sıkça karşı karşıya gelen endoteli de koruma altına almaya çalışmaktadır. P-selektinin, monositlerin yapışması ve trombotik alanlarda lökositlerin birikmesi gibi bir takım trombotik ve yangı durumlarında da yer aldığı gözlenmektedir (Önder, 2005; Terekeci ve ark., 2007).

5.5.3. E-selektin (CD62E)

Aktif olan endotel hücreleri üzerinde bulunmaz ancak bazı sitokinler tarafından oluşturulur. Bazı adezyon moleküllerine göre (ICAM-1 ve VCAM- 1) 24 saat içinde kendini ifade etmektedir. Akut iltihaplanma alanlarında devamlı olarak açığa çıkmadığı çalışmalarda gözlenmiştir **(**Mulvihill ve ark., 2002; Terekeci ve ark., 2007). Geç faz yanıtta E-selektinin açığa çıktığı ve yangı olayı gözlenen hücrelerde in vivo olarak toplandığı görülmüştür (Terekeci ve ark., 2007).

Glisemik indeks ile herhangi bir bağlatısı olmadan tip 2 diyabetik nefopatisi gözlenen hasta bireylerde E-Selektin ve VCAM seviyelerinin arttığı, çalışmalarda vurgulanmıştır (Huo ve ark., 2001; Terekeci ve ark., 2007).

5.6 İntercelular adezyon molekülü -1 (ICAM-1) (CD54)

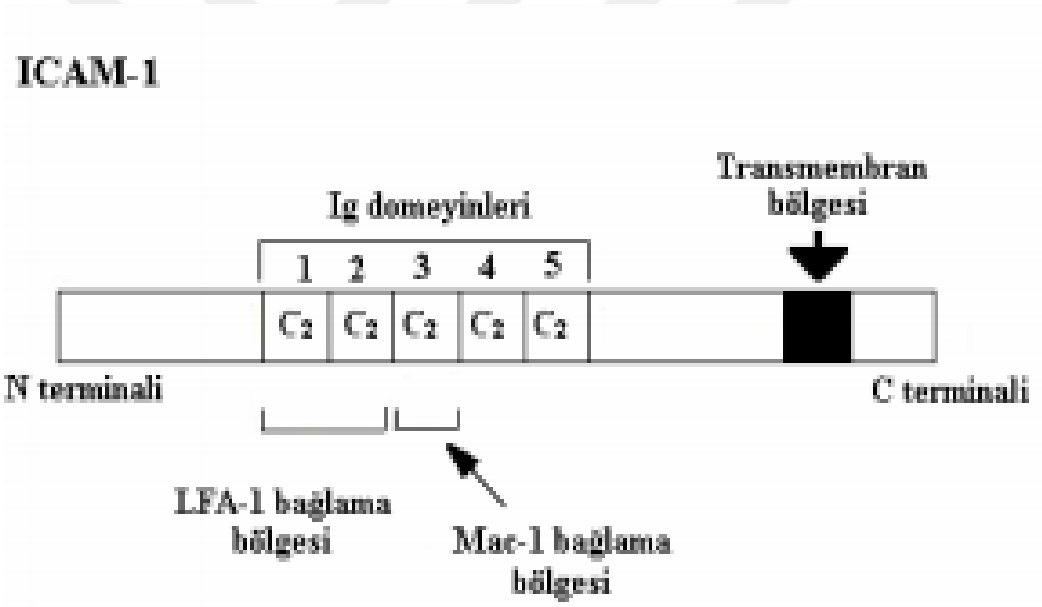
Ig süper ailesinin içerisinde yer alan ICAM-1: endotel hücresi, lenfositler, monositler, düz kas hücreleri ve makrofajlarda eksprese edilmiş olup Ig yapısna benzer nitelikte olan beş bölüm içerdiği gözlenmektedir (Patarroyo, 1991; Ezen, 2008). Beş bölüm içerisinden ilk iki bölüm LFA-1 (Leukocyte Function Associated antigen) için bağlanma bölgesini, üçüncü bölüm MAC-1 (Macrophage Antigen-1)'in bağlanma bölgesini oluşturmuştur (Wilson, 1996; Ezen, 2008).

ICAM-1 ekspresyonunun bazı kimyasalların endotel hücrelerini uyarmasıyla arttığı, yapılan çalışmalarla açığa çıkmış olup ICAM-1 ekspresyonunu artıran mediyatörler; interlökin-1, tümör nekröz faktör, interferon, lipopolisakkarit olmak üzere sıralanmıştır (Dustin, 1996; Ezen, 2008). ICAM -1 seviyesindeki bu artış akut ya da kronik inflamasyon bölgelerinde ve tümoral hücrelerde çok daha belirgin bir şekilde kendini ifade etmektedir (Feldman, 1996; Ezen, 2008).

Bir takım mediyatörlerle uyarılma sonucunda, ICAM-1 2-4 saat arasında hücre yüzeyinde belirmeye başlar ve 12-16 saat süreyle düz bir grafikte seyreder ancak

sitokin varlığından da söz ediliyorsa grafikte gözlenen plato çizgisi 24-72 saat aralığında da ifade edilebilmektedir (Crockard, 1998; Ezen, 2008).

Yapılan bazı çalışmalarda, ICAM-1' in zıt ligandındaki LFA ile ilişkili olduğu ve bu durumun inflamatuvar hastalıklarında rolünün olabilecegi ifade edilmiştir (Tanaka, 2003; Ezen, 2008). ICAM-1' in hücre dışındaki kısmını, proteinlerin parçalanmasıyla çözünebilen ''sICAM-1'' formu oluşturur. Bu formun plazmadaki düzeyleri inflamasyon belirteci olarak kullanılmakta olup hastalıklarla doğru orantı göstermektedir (Frenette, 1996; Ezen, 2008).



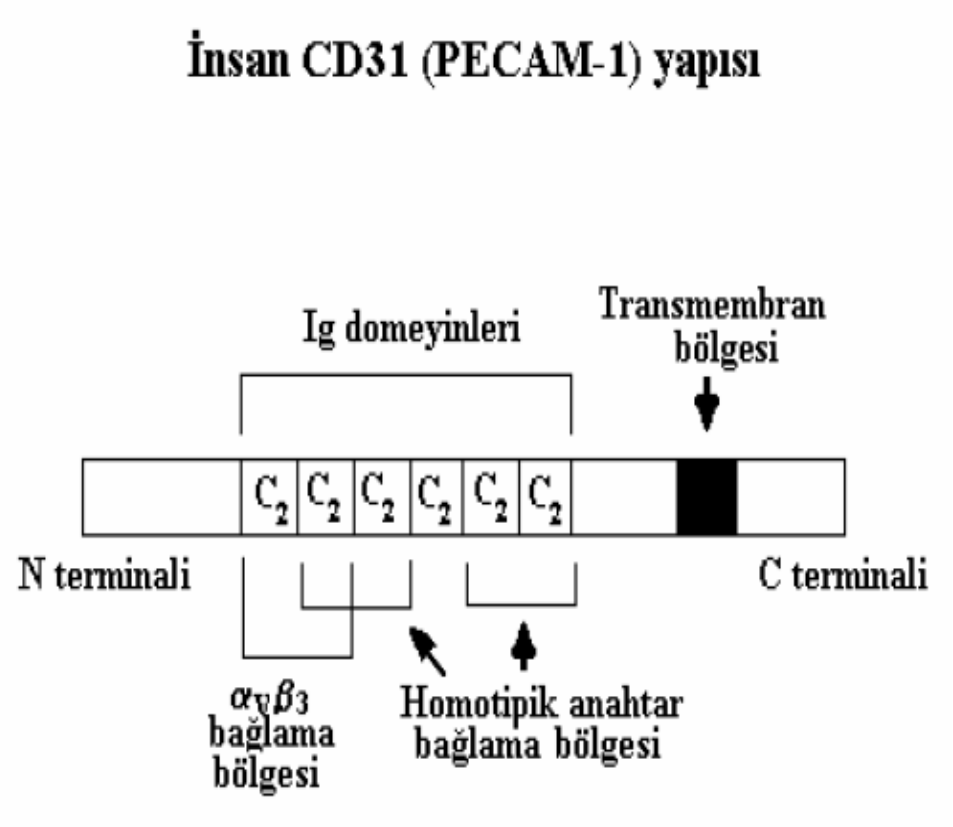
Şekil 5.2. İnsanda ICAM-1 yapısı (Ergüler, 2002)

5.7. Vasküler Hücre Yapışma Molekülü -1 (VCAM-1) (CD106)

Ig süper ailesinin üyelerinde biri olan VCAM-1 bazı dokularda eksprese olma özelliğine sahiptir. Eksprese edebildiği yerler: eklem sıvısını sağlayan dokular, endotelyal hücre, kemik iliği stromal hücreleri, embriyonik dokular olarak sıralanabilmektedir (Ozaki, 1999; Ezen, 2008). VCAM-1, altı ve yedi bölümlü yapı olmak üzere iki şekilde ile ifade edilmektedir (Wilson, 1996; Ezen, 2008). Endotel de direk bulunmayıp sitokinlerle (IL-1, IL-4 ve TNF-α) uyarılma halinde 2-4 saat sonra hücre yüzeyinde kendini göstermeye başlar ve özellikle IL-4 olarak VCAM-1'in belirmesine yardımcı olur. VCAM-1, endotelyal hücre duvarında lökositlerin adezyon migrasyonunda da rol almaktadır (Foster,1996; Blankenberg, 2001; Ezen, 2008). İmmun sistemin vereceği yanıt ve inflamasyon gibi canlılık için önem arz eden olaylarda rolünün olduğu ifade edilmiştir (Foster, 1996; Ezen, 2008). VLA-4, VCAM -1 in karşı ligandı olarak bilinmekle birlikte nötrofiller hariç tüm lökositlerde VCAM-1 / VLA-4 yolu, çeşitli allerjik ve inflamasyonla alakalı hastalıklar dışında bağışıklık sisteminin birçok patojenik durumunda etkili olduğu bildirilmiştir (Foster, 1996; Ezen, 2008).

5.8. Platelet endotelyal hücre yapışma molekülü (PECAM-1)

"EndoCAM" olarak da adlandırılmasının yanısıra insan CD31 olarak da isimlendirilmektedir. 130 kD ağırlığındadır (Apaydın, 2009; Newman, 1990). PECAM-1’ in endotel hücrelerinin birbiri ile kontak halinde bulunan yüzlerinde açığa çıktığı ifade edilmiştir (Apaydın, 2009). Ayrıca, hematopoez ve damar gelişiminde de önemli rollerinin olduğu belirtilmiştir (Ergüler, 2002).



Şekil 5.3. İnsanda PECAM-1 Yapısı (Ergüler, 2002)

İmmün sistemde önemli roları olan sitokinleirn özellikle inflasmasyon olaylarındaki etkileri oldukça önemlidir. (Walsh, 2004; Yazar, 2008). Son zamanlarda yapılan çalışmlarda idrar ve serumda belirlenen sitokin molekül artan seviyeleri albüminüri ve nefropatinin ilerleyişi ile paralellik göstermektedir (Sedor ve ark., 1992).

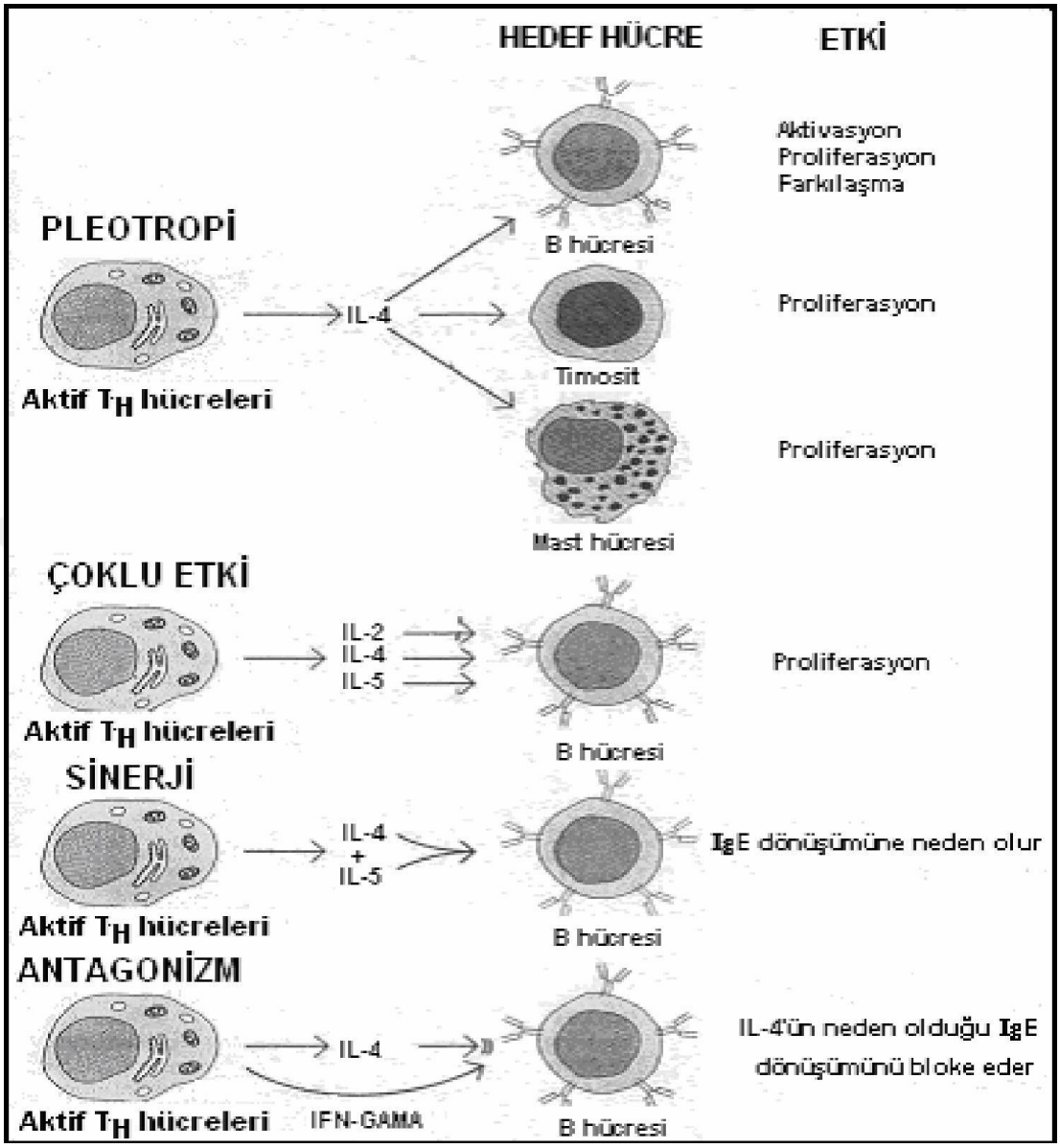
6. SİTOKİNLER

6.1. Sitokinlerin Tanımı

Hücrenin gelişimi, immün sistem, hücre aktivasyonu, inflamasyon olayları özellikle de hücrenin fonksiyonunu düzenleyen, aktive edilmiş makrofaj ve lenfositlerden sentezlenen, küçük proteinler ve glikoprotein yapısına sitokin adı verilmektedir. Hedef hücre ile etkileşime girmek için bir uyarıcıya ihtiyaçları bulunmaktadır (Walsh, 2004; Yazar, 2008).

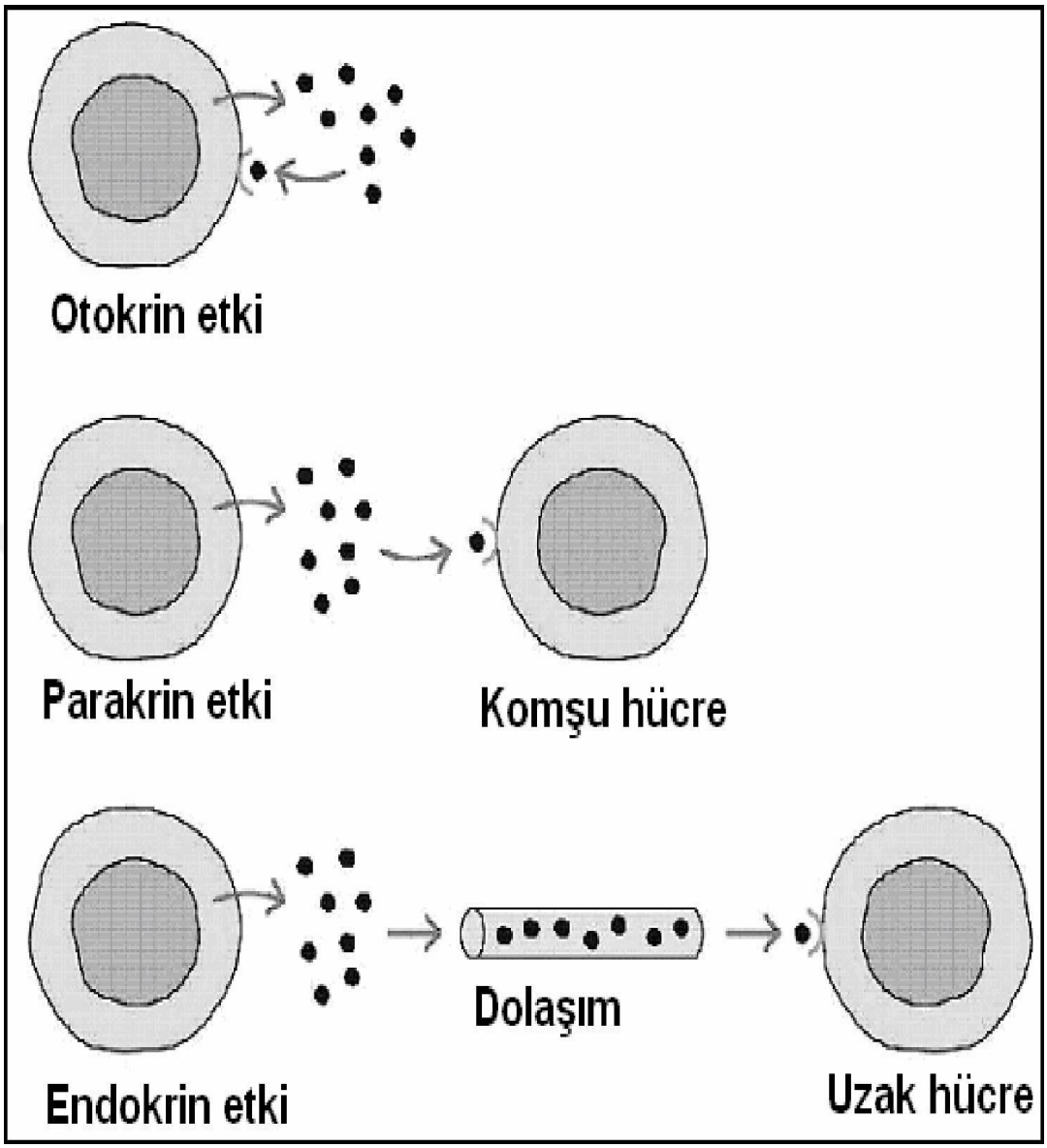
6.2. Sitokinlerin Genel Özellikler

1) Doğal ve özel bağışıklıklık sisteminin ayarlandığı evrede üretilirler ayrıca immün yanıtta ve yangı olaylarında etkin rol alırlar
2) Sitokinler pro-öncül şeklinde depo edilmez, gen transkripsiyonu stabil değildir bu yüzdendir ki salınım geçici olmakla beraber hızlıdır
3) Aynı hedef hücre üzerinde çoklu etkileri vardır
4) Hücre yüzeyinde bulunan özel reseptörlerle kontak kurarak etkisini başlatır. Yapısal olarak özel reseptörleri tanıyan bölümleri vardır ve bu bölümler sitokin ya da büyüme faktörlerine bağlanır (De Haan, 1996; Güner, 1997; Kılıçturgay, 2003; Yazar, 2008).
5) Sitokinler birbirleri üzerinde zıt ya da stimüle edici etki oluşturabilirler ve farklı hücrelere etki edebilirler
6) Sitokin reseptörleri, fazlaca afiinite gösterir bu yüzden az miktardaki sitokin bile fonksiyonel etki oluşturabilir (Yazar, 2008).



Şekil 6.1. Sitokinlerin farklı hücre tiplerine etkileri (De Haan, 1996; Goldsby ve ark., 2000)

.



Şekil 6.2. Sitokinlerin etki tarzları (Goldsby ve ark., 2000)

6.3. Sitokinlerin Sınıflandırılması

Temel etkilerine göre sitokinler 4 gruba ayrılırlar
(Güner ve ark., 1997; Kılıçturgay, 2003).

1) Doğal bağısıklıkta etkili olan sitokinler

- Tip I interferonlar (IFN)
- Tümör nekrotizis faktör (TNF)
- İnterlökin-1 (IL-1)
- İnterlökin-6 (IL-6)
- Kemokinler

2) Lenfosit aktivasyonu, gelismesi ve farklılaşmasında etkili olan sitokinler

- İnterlökin-2 (IL-2) (T-hücresi büyüme faktörü)
- İnterlökin-4 (IL-4) (IgE sentez regülatörü)
- Transforming büyüme faktörü-a (TGF- a)

3) İnflamatuar hücreleri aktive eden sitokinler

- İnterferon a (IFN- a) (Mononükleer fagositlerin birincil aktivatörü)
- Lenfotoksin (LT) (Nötrofil aktivatörü)
- İnterlökin 10 (IL-10) (Mononükleer fagositlerin negatif regülatörü)
- İnterlökin-5 (IL-5) (Eosinofil aktivatörü)
- İnterlökin-12 (IL-12) (Naturel Killer (NK) ve T hücre stimülatörü)

4) Hematopoezi stimüle eden sitokinler

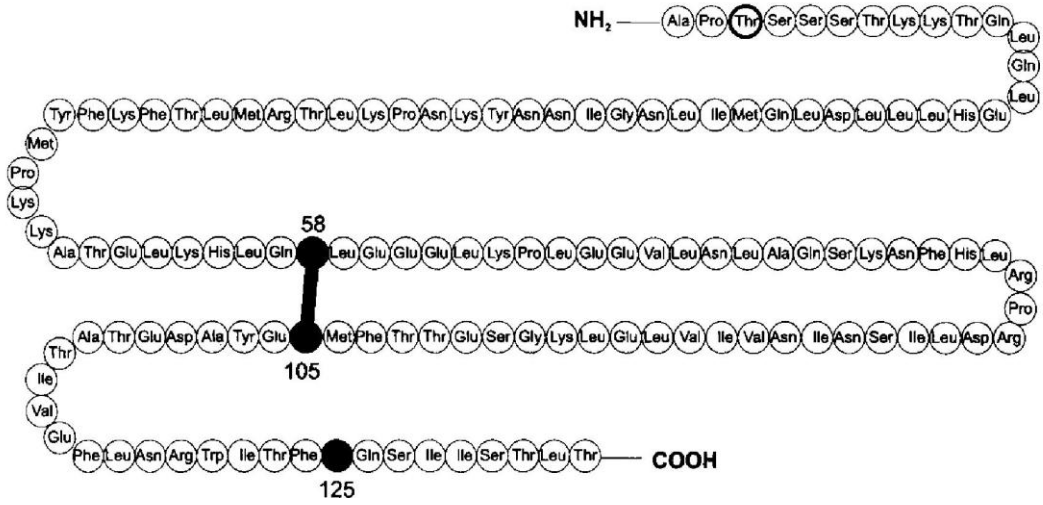
Bunlar tam olgunlaşmamış lökositlerin büyüme ve farklılaşmasını sağlayan sitokinler olarak adlandırılır.

- c-kit-ligand
- İnterlökin-3
- GM-CSF
- M-CSF
- G-CSF

- İnterlökin-7
- İnterlökin-9
- İnterlökin-11

Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalarda, diyabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonlarının gelişim göstermesinde proinflamatuar etmenlerin önemli bir rol aldığını ve diyabetik nefropatide inflamasyon bulgularının olduğunu ifade etmişlerdir (Juan, 2005; Reşitoğlu, 2007).

6.3.1. İnterlökin-2



Şekil 6.3. IL-2 yapısı (Mire-Sulius ve Thorpe, 1998)

IL-2, immün sistem içerisinde yer alan; B, T lenfositlerin ve natural killer (NK) hücrelerinin çoğalmasında ve sitokin oluşumunu stimüle etmekle görevli olduğu belirtilmiştir (Rubin, 1990). IL-2 dinlenme halinde buluan T hücreleri için gerekli olan mRNA ya sahip değildir. IL-2'nin oluşumu için antijen ya da farklı hücrelerden T hücresini bir aktivatör tarafından stimüle edilmesinin gerekli olduğu ifade edilmiştir (Rubin, 1990). İnterlökin-2, kendisine ait reseptörlerine bağlanarak etki göstermeye başlamaktadır. IL-2'nin yapısı b ve alfa zincirinden oluşmaktadır. Beta zinciri IL-2 ile düşük olan bir aktivite gösterir dolayısıyla beta zincirine gelen IL-2 hücre için gereken aktive durumunu yapamaz. Alfa zincrine orta dereceli bir

bağlanma durumu vardır (Rubin, 1990). Normal istirahatini gerçekleştiren hücre de alfa polipeptit zinciri bulunmaktadır ancak beta zinciri dinlenme durumundaki hücrede bulunmamaktadır (Rubin, 1990). Hücrenin aktivasyonunu sağlandıktan sonra beta polipeptiti hücre yüzeyinde belirmeye başlar ayrıca alfa zincirlerinin sayısı içinde bir artış söz konusu olmaktadır. Bu durum da iki polipeptit zinciri birleşmekte ve IL-2 reseptörünü oluşturmaktadır (Rubin, 1990). IL-2 etkisi geçicidir. T hücresinin çoğalmasında etkilidir. Fakat bu etki dinlenme halindeki T hücresinde gözlenmemektedir (Baykal, 1998). T hücresinin yüzeyinde IL-2 reseptörü meydana gelir ve hücre aynı zamanda IL-2 salgılar. Oluşan IL-2 hücreye ototokrin hormana bürünmüş olarak etki eder hücrenin çoğalmasına sebep olur (Baykal, 1998).

IL-2; lenfokin salgılanması uyarır, immunoglobulin yapımına stimüle eder büyük granüllü lenfositlerin NK aktivitesini çoğaltıp damar oluşumuna neden olmaktadır (Baykal, 1998).

6.3.2. İnterlokin-6 (IL-6)

Yapılan çalışmalar içerisinde iltihaplanmada yanıtın verilmesinde hayati rolün olduğu belirtilen bir sitokindir (Yan ve ark., 1995; Aktaş, 2006). IL-6 nın spesifik olarak uyarılması endotoksinler (bakteriyel), IL-1 ve TNF-α aracılığı ile gerçekleşir (Aktaş, 2006). Yapılan çalışmalarda endotel hücrelerindeki oksijen azlığının IL-6 üretiminde uyarıcı bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Yan ve ark., 1995; Aktaş 2006). Organizmada birçok etkisinin olduğu belirlenmiş olup bu etkilerin sonucu itibariyle kan hücresi yapımı ve yangı olaylarına, bağışıklık ile yanıt oluşturabileceği ifade edilmiştir. Fibrinojen ve CRP, IL-6'ya yanıt oluşturarak karaciğerden salgılanmaktadır ancak üretimden asıl olarak IL-6 yükümlüdür (Aktaş, 2006). Yapılan çalışmalar incelendiğinde IL-6'nın açığa çıktığında akut faz dengesinin bozulduğu gözlenmiştir (Fattori ve ark., 1994; Kopf ve ark., 1994; Aktaş, 2006).

IL-6 büyük ölçüde karaciğerde üretilir ancak adrenal korteks, damar endoteli ve beyinden de salgılanmaktadır. IL-6'nın salgılanmasında temel kaynak olarak makrofaj hücresi kökenine sahip hücrelerden üretildiği belirtilmiştir (Aktaş, 2006). Ayrıca IL-6 serbest yağ asitleri ile kontak kurar, obezitenin oluşumunda da etkin rolü

vardır (Paul, 2003; Aktaş, 2006). IL-6'nın kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcut olup 40 ve 84 yaş aralığındaki hastalarla yapılan çalışmada IL- 6 seviyesindeki yüksekliğin kardiyovasküler sebebe bağlı ölüm olaylarıyla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (Harris, 1999; Aktaş, 2006).

6.3.3. Transforming büyüme faktörü-B (TGF-B)

TGF içerisinde değerlendirilen beş üye bulunmakla birlikte memelilerde 3 formu bulunmaktadır (Abbas, 1994; Nororiha, 1995; Güner ve ark., 1997). Bazı lokasyonlar TGF -B3 içermektedir.

TGF -1 in eksprese edildiği yerler içerisinde bağışıklık hücresi olan T hücreleri ve monositler tarafından yapılır. TGFB-1, ölü evre olarakta adlandırılan fonksiyonel etkisi olmayan evrede proteazlar tarafından aktive olur ve bu latent formda sentezlenmektedir (Mackoy, 1989; Nororiha, 1995; Abbas, 1994; Güner ve ark., 1997).

TGF-B, bağlanma potansiyeli yüksek olan ve hücre yüzeyinde bulunan resptörlere bağlanmaktadır. Çok yönlü bir sitokin olmakla birlikte bağışıklık sisteminde inhibe edici bir rolü vardır ayrıca B lenfositlerin immun globülin üretimini de baskılamaktadır. Hücrenin özelliğine bağlı olarak poliferasyonu inhibe eder ya da uyarıcı etki gösterir. İnhibe etkisi gösterdiği T ve B lenfositleri epitelyum ve endotel hücreleridir (Mackoy, 1989; Nororiha, 1995; Tikkanen, 1995; Güner ve ark, 1997). TGF -B nın böbrek hastalıkları üzerinde çok önemli bir rolünün olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca hücre dışı makrikste üretim ve sirkülasyonun regüle edilmesindeki birincil görevi temel matriks protein sentezini artırmaktır (Mackoy, 1989; Nororiha, 1995; Tikkanen, 1995; Güner ve ark, 1997). İntegrinlerin renal ekspresyonunda da TGF- B nın düzenleyici olarak görev yaptığı bilinmektedir.

7. DİYABETİK NEFROPATİ OLUŞUMUNDA ADEZYON MOLEKÜLLERİ VE SİTOKİNLERİN ROLÜ

Diyabetik nefropati fizyolojik olarak, metabolik deformasyona bağlı olarak gerçekleşen multifaktöriyel bir bozukluktur ayrıca inflamatuvarda yer alan sitokin moleküllerinin diyabetik nefropati gelişiminde rol oynadıkları yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Halkwijk ve ark., 1999; Saraheimo ve ark., 2003).

Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda bazı sitokinlerin birikiminin glomerüler hasarda mediatör olarak rol oynadığı gösterilmiştir (Halkwijk ve ark., 1999; Saraheimo ve ark., 2003). Diyabetik hayvanlarla yapılan çalışmalarda glomerüler bazal membranda AGE birikiminin olduğu gözlenmiştir (Mitsuhashi, 1993; Miyata ve ark., 1993). Diyabetik farelerin glomerüllerinde TGF-β1 düzeyinin artış gösterdiği ve TGF-β1'i nötralize etme yeteneği bulunan antikorların diyabetik nefropatisi bulunan deneysel farelerde renal değişiklikleri engellediği gösterilmiştir. Dahası TGF-β1'le yüklenmiş bağ doku büyüme faktörleri ve ısı şok proteinlerinin diyabetik hasta bireylerde renalde fibrogenik olarak etkilerinin olduğu gözlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda, TGF-β1'in diyabetik nefropati hastalığında sıkça karşımıza çıkan sellüler artış ve artmış kollagen sentezlenmesinde etkili olduğu ifade edilmiştir. Hepatosit growth faktörünün eklenmesiyle TGF-β1 diyabetik nefropatili farelerdeki nefropatiyi düzeltiği vurgulanmıştır (Terekeci ve ark., 2007).

İnflamatuarda yer alan sitokinlerden; IL-1, IL-6, IL-18 ve TNF-α moleküllerinin diyabetik nefropatide hem hastalığın gelişmesinde hemde hastalığın ilerlemesinde rol aldığı gibi konsantrasyonlarının diyabetik nefropatili örneklerde arttığı belirtilmiştir. Sitokinlerin seviyelerindeki artışın serum ve idrarda da artıyor olması artmış albuminüri ve nefropatinin ilerleyişi ile paralellik göstermiştir (Terekeci ve ark ,2007; Sedor ve ark., 1992).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda diyabetes mellitus ve diyabetik nefropatinin ICAM-1' in gen bölgesinde oluşan polimorfizimle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Plazmada incelenen ICAM-1 seviyesinin arttığı gözlenmiş olup ICAM-1 diyabet ve diyabetik nefropati gelişimde etkili olabileceği açıkça ifade edilmiştir (Harverst ve ark., 2013).

Yaptığı çalışmalarda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyalizden önce VCAM-1' in plazma seviyesinin SDBY olan hastalarda yüksek olduğu bulunmuştur. (Liakopoulos ve ark., 2005).

Artan CRP, IL-6, TNF-A, VCAM-1, E-Selektin ve P-Selektin molekül seviyelerinin hem Tip I hemde Tip II DM de mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Ronald ve ark., 2009).

IL-6, akut faz cevabı oluşturan ve inflamtuar doku onarımında görev alan proinflamatuar sitokindir (Wisse, 2004; Ata, 2007). IL-6 nın plazma seviyesi tip 2 DM gelişimini işaret etmektedir.(Ridker ve ark., 2000; Pradhan ve ark., 2001; Ata, 2007).

Çalışmalarda,T lenfosit aktivasyonu ile birlikte IL-2 açığa çıktığı gözlenmektedir. T lenfositlerin pek çok hastalıkta arttığı ve bu artışın hastalığın seviyesini belirlemede önemli rolünün olduğu belirlenmiştir (Chilosi, 1987; Ateş ve ark., 1995).

8. MATERYAL VE METOT

Çalısmalar, Hitit Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizyoloji-Biyokimya Araştırma Laboratuarında yapılmıştır. Tüm hastalardan olur yazısı alınmıs olup, çalısma için Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u 2012/107 sayılı kararı ile çalışmanın etik açıdan uygunluk raporu alınmıştır.

8.1. Materyal

Çalışmamıza toplam 127 örnek çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta örneği ve sağlıklı birey örnekleri arasında aşağıdaki şekildeki gibi bir gruplandırma uygulanmıştır. Power analizinde gerekli hesaplanmalar yapılmış olup en az sayıda hasta plazması ile çalışma yapılmıştır.

- Grup I: Hemodiyaliz tedavisi gören diyabetik nefropatili 50 hasta örneği

  Diyaliz öncesi; 50 hasta serum örneği
  Diyaliz sonrası; 50 hasta serum örneği

- Grup II: Kontrol Grubu 27 sağlıklı birey serum örneği

(Diyaliz uygulanan hastalar diyaliz öncesi ve sonrası olmak üzere iki gruba ayrılmıştır)

-Kullanılan cihazlar

1- ELISA Washer (Rayto RT-3100)

2- Örneklerin muhafaza edilmesinde -86^0 C Derin dondurucu
(WiseCryo, WUF-300 308L.Cat.No. DH.WUF00300)

3-ELISA Reader (Anthos 2020)

4-Mikrosantrifüj (eppendorf)

5- Etüv (ThermoScıentıfic)

8.2. Metot

Örneklerin Muhafazası

Serum örnekleri ısıktan korunarak alındı ve çalısma yapılıncaya kadar -86 ^{0}C saklandı.

8.2.1. Adezyon molekül seviyelerinin tayini

Diyaliz öncesi ve sonrası hastalardan alınan serumlar ve kontrol grubuna ait serumlarda adezyon molekül seviyelerinin belirlenmesinde Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanıldı.

P– Selektin Çalışma Yöntemi

Diyaliz öncesi ve sonrası hastalardan alınan serumlar ve kontrol grubuna ait serumlarda hücresel inflamasyon belirteci olan p-selektin seviyelerinin belirlenmesinde, yüksek duyarlılıklı p-selektin ELISA (Bendermed System Diagnostic, eBioscience, Austria, kit no: BMS219/4) kiti kullanıldı (Ölçüm dalga boyu: 450 nm; referans dalga boyu: 620 nm).

•Assay buffer concentrate 20x (PBS with 1% tween 20 10% BSA)
•Wash buffer concentrate 20x (PBS with 1% tween 20)
•Substrate solutıon (tetramethyl- benzidine)
•Stop solutıon (1M phosohoric acid)

Reagent Hazırlığı

•Yıkama solüsyonu (1x) = Yıkama solüsyonu (20x) (50ml) + distile su (950ml)

•Assay buffer (1x) = assay (20x) (5 ml) + distile su (95ml)
•Dilüe edilen HRP den 60 µl alınır + 5940 µl assay buffer (1x) vortekslendi
•Human p - selektin standartın üzerine distile su eklenir iyice vortekslendi .

Test Prosedürü

•Elısa kuyucuklarına human p-selektin standarttan PK kontol kuyucuguna 100 µl koyuldu (S1) . S1 den S7 e kadar 100 µl alınarak dilüsyon yapıldı. S7 kuyucuğunda 100 µl dışarı atılarak dilüsyon tamamlandı.
•Blank kuycuğuna 100 µl sample diluent koyuldu.
•Örnek kuyularına 90 µl sample diluent + 10 µl örnek (kan serumu) koyudu.
•Her kuyucuğa 50 µl biotin –conjugate koyuldu.
•Adhesive film ile üzeri kapatıldı ve 2 saat oda sıcaklığında inkübeye bırakıldı
•Adhesive film kaldırılıp 5 kez ELISA washer ile 400 µl yıkama solusyonu ile yıkandı.
•Aspirasyon öncesi 10- 15 sn kadar bekletildi.
•Tüm kuyucuklara 100 µl TMB substrat eklendi.
•Gün işığından korunarak 10 dakika inkübe edildi.
•İnkübasyon sonunda ELISA reader 620 nm de okundu.
•Tüm kuyucuklara 100 µl stop solution eklendi ve 450 nm de okundu.

E – Selektin Çalısma Yöntemi

Diyaliz öncesi ve sonrası hastalardan alınan serumlar ve kontrol grubuna ait serumlarda hücresel inflamasyon belirteci olan e-selektin seviyelerinin belirlenmesinde, yüksek duyarlılıklı e-selektin ELISA (Bendermed System Diagnostic, eBioscience, Austria, kit no: BMS205) kiti kullanıldı (Ölçüm dalga boyu: 450 nm; referans dalga boyu: 620 nm).
•Assay buffer concentrate 20x (PBS with 1% tween 20 10% BSA)
•Wash buffer concentrate 20x (PBS with 1% tween 20)
•Substrate solutıon (tetramethyl- benzidine)
•Stop solutıon (1M phosohoric acid)

Reagent Hazırlığı

•Yıkama solüsyonu (1x) = yıkama solüsyonu (20x) (50ml) + distile su (950ml)
•Assay buffer (1x) = assay (20x) (5 ml) + distile su (95ml)
•Dilüe edilen HRP den 60 µl alınır + 5940 µl assay buffer (1x) vortekslendi.
•Human e- selektin standartın üzerine distile su eklenir iyice vortekslendi.

Test Prosedürü

•ELISA kuyucuklarına human E-selektin standarttan PK kontol kuyucuğuna 100 µl koyuldu (S1). S1 den S6 e kadar 100 µl alınarak dilüsyon yapıldı S6 kuyucuğunda 100 µl dışarı atılarak dilüsyon tamamlandı.
•Blank kuycuğuna 100 µl sample diluent koyuldu.
•Örnek kuyularına 80 µl sample diluent + 20 µl örnek (kan serumu) koyuldu.
•Her kuyucuğa 50 µl biotin –conjugate koyuldu.
•Adhesive film ile üzeri kapatıldı ve 2 saat oda sıcaklığında inkübeye bırakıldı.
•Adhesive film kaldırılıp 5 kez elısa washer ile 400 µl wash buffer ile yıkandı.
•Aspirasyon öncesi 10- 15 sn kadar bekletildi.
•Tüm kuyucuklara 100 µl TMB substrat eklendi.
•Gün işığından korunarak 10 dakika inkübe edildi.
•İnkübasyon sonunda ELISA reader 620 nm de okundu.
•Tüm kuyucuklara 100 µl stop solution eklendi ve 450 nm de okundu.

ICAM-1 Seviye Tayini

Diyaliz öncesi ve sonrası hastalardan alınan serumlar ve kontrol grubuna ait vasküler hücre adezyon molekülü olan ICAM-1 seviyelerinin belirlenmesinde, yüksek duyarlılıklı ICAM-1 ELISA (Bendermed System Diagnostic, eBioscience, Austria, kit no: BMS241) kiti kullanıldı (Ölçüm dalga boyu: 450 nm; referans dalga boyu: 620 nm).

•Assay buffer concentrate 20x (PBS with 1% tween 20 10% BSA)
•Washer solutions concentrate 20x (PBS with 1% tween 20)
•Substrate solutıon (tetramethyl- benzidine)
•Stop solutıon (1M phosohoric acid)

Reagent Hazırlığı

• Yıkama solüsyonu (1x) = Yıkama solüsyonu (20 X) 50 ml + Distile Su 950 ml
•Assay Buffer (1x) = assay (20x) 5ml + distile su 95 ml
•Hrp- conjugate = hrp (100 µl) + distile su (5900 µl)

Test Prosedürü

•Std 1 konulan 100 µl sICAM-1 Standart, S1 Den S2 100 µl S2 Den S3 100 µl S3den …….. S7 kadar 100 µl koyularak dilue edildi. S7 den 100 µl atıldı ve dilüsyon işlemi tamamlandı.
•Kullanılan serumlar (1:100) oranında 10 µl örnek + 90 µl sample dilüentle dilüe edildi.
•Hazırlanan HRP kuyulara tüm kuyulara 50 µl koyuldu.
•Üzeri adhesive film ile kapatıldı. 2 saat oda sıcalığında inkübe edildi.
•Ardından 400 µl de 3 kez ELISA washer cihazında yıkandı.
•100 µl TMB eklendi. 10 dakika oda sıcalığında gün ışığından korunarak inkübe edildi.
•620 nm de okundu. Ardından stop solution eklendi ve 450 nm de okundu.

VCAM-1 seviye tayini

Diyaliz öncesi ve sonrası hastalardan alınan serumlar ve kontrol grubuna ait vasküler hücre adezyon molekülü olan VCAM-1 seviyelerinin belirlenmesinde, yüksek duyarlılıklı VCAM-1 ELISA (Bendermed System Diagnostic, eBioscience, Austria, kit no: BMS232) kiti kullanıldı (Ölçüm dalga boyu: 450 nm; referans dalga boyu:620 nm).

VCAM-1 Test protokolü

•Assay buffer concentrate 20x (PBS with 1% tween 20 10% BSA)
•Yıkama solution concentrate 20x (pbs with tween 20)
•Substrate solutıon (tetramethyl- benzidine)
•Stop solutıon (1m phosohoric acid)

VCAM-1 için hazırlanan reagentlar

•Yıkama solüsyonu (1x) = Yıkama solüsyonu (20x) (50ml) + distile su (950ml)
•Assay buffer (1x) = assay (20x) (5 ml) + distile su (95ml)
•Conjugate mix = 100 µl conjugate mix den 60 µl alınır ve üzerine 5490 µl assay buffer(1x) ile karıştırıldı. Homojen karışım olması için vortekslendi. Bu karışım 30 dakika içinde kullanıldı.
•Human s VCAM-1 standart 300 µl distile su ile pipetaj yapıldı. 100 µl standart 1 (STD1) kuyusuna koyuldu.

Örneklerin Diliüe Edilmesi

• Dilue (490 µl assay buffer + 10 µl kan serumu (örnek))şeklinde yapıldı.

Test Prosedürü

•Kuyularına 100 µl assay buffer eklendi.
•Standart 1 e 100 µl Standart koyuldu. Pipetaj yapıldı. S1'den -S6 ya kadar dilüsyon yapıldı.
•Blank kuyucuğuna 100 µl assay buffer eklendi.
•Örnekler kuyulara koyuldu (Örneklerin önceden dilue edilmesi gereklidir). Hazırlanan dilue edilmiş 500 µl örneklerden 100 µl örnek alınarak kuyucuklara koyuldu.
•Tüm kuyuların üzerine 50 µl conjugate eklendi.
•Üzerine adhesive filmi kapatıp 2 saat inkübeye bırakıldı.

•2 kez 400 µl de ELISA washerda yıkandı.
•TMB substrattan 100 µl eklendi. 10 dakika inkübe edildi (inkübasyon oda sıcaklığından ve gün ışığından korunarak yapıldı). İnkübeden sonra 620 nm de okundu
• 100 µl Stop solution eklendi. 450 nm de okundu.

PECAM-1 Seviye Tayini

Diyaliz öncesi ve sonrası hastalardan alınan serumlar ve kontrol grubuna ait hücre adezyon molekülü olan PECAM-1 seviyelerinin belirlenmesinde, yüksek duyarlılıklı PECAM-1 ELISA (Bendermed System Diagnostic, eBioscience, Austria, kit no: BMS229) kiti kullanıldı (Ölçüm dalga boyu: 450 nm; referans dalga boyu: 620 nm).

•Assay buffer concentrate 20x (PBS with 1% tween 20 10% BSA)
•Washer solutions concentrate 20x (PBS with 1% tween 20)
•Substrate solutıon (tetramethyl- benzidine)
•Stop solutıon (1M phosohoric acid)

Reagent Hazırlığı

•Yıkama solüsyonu (1x) = Yıkama solüsyonu (20x) (50ml) + distile su (950ml)
•Assay buffer (1x) = assay (20x) (5 ml) + distile su (95ml)
•HRP-conugtate = HRP, asssay (1x) 120 µl ile 1.25 oranında dilüe edildi.
•Dilüe edilen HRP den 60 µl alınır + 5940 µl assay buffer (1x) karıştırıldı.

Test Prosedürü

•Standart kuyucuklarına 100 µl sample dilüent koyuldu. Std 1 konulan 100 µl sPECAM-1 Standart, S1 Den S2 100 µl S2 Den S3 100 µl S3den …….. S7 kadar 100 µl koyularak dilue edildi. S7 den 100 µl alındı ve dilüsyon işlemi tamamlandı.
•Blank kuyusuna 100 µl sample dilüent koyuldu.
•Örnek kuyularına 90 µl sample dilüent + 10 µl kan serumu (örnek) koyuldu.

•Hrp- conjugate kuyucuklara 50 µl pipetaj yapılarak koyuldu.
•Üzeri adhesive filmle kapatıldı. 3 saat oda sıcalığında inkübasyona bırakıldı.
• İnkübasyondan sonra ELISA washer ile 3 kez yıkandı.
•100 µl TMB eklendi.
•10 dakika oda sıcaklığında gün ışınğından korunarak inkübasyona bırakıldı.
•İnkübasyonun ardından 620 nm de ELISA reader cihazında okundu.
•100 µl stop solution eklendi.
•450 nm ELISA reader cihazında okundu.

8.2.2. Sitokin molekül seviyelerinin tayini

Diyaliz öncesi ve sonrası hastalardan alınan serumlar ve kontrol grubuna ait serumlarda sitokin molekül seviyelerinin belirlenmesinde Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanıldı.

IL-2 Çalısma Yöntemi

Diyaliz öncesi ve sonrası hastalardan alınan serumlar ve kontrol grubuna ait serumlarda immün hücresel inflamasyon belirteci olan IL-2 seviyelerinin belirlenmesinde, yüksek duyarlılıklı IL-2 ELISA (Bendermed System Diagnostic, eBioscience, Austria, kit no: BMS221 HS) kiti kullanıldı (Ölçüm dalga boyu: 450nm; referans dalga boyu: 620 nm).

•Assay buffer concentrate 20x (PBS with 1% tween 20 10% BSA)
•Wash buffer concentrate 20x (PBS with 1% tween 20)
•Substrate solutıon (tetramethyl- benzidine)
•Stop solutıon (1M phosohoric acid)

Reagent Hazırlığı

•Yıkama solüsyonu (1x) = Yıkama solüsyonu (20x) 50 ml

•Assay Buffer (1x) = assay (20x) 5ml + distile su 95 ml

•100 µl Biotin –conjugate 60 µl alındı. Üzerine 5940 µl distile su eklendi.

Karışım iyice vortekslendi (Bu karışım hazırlandıktan sonra 30 dakika içinde kullanılmalıdır).

•150 µl Sterptvidin –HRP den 60 µl alınır. 11940 µl assay buffer (1x) eklendi.

İyice vortekslendi (Bu karışım hazırlandıktan sonra 30 dakika içinde kullanılmalıdır).

•50 µl IL-2 standart ile 950 µl distile su ile 1:20 oranında seyreltildi.

•Kontroller 100 µl + 900 µl sample diluent olmak üzere hazırlandı. -20 ^{0}C de saklandı.

•Amplification diluent (1x) ; Amplification diluent (2x) 6000 µl + 6000 µl distile su ile seyreltildi (hazırlanan karışım kısa sürede kullanılmalıdır).

•Amplification solution I; 60 µl Amplification Reagent I + Amplification diluent (1x) 11940 µl ile vorteksle iyice karıştırıldı. Amplification Reagent I kullanılmadan önce iyice mikrosantrifüjle santrifüjlendi.

•Amplification solution II; 30 µl amplification reagent II + 11970 µl asaay buffer (1x) vorteks iyice karıştırıldı (hazırlananan solusyon kısa süre içerisinde kullanılmalıdır). (Amplification solution II kullanılmadan önce mikrosantrifüj ile santrifüj edilmelidir).

Test Prosedürü

•ELISA kuyucuklarına 1:20 oranında seyreltiğimiz human IL-2 standarttan PK kontol kuyucuğuna 100 µl koyuldu (S1). S1 den S7 e kadar 100 µl alınarak dilüsyon yapıldı. S7 kuyucuğunda 100 µl dışarı atılarak dilüsyon tamamlandı.

•Blank kuycuğuna 100 µl sample diluent koyuldu.

•Örnek kuyularına 50 µl sample diluent + 50 µl örnek (kan serumu) koyuldu.

•Her kuyucuğa 50 µl biotin –conjugate koyuldu.

•Adhesive film ile üzeri kapatıldı ve 2 saat oda sıcaklığında inkübeye bırakıldı.

•Adhesive film kaldırılıp 6 kez elısa washer ile 400 µl wash buffer ile yıkandı.

•Aspirasyon öncesi 10- 15 sn kadar bekletildi.

•Yıkanmadan hemen sonra 100 µl streptavidin _HRP eklendi.

•Adhesive film ile üzeri kapatıldı ve 1 saat oda sıcaklığında inkübeye bırakıldı.

•Yıkanmadan hemen sonra amplification solutoin I den 100 µl eklendi.
• Adhesive film ile üzeri kapatıldı ve 15 dakika oda sıcaklığında inkübeye bırakıldı.
•Adhesive film kaldırılıp 6 kez elısa washer ile 400 µl wash buffer ile yıkandı.
•Yıkamadan hemen sonra 100 µl amplification solution II eklendi.
•Adhesive film ile üzeri kapatılıp ve 30 dakika oda sıcaklığında inkübeye bırakıldı.
•Adhesive film kaldırılıp 6 kez elısa washer ile 400 µl wash buffer ile yıkandı.
•100 µl TMB substarat solution eklendi.
•10 – 20 dakika gün ışığında korunarak inkübe edildi.
•İnkübasyon sonunelısa readar da 620 nm de okundu.
•Okumadan sonra 100 µl stop solution eklendi ve 450 nm de okundu.

IL-6 Çalışma Yöntemi

Diyaliz öncesi ve sonrası hastalardan alınan serumlar ve kontrol grubuna ait serumlarda immün hücresel inflamasyon belirteci olan IL-6 seviyelerinin belirlenmesinde, yüksek duyarlılıklı IL-6 ELISA (Bendermed System Diagnostic, eBioscience, Austria, kit no: BMS213HS) kiti kullanıldı (Ölçüm dalga boyu: 450nm; referans dalga boyu: 620 nm).
•Assay buffer concentrate 20x (PBS with 1% tween 20 10% BSA)
•Wash buffer concentrate 20x (PBS with 1% tween 20)
•Substrate solutıon (tetramethyl- benzidine)
•Stop solutıon (1M phosohoric acid)

Reagent Hazırlığı

•Yıkama solüsyonu (1x) = Yıkama solüsyonu (20x) 50 ml +distile su (950ml)
•Assay Buffer (1x) = assay (20x) 5ml + distile su 95 ml
•100 µl Biotin –conjugate 60 µl + 5940 µl distile su eklendi.
İyice vortekslendi (Bu karışım hazırlandıktan sonra 30 dakika içinde kullanılmalıdır).
•Streptavidin –HRP'den 60 µl +11940 µl assay buffer (1x) eklendi.
İyice vortekslendi (Bu karışım hazırlandıktan sonra 30 dakika içinde kullanılmalıdır).

•50 µl IL-6 standart ile 950 µl distile su ile 1:20 oranında seyreltildi.
•Amplification diluent (1x) ; Amplification diluent (2x) 6000 µl + 6000 µl distile su ile seyreltildi (hazırlanan karışım kısa sürede kullanılmalıdır).
•Amplification solution I; 24 µl Amplification Reagent I + Amplification diluent (1x) 11976 µl ile vorteksle iyice karıştırıldı. (Amplification Reagent I kullanılmadan önce iyice mikrosantrifüjle santrifüjlendi).
•Amplification solution II; 24 µl amplification reagent II + 11976 µl assay buffer (1x) vorteks ile karıştırıldı (hazırlananan solusyon kısa süre içerisinde kullanılmalıdır).(Amplification solution II kullanılmadan önce mikrosantrifüj ile santrifüj edilmelidir).

Test Prosedürü

•Elısa kuyucuklarına 1:20 oranında seyreltiğimiz human IL-2 standarttan PK kontol kuyucuğuna 100 µl koyuldu (S1). S1'den S7'e kadar 100 µl alınarak dilüsyon yapıldı. S7 kuyucuğundan 100 µl atılarak dilüsyon tamamlandı.
•Blank kuycuğuna 100 µl sample diluent koyuldu.
•Örnek kuyularına 50 µl sample diluent + 50 µl örnek (kan serumu) koyuldu.
•Her kuyucuğa 50 µl biotin –conjugate koyuldu.
•Adhesive film ile üzeri kapatıldı ve 2 saat oda sıcaklığında inkübeye bırakıldı.
•Adhesive film kaldırılıp 6 kez elısa washer ile 400 µl wash buffer ile yıkandı.
•Aspirasyon öncesi 10- 15 sn kadar bekletildi.
•Yıkanmadan hemen sonra 100 µl streptavidin _HRP eklendi.
•Adhesive film ile üzeri kapatıldı ve 1 saat oda sıcaklığında inkübeye bırakıldı.
•Yıkanmadan hemen sonra amplification solutoin I den 100 µl eklendi.
• Adhesive film ile üzeri kapatıldı ve 15 dakika oda sıcaklığında inkübeye bırakıldı.
•Adhesive film kaldırılıp 6 kez elısa washer ile 400 µl wash buffer ile yıkandı.
•Yıkamadan hemen sonra 100 µl amplification solution II eklendi.
•Adhesive film ile üzeri kapatılıp ve 30 dakika oda sıcaklığında inkübeye bırakıldı.
•adhesive film kaldırılıp 6 kez elısa washer ile 400 µl wash buffer ile yıkandı.
•100 µl TMB substarat solution eklendi.
•10 –20 dakika gün ışığında korunarak inkübe edildi.

•İnkübasyon sonunda ELISA readar da 620 nm de okundu
•Okumadan sonra 100 µl stop solution eklendi ve 450 nm de okundu.

TGF-B 1 Çalışma Yöntemi

Diyaliz öncesi ve sonrası hastalardan alınan serumlar ve kontrol grubuna ait serumlarda hücresel inflamasyon belirteci olan TGF-B1 seviyelerinin belirlenmesinde, yüksek duyarlılıklı TGF-B1 ELISA (Bendermed System Diagnostic, eBioscience, Austria, kit no: BMS249/4) kiti kullanıldı (Ölçüm dalga boyu: 450 nm; referans dalga boyu 620 nm).
•Assay buffer concentrate20x (PBS with 1% tween 20 10% BSA)
•Wash buffer concentrate 20x (PBS with 1% tween 20)
•Substrate solutıon (tetramethyl- benzidine)
•Stop solutıon (1M phosohoric acid)

Reagant Hazırlığı

Yıkama solüsyonu (1x); Yıkama solüsyonu (20x)(50ml)+distile su (950ml)
Assay buffer (1x); assay buffer (20x) (5ml)+ distile su (95ml)
Biotin conjugate; biotin conjugate (120 µl) + assay buffer (1x)(11880 µl)
Streptavidin – HRP; streptavidin – HRP (120 µl) + assay buffer (1x)(11880 µl)

Örneklerin Dilüe Edilmesi

20 µl kan serumu + 180 µl assy buffer (1x) + 20 µl 1N HCl eklendi.
İyice vortekslendi.1 saat inkübasyona bırakıldı. 1N NaOH eklendi.
Örnekler 1:10 oranında dilüe edildi.

Test Prosedürü

•Standart kuyucuklarına 100 µl assay buffer (1x) koyuldu. Elısa kuyucuklarına human TGF-B1 standarttan PK kontol kuyucuğuna 100 µl koyuldu (S1).

S1’den S7’e kadar 100 µl alınarak dilüsyon yapıldı.

S7 kuyucuğunda 100 µl dışarı atılarak dilüsyon tamamlandı.

•Blank kuycuğuna 100 µl assay buffer(1x) koyuldu.

•Örnek kuyularına 60 µl assay buffer (1x) + 40 µl örnek (kan serumu) koyuldu.

•Adhesive film ile üzeri kapatıldı ve 1 saat oda sıcaklığında inkübeye bırakıldı.

• Adhesive film kaldırılıp 5 kez elısa washer ile 400 µl wash buffer ile yıkandı.

•Her kuyucuğa 100 µl biotin –conjugate koyuldu.

•Adhesive film ile üzeri kapatıldı ve 1 saat oda sıcaklığında inkübeye bırakıldı.

•Adhesive film kaldırılıp 5 kez elısa washer ile 400 µl wash buffer ile yıkandı.

•Aspirasyon öncesi 10- 15 sn kadar bekletildi.

•Yıkanmadan hemen sonra 100 µl streptavidin _HRP eklendi.

•Adhesive film ile üzeri kapatıldı ve 1 saat oda sıcaklığında inkübeye bırakıldı.

•Yıkanmadan hemen sonra amplification solutoin I den 100 µl eklendi.

• Adhesive film ile üzeri kapatıldı ve 15 dakika oda sıcaklığında inkübeye bırakıldı.

•Adhesive film kaldırılıp 5 kez ELISA washer ile 400 µl wash buffer ile yıkandı.

•100 µl TMB substarat solution eklendi.

•10 – 20 dakika gün ışığında korunarak inkübe edildi.

•İnkübasyon sonunda elısa readar da 620 nm de okundu.

•Okumadan sonra 100 µl stop solution eklendi ve 450 nm de okundu.

9. BULGULAR

Hemodiyaliz tedavisi gören diyabetik nefropatili 50 hastanın diyaliz öncesi ve sonrası serumları (Grup I) ve 27 adet sağlıklı hastanın serumları (Grup II) olmak üzere toplam 127 serum örneğinin dâhil edildiği 2 çalışma grubu oluşturuldu. Tüm hastaların cinsiyet, yaş ve diyaliz sürelerine ait veriler Çizelge 9.1 ve Çizelge 9.2 ’de verildi.

Çizelge 9.1. Tüm çalışma gruplarına ait cinsiyet ve yaş verileri

	Kontrol (n=27)	**Diyabetik Nefropati (n=50)**
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	17/10	28/22
Ortalama Yaş	50-62	56-65 Arası

Çizelge 9.2. Hemodiyaliz Tedavisi uygulanan diyabetik nefropati hastalarına ait verler

	Diyabetik Nefropati (n:50)
Diyaliz Süresi (yıl)	
1-3	17
4-6	16
7-9	11
10 ve üzeri	6
Oral anti-diyabetik ilaç kullanan hasta sayısı	21
İnsulin kullanan hasta sayısı	29

Çizelge 9.3. Hemodiyaliz Tedavisi uygulanan diyabetik nefropati hastalarına ait bazı biyokimyasal veriler

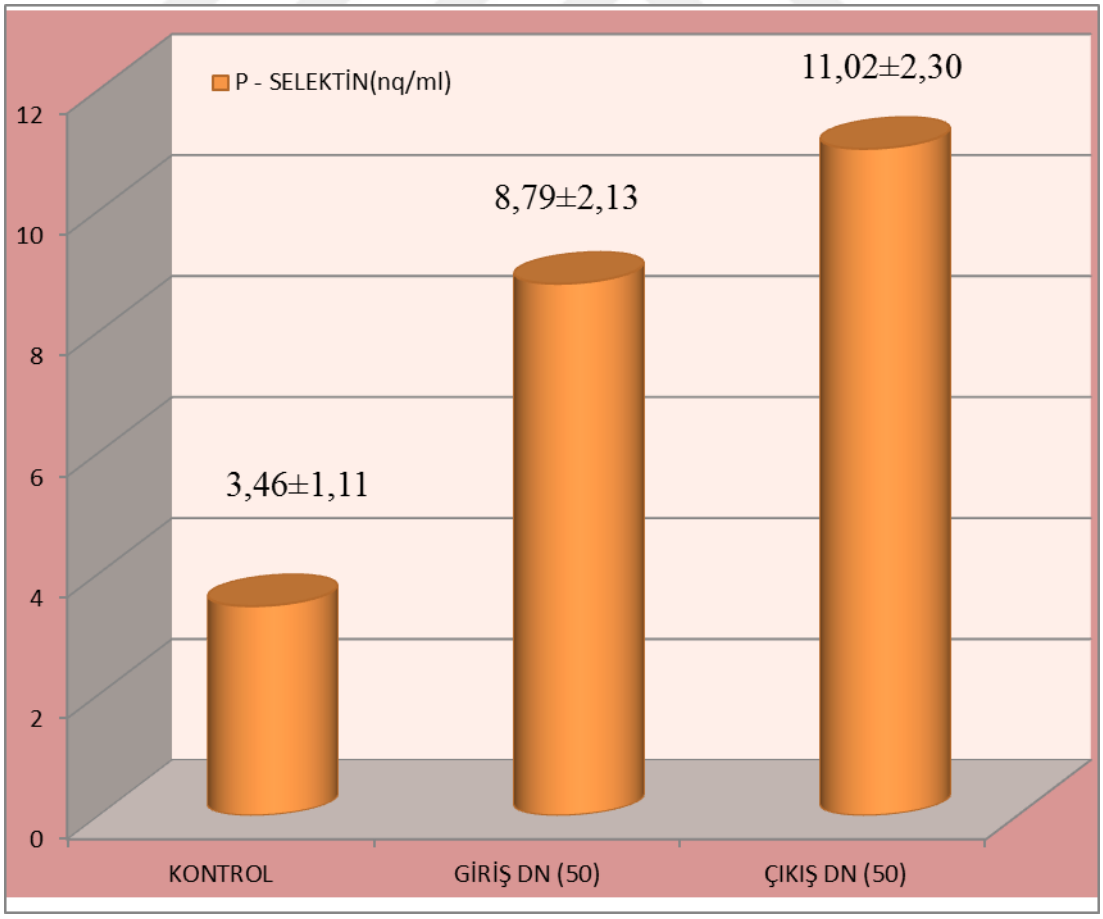
Biyokimyasal Parametreler	**Diyabetik nefropati N:50**
Kreatin (mg/dl)	2,8
Hemoglobin (g/dl)	12,68
CRP	11,02
Kolesterol	186,02
Trigliserit (mg/dl)	206,30
HDL (mg/dl)	28,83
LDL (mg/dl)	104,52
Na (mmol/L)	136,02
K (mmol/L)	3,43
Ca (mg/dl)	8,75
Hb1AC (%)	6,95
Albümin (mg/dl)	4,84
Üre	30,8

9.1. Adezyon Moleküllerinin Seviyelerinin Belirlenmesi

9.1.1. P-Selektin seviyesinin belirlenmesi

Hemodiyaliz tedavisi uygulanan diyabetik nefropati hastalarının, P-selektin sonuçları sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu (3,46±1,11) ile kıyaslandığında, kontrol grubuna göre anlamlı ve belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, hemodiyaliz öncesinde serum P-selektin seviyesinin kontrol grubuna göre artmış olduğu belirlenmiş olup, hemodiyaliz sonrasında serum P-selektin seviyelerinde anlamlı ve belirgin bir düşme gözlenmemiştir. Diyaliz sonrası değerlerin diyaliz öncesi ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmektedir (p=0.001, Çizelge 9.13).

Çizelge 9.4. Tüm hasta gruplarında P- Selektin değerleri. (DN: Diyabetik nefropati)



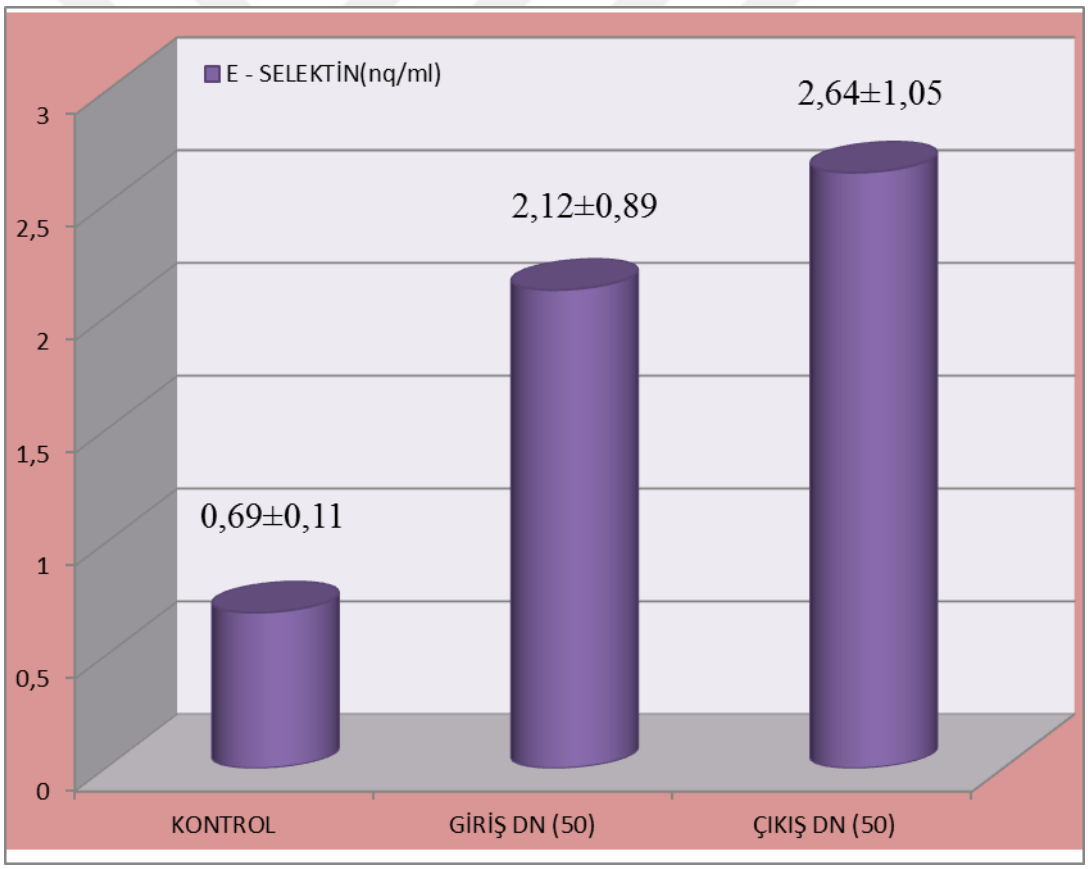
Çizelge 9.5. Tüm çalışma gruplarında P-Selektin seviyeleri

	KONTROL	DİYABETİK NEFROPATİ		P.VALUE
HÜCRE	**(n=27)**	**(n=50)**		
ADEZYON				
MOLEKÜLÜ		**GİRİŞ**	**ÇIKIŞ**	**.001**
		(n: 50)	**(n: 50)**	
P-SELEKTİN				
(nq/ml)	**3,46±1,11**	**8,79±2,13**	**11,02±2,30**	

9.1.2. E-selektin seviyesinin belirlenmesi

E- selektin sonuçları sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu (0,69±0,11) ile kıyaslandığında, kontrol grubuna göre anlamlı ve yüksek bulundu. Bununla birlikte, hemodiyaliz öncesinde serum E-selektin seviyesinin kontrol grubuna göre oldukça fazla miktarda artmış olduğu belirlenmiş olup, hemodiyaliz sonrasında serum E-selektin seviyelerinde anlamlı ve belirgin bir düşme gözlenmemiştir. Diyaliz sonrası değerlerin diyaliz öncesi ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir (p=0,001, Çizelge 9.11).

Çizelge 9.6. Tüm hasta gruplarında E- Selektin değerleri. (DN: Diyabetik nefropati)



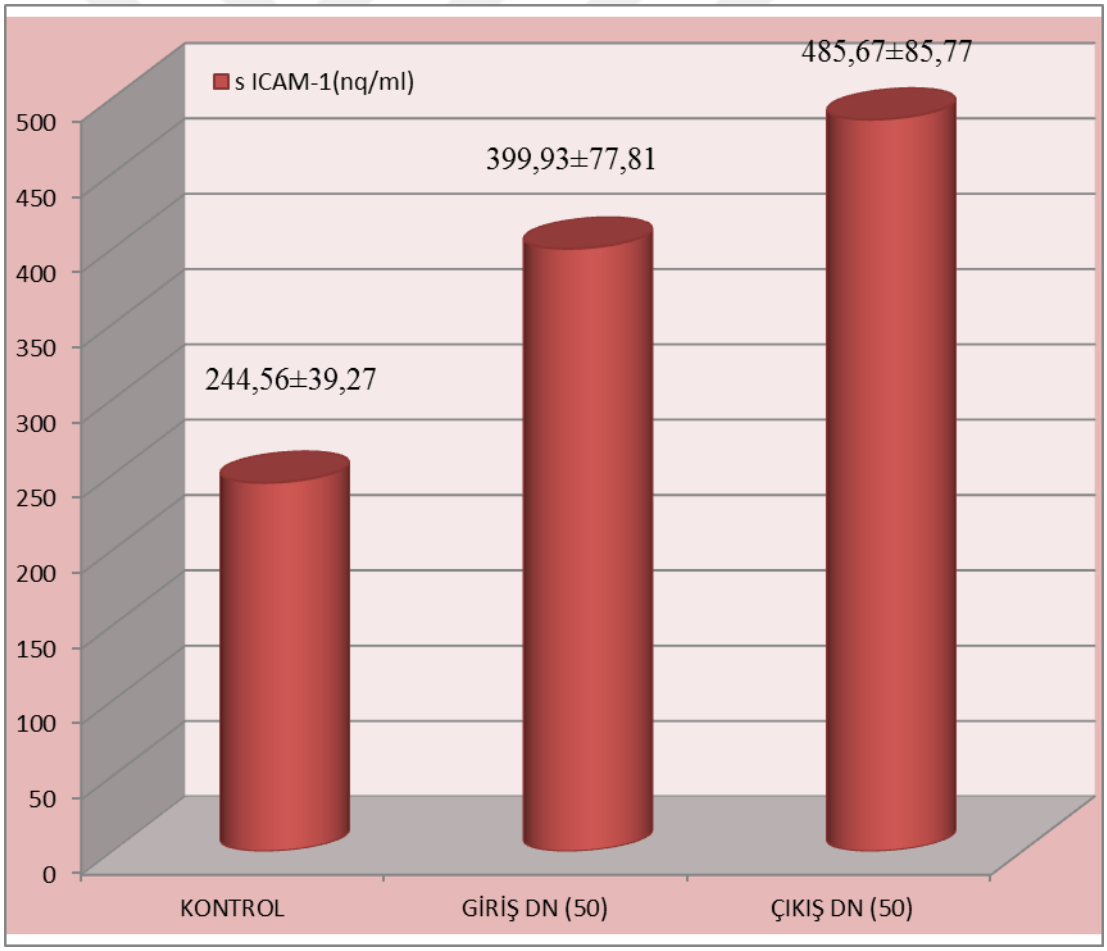
Çizelge 9.7. Tüm çalışma gruplarında E-Selektin seviyeleri

HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLÜ	**KONTROL (n=27)**	**DİYABETİK NEFROPATİ (n=50)**		**P VALUE**
		GİRİŞ (n: 50)	**ÇIKIŞ (n: 50)**	**.001**
E-SELEKTİN (nq/ml)	**0,69±0,11**	**2,12±0,89**	**2,64±1.05**	

9.1.1. sICAM-1 seviyesinin belirlenmesi

sICAM-I sonuçları sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu (244,56±39,27) ile kıyaslandığında, belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, hemodiyaliz öncesinde serum sICAM-I seviyesinin kontrol grubuna göre oldukça fazla miktarda arttığı belirlenmiş olup, hemodiyaliz sonrasında serum sICAM-1 seviyelerinde anlamlı ve belirgin bir düşme gözlenmemiştir. Diyaliz sonrası değerlerin diyaliz öncesi ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.001, Çizelge 9.5).

Çizelge 9.8. Tüm hasta gruplarında sICAM-1 değerleri. (DN: Diyabetik nefropati)



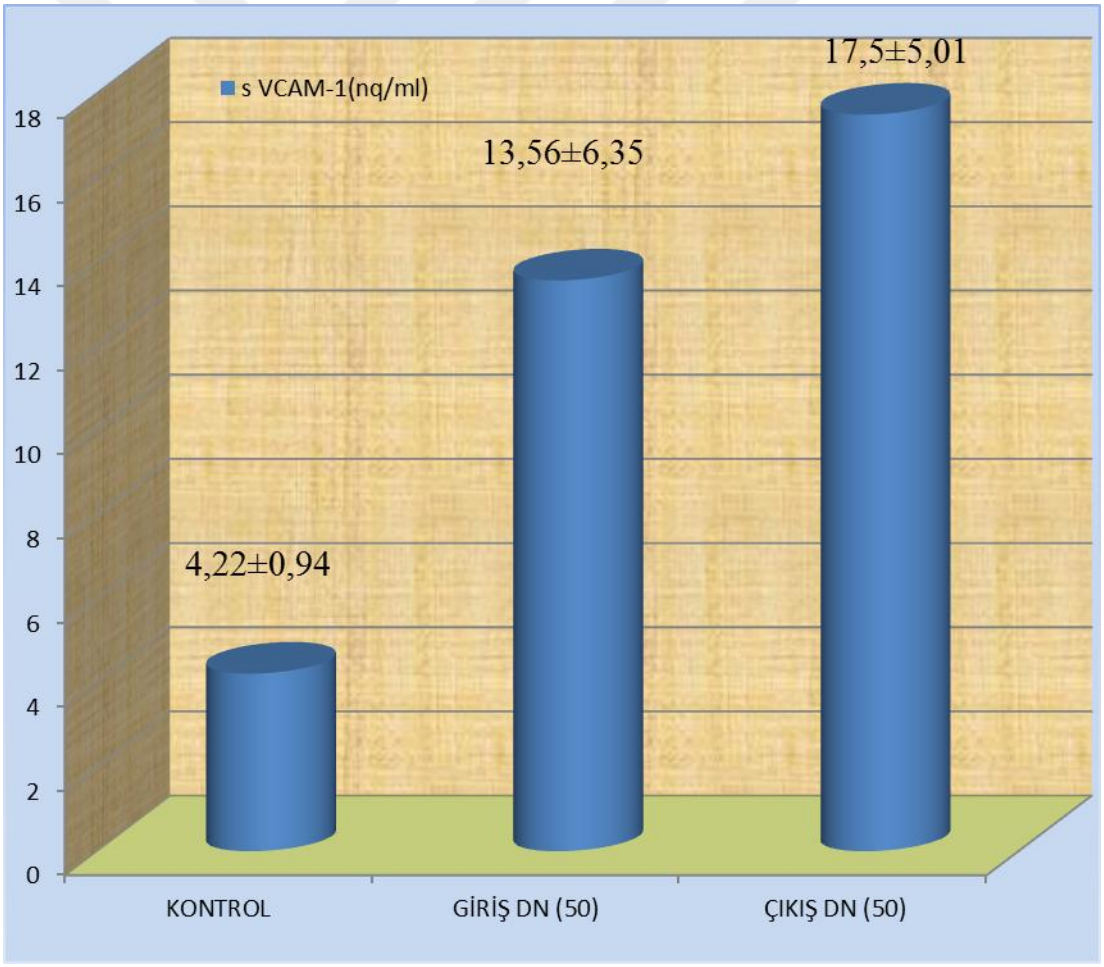
Çizelge 9.9. Tüm çalışma gruplarında s ICAM-1 seviyeleri

	KONTROL	DİYABETİK NEFROPATİ		P VALUE
HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLÜ	(n=27)	(n=50)		
		GİRİŞ	ÇIKIŞ	
		(n: 50)	(n: 50)	.001
s ICAM-1 (nq/ml)	244.56±39.27	399.93±77.81	485±85.77	

9.1.4. sVCAM-1 seviyesinin belirlenmesi

sVCAM-I sonuçları sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu (4,22±0,94) ile kıyaslandığında, bir yükselme tespit edilmiştir. Ayrıca, hemodiyaliz öncesinde serum sVCAM-I seviyesinin kontrol grubuna göre belirli miktarda arttığı gözlenmiş olup, hemodiyaliz sonrasında serum sVCAM-1 seviyelerinde anlamlı ve belirgin bir düşme gözlenmemiştir. Ancak diyaliz sonrası değerlerin diyaliz öncesi ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmektedir. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, üç grup arasında istatistiksel olarak bir fark belirlenmiştir (p=0.018, Çizelge 9.7).

Çizelge 9.10. Tüm hasta gruplarında sVCAM-1 değerleri. (DN: Diyabetik nefropati)



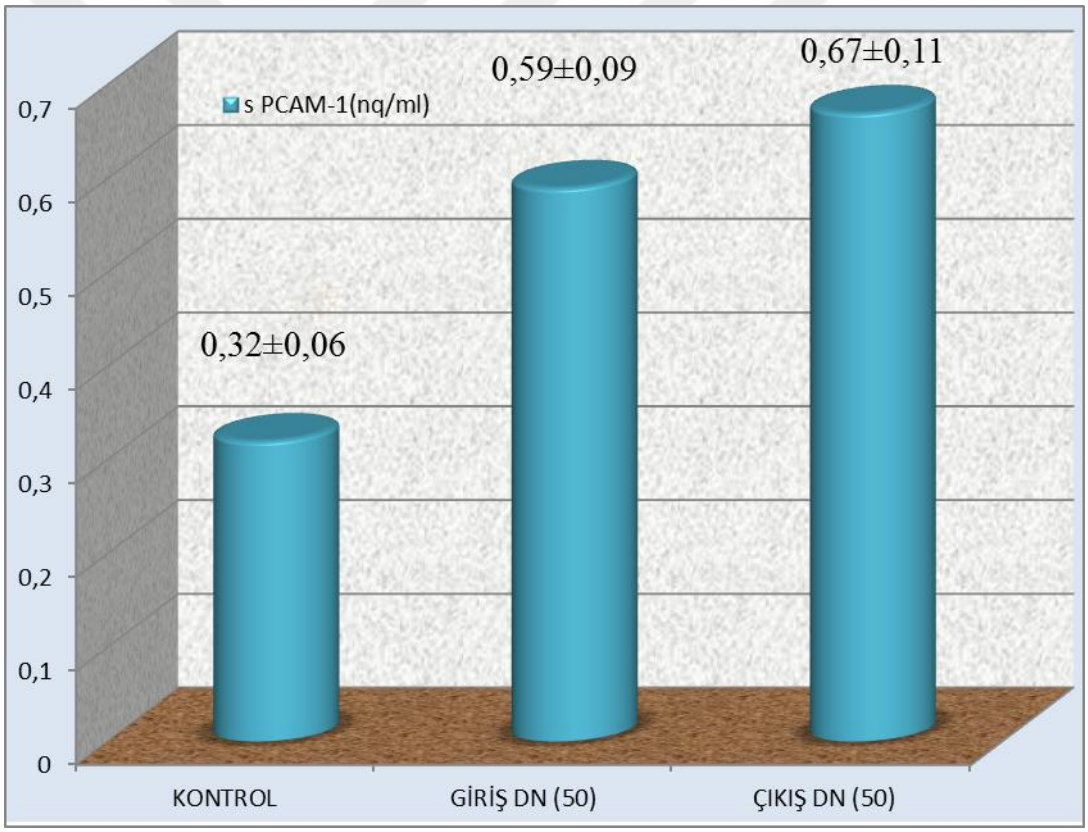
Çizelge 9.11. Tüm çalışma gruplarında s VCAM-1 seviyeleri

	KONTROL	DİYABETİK NEFROPATİ		P VALUE
HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLÜ	**(n=27)**	**(n=50)**		
		GİRİŞ	**ÇIKIŞ**	
		(n: 50)	**(n: 50)**	**.018**
s VCAM-1 (nq/ml)	**4,22±0,94**	**13,56±6,35**	**17,50±5,01**	

9.1.5. sPCAM-1 seviyesinin belirlenmesi

Diyabetik nefropatili hastaların sPCAM-I sonuçları kontrol grubu (0,32±0,06) ile kıyaslandığında, yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, hemodiyaliz öncesinde serum sPCAM-I seviyesinin (0,59±0,09) kontrol grubuna göre arttı gözlenmiş olup, hemodiyaliz sonrasında serum sPCAM-1 seviyelerinde (0,67±0,11) anlamlı ve belirgin bir düşme gözlenmemiştir. Diyaliz sonrası değerlerin diyaliz öncesi ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmektedir, buna bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p=0,022, Çizelge 9.9).

Çizelge 9.12. Tüm hasta gruplarında sPCAM-1 değerleri.(DN: Diyabetik nefropati)



Çizelge 9.13. Tüm çalışma gruplarında s PCAM-1 seviyeleri

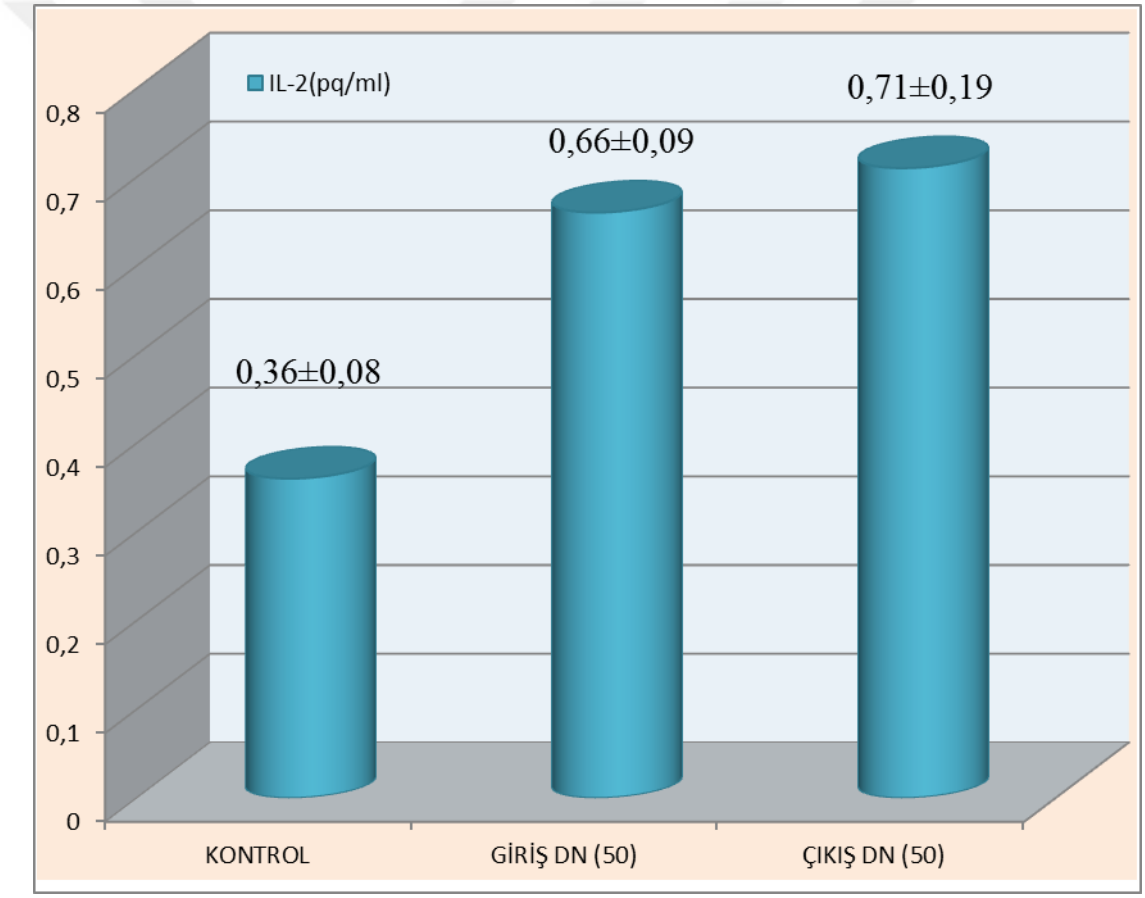
	KONTROL	DİYABETİK NEFROPATİ		P VALUE
HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLÜ	(n=27)	(n=50)		
		GİRİŞ (n: 50)	ÇIKIŞ (n: 50)	.022
s PCAM-1 (nq/ml)	0,32±0,06	0,59±0,09	0,67±0,11	

9. 2. Sitokin Seviyelerinin Belirlenmesi

9.2.1. IL-2 seviyesinin belirlenmesi

Diyabetik nefropatili hastalarda IL-2 seviyeleri sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu (0,36±0,08) ile kıyaslandığında, anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca, diyaliz sonrası değerlerin diyaliz öncesi ve kontrol grubuna göre kıyaslandığında yüksek olduğu belirlenmiştir (P=0,353, Çizelge 9.15).

Çizelge 9.14. Tüm hasta gruplarında IL-2 değerleri. (DN: Diyabetik nefropati)



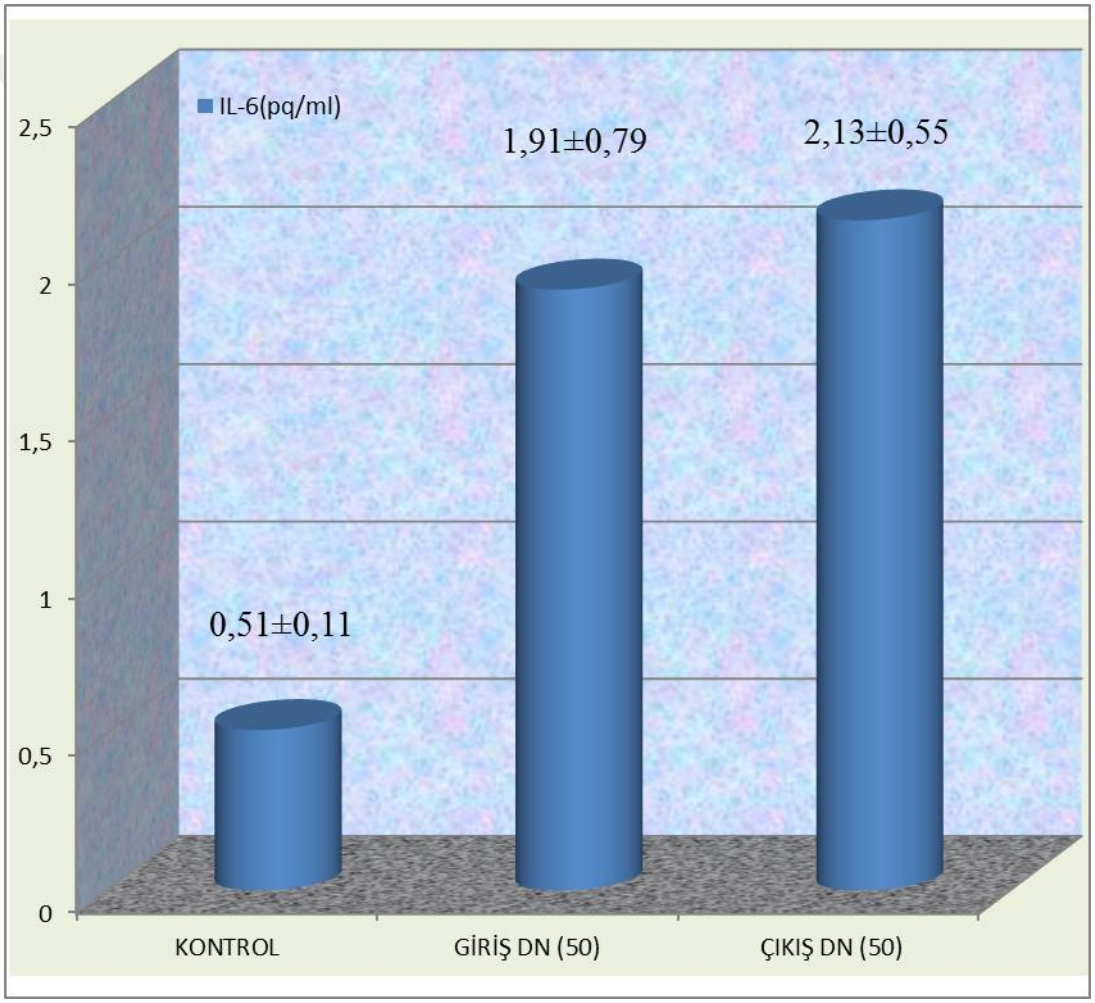
Çizelge 9.15. Tüm çalışma gruplarında IL-2 seviyeleri

HÜCRESEL İNFLAMASYON BELİRTECİ	KONTROL (n=27)	DİYABETİK NEFROPATİ (n=50)		P VALUE
		GİRİŞ (n: 50)	ÇIKIŞ (n: 50)	.356
IL-2 (pq/ml)	0,36±0,08	0,66±0,09	0,71±0,19	

9.2.2. IL-6 seviyesinin belirlenmesi

IL-6 seviyeleri sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu (0,51±0,11) ile kıyaslandığında, kontrol grubuna göre anlamlı ve belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, Diyaliz sonrası değerlerin diyaliz öncesi ve kontrol grubuna göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görülmektedir (p=0,001, Çizelge 9.17).

Çizelge 9.16. Tüm hasta gruplarında IL-6 değerleri. (DN: Diyabetik nefropati)



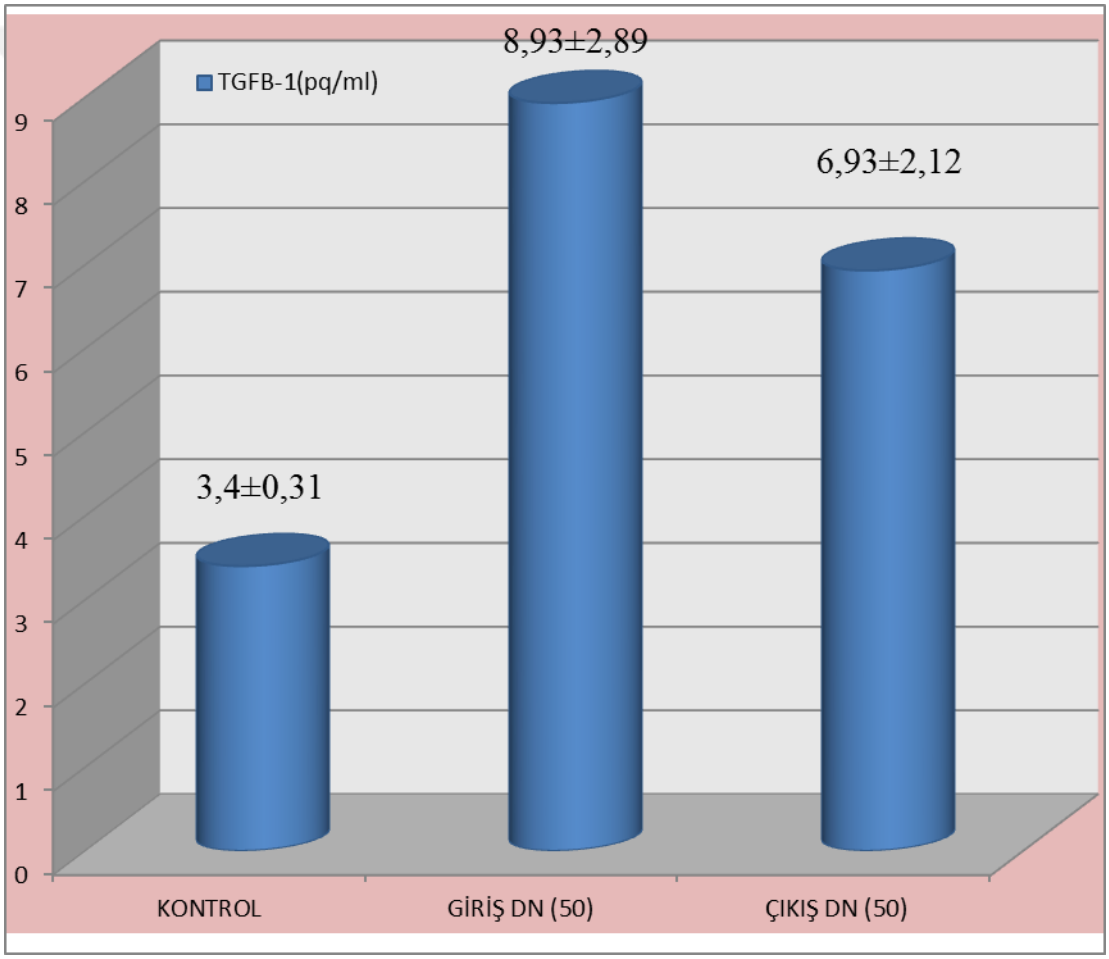
Çizelge 9.17. Tüm çalışma gruplarında IL-6 seviyeleri

HÜCRESEL İNFLAMASYON BELİRTECİ	**KONTROL (n=27)**	**DİYABETİK NEFROPATİ (n=50)**		**P VALUE**
		GİRİŞ (n: 50)	**ÇIKIŞ (n: 50)**	**.001**
IL-6 (pq/ml)	**0,51±0,11**	**1,91±0,79**	**2,13±0,55**	

9.2.3. TGFB-1 seviyesinin belirlenmesi

Diyabetik nefropatili hastalarda TGF-Beta I seviyeleri sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu (3,40±0,31) ile kıyaslandığında, kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda, diyaliz sonrası değerlerin diyaliz öncesi göre kıyaslandığında bir düşüş görülmekle birlikte hala kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlenmektedir (p=0,024, Çizelge 9.19).

Çizelge 9.18. Tüm hasta gruplarında TGFB-1 değerleri. (DN: Diyabetik nefropati)



Çizelge 9.18. Tüm çalışma gruplarında TGF B - 1 seviyeleri

HÜCRESEL İNFLAMASYON BELİRTECİ	KONTROL (n=27)	DİYABETİK NEFROPATİ (n=50)		P VALUE
		GİRİŞ (n: 50)	ÇIKIŞ (n: 50)	.024
TGFB-1 (pq/ml)	3,40±0,31	8,93±2,89	6,93±2,12	

10 .TARTIŞMA

Diyabetik nefropati (DN), gelişmiş ülkelerde kronik böbrek yetmezliğinin önde gelen sebeplerinden biridir (Elmarakby, 2010; Shikata, 2013). Ayrıca, diabetes mellitusun en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biri olarak nitelendirilmektedir. Böbrek yetmezliğinin en önemli nedenini oluşturmaktadır (Batlle, 2003).

Böbrek yetmezliği ile birlikte metabolizmayı olumsuz yönde etkileyecek birçok durum ortaya çıkmaktadır. Hemodiyaliz kronik böbrek yetmezliğinin tedavisi için en fazla kullanılan yöntem olmakla birlikte hücresel inflamasyonda etkili olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Avcı ve ark, 2014).

Diyabetik nefropatili hastalarda metabolizmayı olumsuz yönde etkileyen durumlardan biri de bazı adezyon molekülleri ve sitokin seviyelerinde gözlenen değişimlerdir (Wu, 2005). Özellikle diyabetik nefropati ile adeyon molekülleri arasında oldukça güçlü bir ilişki gözlenmektedir. Diyabet hastalarında adezyon moleküllerinin arttığına dair çok sayıda çalışma mevcuttur (Wu, 2004).

İnflamasyonda ilgili sitokinlerden özellikle IL-1, IL-6 ve IL-18 ve TNF-α diyabetik nefropati hastalarında hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur. İncelenmiş olan inflamatuar sitokinlerinin yoğunlukları diyabetik nefropatik hasta modellerde artmış olup hastalığa çoklu mekanizmalarla etki gösterdikleri görülmüştür. Ayrıca bu sitokinlerin seviyelerinin serumda idrarda artması, artmış albüminüri ve nefropatinin ilerleyişi ile korelasyon göstermektedir (Sedor, 1992). TNF nötrofillerle etkileşime girerek endotel hücrelerinde yapışkanlığı artırırken adezyon molekülleri (ICAM-I, NCAM-I, E- selektin gibi) arasındaki iletişimi ile yapışkanlığı artırır ve yeni yüzey reseptörleri eksprese edilir (Jaatela, 1991; Abbas ve ark., 1994). Günümüzde adezyon molekülü ile sitokin moleküllerin birlikte DN patogenezinde etkili olduğu dikkat çekmektedir. Bu yüzden bizim çalışmamızdada TNF-α sitokin molekülü yerine ICAM-1 ve E – selektin adezyon molekülü kullanılmış olup DN nin ilerieyişi ile seviyeleri paralellik göstermiştir.

TGF-B1 seviyesini düşürerek uyarılmış VCAM-1 in üretilmiş insan glomerular endotelyal hücrelerde ifadesinin araşırıldığı çalışmada, araştırma sonucunda insan glomerular hastalıklarda enflamtuar süreçler sırasında TGF-B1 in anti inflamatuar etki için yeni bir mekanizma olabileceğini gözlemlemişlerdir (Park, 2000).

Güler ve ark. (2002), tarafından yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda sICAM-1 seviyesinin nefropati ile ilişkisini araştırdığı ve yüksek sICAM-1 değerinin DN gelişimimde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Wu ve ark. (2005)'nın nefropatili hastalarda kardiyovasküler riski belirlemek için yaptıkları çalışmada endotel hücrelerinden salınan VCAM-I ve ICAM-I seviyelerinde yükselme tespit etmişlerdir. Liakopoulos ve ark.(2005) yaptıkları çalışmada SDBY görülen hasta grubunda çalışmamızdaki sonucumuza paralel olarak sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında diyaliz seansı başlamadan önce VCAM-1 plazma seviyeleri SDBY olan hasta gruplarında yüksek bulunmuştur. Diyaliz lökositlerinin sICAM-1, hyaluronan ve IL-6 nın peritonda gözlenebilecek olan bir iltihaplanmanın belirtecinin olup olmadığı araştırılan çalışmada ölçülen bütün markırlar tedavinin başlangıç aşamasında, 4. günde ve tedavi sürecinin sonunda ölçülmüş olup markırlar ölçülen değerlerde yüksek seviyede bulunmuştur. Aylık tedavi alımış olan hastalarda IL-6 seviyesi yüksek kalmıştır. Çalışmada yüksek IL-6 seviyesinin peritonal membrandan kaynaklanan inflamasyonun (peritonitin kaynaklama nedeni) belirtisi olabileceği vurgulamıştır (Martikainen, 2004). Yine yapılan klinik çalışmalarda soluble ICAM-1 konsantrasyonunun Tip I-II diyabet ve nefropatili hastalarda yüksek seviyede olduğu görülmüştür (Lenghal, 2012). Ayrıca, sICAM-1 ve sVCAM-1 yüksek seviyelerinin hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda periferal arter hastalığında tahmin olarak kullanılabilirliğinin araştırıldığı çalışmaya hemodiyaliz tedavisi gören 106 periferal arter hastalığı tanısı koyulmuş hasta dahil edilmiş ve yüksek sVCAM-1, sICAM-1 seviyelerinin hemodiyaliz tedavisi alan bu hastalar arasında bir kolerasyon olduğu gözlenmiştir (Cheng, 2012). Rodriquez (2012), tarafından yapılan çalışmada VCAM-sirkülasyonun DN hasta gruplarında yüksek konsantrasyonlarda gözlendiği belirtilmiş olup yine çalışmamıza benzer yapılan klinik çalışmalarda souble ICAM-1(sICAM-1) konsantrasyonun tip 1 ve tip 2 diyabet ve nefropatili hastalarda yüksek seviyede olduğu görülmüştür.

Çalışmamız sonucunda literatürdeki diğer çalışmalarla paralel olarak adezyon molekülleri incelendiğinde analiz edilen sICAM-1, sPCAM-1, sVCAM, E- Selektin, P- Selektin seviyelerinin , diyaliz sonrası değerlerin diyaliz öncesi ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir

Festa ve ark. (2002)'nın yaptığı çalışma da IL-6'nın birçok akut faz proteininin yapımını uyardığını ve bunun sonucu neticesin de de artmış IL-6'nın tip II diyabet oluşumu için bir risk faktörü oluşturduğunu ön görmüşlerdir. Senatorski ve ark. (2002)'nın çalışmasında diyabetik nefropatili bulgularda TGF beta ve IL–6 seviyesinin DN gelişimini belirgin bir şekilde arttığını ve nefropatiyi saptayabilmek için bir prognostik faktör olabileceğinin yorumu yapılmıştır. Diyabetik nefropatinin tedavisi için ekonomik olarak oldukça yüksek miktardan bahsedilmektedir.

Diyabetik nefropatinin hem dünya da hemde ülkemizde ekonomik boyuttaki sorunun büyüklügü göze çarpmaktadır. Böyle bir büyüksorunun ortaya çıkmasından itibaren diyabet ve diyabete bağlı diğer komplikasyonlarla ilgili durumların tedavisi için çokça araştırmalar yapılmış ve yapılması planlanmıştır. Hem kimyasal hem de bitkisel tedavi yöntemleri hızlıca diyabetik komplikasyonlar için ekstra yöntemler olarak araştrmalarda yer alarak kendini göstermeye başlamıştır (Farazmi, 2003).

Tip 2 diyabetik nefropatili hastalarda CRP, serum amiloid A, fibrinojen ve IL-6 gibi akut faz markırlarının serum seviyelerinin yüksek oldugunu tespit etmiştir (Dalla vastra ve ark., 2005). Ronald ve ark. (2009), artmış CRP, IL-6, TNF-A, VCAM-1, E-Selektin, P-Selektin molekül seviyelerinin Tip I ve Tip II diyabetik nefropati, retinopati ve kardiovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Tao –jian ling ve ark. (2009), Hemodiyaliz hastalarında serum b2 mıkroglobulın, inflamatuar sitokinleri ve HsCRP seviyeleri üzerine düşük akılı polisülfan membranın etkisinin araştırdıkları çalışmada hemodiyalizden öncesi ve sonrası alınan kan örneklerindeki yapılan ölçümlerde hemodiyalizden düşük akılı polisülfan membranın hemodiyaliz hastaları üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gözlendi.

Eyileten ve ark. (2010)'nın yapmış oldukları hemodiyaliz hastalarında diyalizatın mikrobiyolojik niteliğinin enflamasyon belirteçleri üzerine etkisi nin incelendiği çalışma sonunda, standart diyalizatla hemodiyalize giren kontrol grubu hastaların başlangıç durumuna göre hsCRP ve IL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark yok iken, saf diyalizatla hemodiyalize giren çalışma grubunda hsCRP ve IL-6 düzeyleri anlamlı olarak azalma olduğunu gözlemlemiştir. İnflamatuar belirteçleri üzerine dıyalizatların etkisinin incelendiği çalışmada sonuç olarak saf diyaliz, inflamatuvar belirteçlerinin kronik inflamatuvar durumu azaltmakta olduğu gözlenmiş olup bunun uzun dönemde morbidite ve mortalite üzerine etkisini anlayabilmek için daha uzun sürede çalışmalar yapılması gerektiğini söylemişlerdir.

Erkek diyaliz hastlarında kardiovasküler mortalite ve kardiak ani ölümle p – selektin ilişkisi nin araştırıldığı çalışmada diyaliz hastalarındaki p- selektin ve aterosklerotik kardiovasküler hastalığı arasındaki ilişki belirlenmiştir. 824 diyaliz hastası çalışmaya dahil edilmiş olup; demografik, komorbitide ve kardiovasküler risk faktörleri ayarlandıktan sonra erkek diyaliz hastalarında p- selektin düzeyleri risk faktörü olan atherosklerotic cardiovasculer disease (ASCVD) ile ilişkili olarak bulunmuştur. Fakat kadın hastalarda aynı ilişki bulunamamıştır. Çalışma sonucunda erkek diyaliz hastaların da yüksek p-selektin seviyesinin ani kardiyak ölümlerle ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca C -Reaktif protein, IL-6, serum albumin ve trombosit sayımlarını kapsayan ayarlama yapıldığı halde erkek diyaliz hastaların da gözlenen ani kardiyak ölümleri devamlılık göstermiştir (Sciella, 2011).

Bizim çalışmamızla benzer sonuçla karşılaştığımız Feng Wang ve ark. (2012)'nın yaptıkları çalışma da sağlıklı kontrol grubuyla hasta grup kıyaslanğında p-selektin seviyesi hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. P-selektin seviyesindeki ilerleyen artışın DN hastalarda böbrek yetmezliğine neden olduğu ve Tip 2 diyabetli hastalardaki p-selektin seviyelerinde gözlenen yükselmenin DN seviyesi ile kolerasyon gösterdiği belirtilmektedir.

Ghayur (2013), Filitrasyon bariyerindeki en küçük hasarın bile proteinüri ve böbrek fibrosisi başlatabileceğini., TGF-B nın oldukça etkin bir sitokin olduğunu ve fibronik cevapta etkili olduğunu vurgulamışlardır. Çalışmamızda da, hemodiyaliz tedavisi ile

ortaya çıkan sitokin seviyelerindeki değişiklikleri incelemek amacıyla IL–2, TGF Beta ve IL-6 seviyelerine bakılmıştır. Kontrol grubu ile hemodiyaliz tedavisi uygulanan diyabetik nefropatili grup kıyaslandığında, hemodiyaliz tedavisi alan grupta da IL–2, TGF Beta ve IL-6 seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Bununla birlikte, diyabetik nefropatili hastalarda hemodiyaliz öncesi ve sonrası kıyaslandığında ise, IL–2 ve IL-6 seviyeleri hemodiyaliz sonrasında arttığı TGF-B I değerinin ise azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda farklı olrak IL-2 ve IL-6 çalışmamızın nedeni DN nefropatinin immün sistem üzerindeki etkisinide açığa çıkarmıştır.

Kronik böbrek yetmeziliği olan çocuklarda yüksek akı ve düşük akı diyaliz membranlarının sICAM-1 ve sVCAM-1 değerleri üzerine etkisi başlıklı çalışmada düşük akı ve yüksek akı diyaliz membranlarının adezyon molekülü konsantrasyonlarını, lökosit ve proinflamatuar sitokinler üzerinde farklı etkilerinin olup olmadığı araştırılmıştır. Hastalar yüksek ve düşük akılı membran kullananlar şeklinde iki gruba ayrılmılştır. Gruplar 3 ay süre ile gözlem altına alınmıştır. 3 ay sonunda diyaliz öncesi ve sonrası grupların ICAM-1, VCAM-1, TNF-a ve IL-1 seviyelerine bakılmışıtır. Sonuç olarak çalışmada TNF-a ve IL-1 seviyeleri kontrol grubuyla kıyaslandığında hasta grupta daha yüksek olduğu görülmüştür. Yine sVCAM-1 ve sICAM-1 seviyeleri diyaliz öncesi ve sonrası değerler kontrol grubuyla kıyaslandığında hemodiyaliz hastalarında daha yüksek olarak bulunmuştur. Tüm gruplarda sVCAM-1, sICAM-1, TNF-a ve IL-1 belirgin olarak kolerasyonlu olduğu gözlemiştir. Diyaliz sonrası adezyon moleküllerindeki artışların diyaliz membran etkisi ile artmakta olduğunu ve bunun sebebininde yüksek akılı filtrelerin daha az kullanılmasıyla ilişkili olabileceğini öngörmüştür (Sawires, 2012).

Kronik hemodiyaliz hastalarında zamanla P- selektin, E- selektin ve CD40L seviyelerinin incelendiği çalışmada hemodiyaliz tedavisi gören SDBY olan 30 hasta dahil edilmiştir. Seviyelerin belirlenmesi için hastalardan hemodiyalizden önce kan numuneleri alınmış olup incelemeler 0. Ay(T0), 3. Ay(T2), 8. Ay(T3) ve 13. Ay(T4) şeklinde yapılmıştır. P-selektin, E- selektin ve CD40L nin düzeyleri kardiovasküler hastalık oluşumu ve KHV ile ilişkili olarak mortalite durumu analiz edilmiştir. CD40L ve P-selektin düzeyleri zamanla değişim gösterdiğini ve CD40L ve P-

selektin düzeyleri 3., 6. ve 13. To seviyesine tekrar dönmüş olduğu gözlenmiştir. Fakat tersine E- selektin düzeyleri zamanla değişim göstermemiştir. Sonuç olarak; son dönem böbrek yetmezliği görülen kronik hemodiyaliz hastalarında, CD40L ve P-selektin seviyelerinde zamanla geçici bir artış görülmüştür. Bu moleküllerin serum düzeyleri KVH mortatlite ile ilişkili değildir (Bossola, 2012).

Kronik böbrek hastalarında insan defensin β-1,2 (HBD -1) ve proinflamatuar sitokinlerinin (IL-6, TNF-A) incelediği çalışmada, HBD-1, IL-6, TNF-A serum düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmada non – diyabetiklere göre HBD -1 düzeyleri DN hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada kronik böbrek hastalarında ve DN hastaların da artmış iltihabi durum olduğu proinflamatuar sitokinleri varlığı ile anlaşılmıştır (Dong-Jin, 2013).

Harverst ve ark. (2013), tarafından son zamanlarda yapılan çalışmalarda diyabetes mellitusun ve diyabetik nefropatinin ICAM-1' in gen bölgesindeki gözlenen birçok farkı genetik durum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Serum ICAM-1 in gen ifadesi diyabetik böbrek dokularında kontrol gruplarına göre artış gösterdiği bu nedenle ICAM-1 in diyabet ve diyabetik nefropati gelişimde rol alabileceğini göstermektedir. Bu çalışmalardaki sonuçlarla paralel olarak çalışmamızda bulduğumuz sonuçlarla hasta grubundaki hücre adezyon molekül seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve bunun hücresel inflamasyonu artırdığı görülmüştür. Ayrıca diyabetik nefropatili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre ICAM-1 seviyesi bizim çalışma sonuçlarımızda da oldukça yüksek bulunmuştur.

Tbahriti ve ark. (2013), tarafından çalışılan GFR düzeyine göre kronik böbrek yetmezliği gözlenen hastalarda inflamatuar belirteçlerinin belirleyiciğini değerlendirilmesinin amaçlandığı çalışmada 154 hasta GFR düzeylerine göre altı gruba ayırılmıştır. Bu gruplar birincil renal hasar (evre 1), orta düzey renal hasar (evre 2), çok nedenli renal hasar (evre 3), son dönem renal hasar (evre 4), HD (hemodiyaliz) ve PD (periton diyalizi) olarak gruplandırılmıştır. GFR 1 ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında hemo diyaliz hastaların (HD) IL-6, TNF –A ve IL 1 seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Sonuçta GFR ın inflamatuar ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. İnflamasyonun ve GFR böbrek böbrek yetmezliğinin ağırlaşan aşamalarında yüksek olduğu gözlenmiştir.

Diyabetik nefropatili hastaların böbrek hasarlarında Endotelin-I (ET-I), Anjiotensin II(Ang-II) ve Hipoksi indüklenebilir faktör I-A (HIF-IA) rolü isimli çalışmada, anjiotensin II, Endotelin I ve Hipoksiindüklemenebilir faktör I-A ekspresyonunu böbrek ve diyabetik nefropati hastalarda araştırmak ve renal intersistiyal fibröz (RIF) ile ilişkisini ortaya çıkarmak amaçlanmışır. Çalışmada sonuç olarak; RIF'ın diyabetik nefropatili hastaların böbreklerinde gözlendiği, çalışmada ayrıca RIF ın HIF-1-A, endotelin -I ve angiotensin -II ile doğrudan kolere olduğu gözlenmiştir. Angiotensin-II, HIF-IA ve endotelin -I aşırı artmış seviyelerinin DN ilerlemesini teşvik ettiğine dair yeni anlayışlar sağlanmıştır ve angiotensin-II, HIF I-A ve endotelin -I in azaltılmasıyla diyabetik nefropatide RIF in nefropatide geciktirilebileceğine dair tahminleri öne sürmüşlerdir (Sagar, 2013).

Makino ve ark.(2013)'nın yaptıkları çalışmada SDBY nin ilerlemesinde DN nin çok büyük rolünün olduğu ve inflamasyonun DN nin ilerleyişinde etkin bir rol aldığı konusuna dikkat çekmiştir. Diyabetik nefropati ile seviyelerinde değişim gözlenen bu moleküllerin kardiovasküler sistem başta olmak üzere birçok olumsuz etkisi gözlenmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi uygulanan diyabetik nefropatili hastalarda adezyon moleküllerinin (sVCAM-I, sICAM-I, PCAM-I, E-selektin, P-selektin,) ve bazı sitokinlerin (IL-6, TGF-B ve IL-2) seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, sVCAM-1, sICAM-1, PCAM-I, E-selektin ve P-selektin seviyelerinde diyabetik nefropati hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve sVCAM-1, sICAM-1, PCAM-I, E-selektin ve P-selektin seviyelerinde diyabetik nefropati hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi.

11. SONUÇ

Çalışmamızda diyabetik nefropatili hastalarda adezyon sICAM-1, sPCAM-1, sVCAM, E- Selektin, P- Selektin ve sitokin molekül TGF-B1, IL-6 ve IL-2 eş zamanlı olarak hem diyaliz öncesinde hemde diyaliz sonrasındaki seviyeleri değerlendirilmiştir. Aynı zamanda diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası seviyleri kontrol – grubu ile de karşılaştırılmıştır. Sitokinlerinin ve adezyon moleküllerinin hücresel inflamautarda rol oynadığı gözlemlenmiştir.

Çalışmamız da elde edilen verilere göre adezyon ve sitokin molekülleri birbirinden bağımsız iki ayrı faktör gibi algılanmaktadır. Ancak çalışmamızda ve literatürdeki diğer çalışmalarla birlikte bakıldığında adezyon ve sitokin molekülleri diyabetik nefpatinin gelişmesinde ve patogenezinde rol oynadığı gözlenmektedir. Tüm sonuçlar ortak değerlendirildiğinde hemodiyaliz tedavisi bu risk faktörlerini elemine edememiştir. Bununla birlikte diyabetik nefropatili hastalarda adezyon ve sitokin molekül seviyeleri arasında kolerasyon incelendiğinde diyaliz etkinliği açısından değerlendirme yapılıbilir. Hemodiyaliz tedavisinde kullanılan diyalizatların yetersizliği üzerine de yorumlar yapılabilir.

Diyabetik nefropatili hastalarda adezyon ve sitokin moleküllerindeki artış morbitide ve mortalitedeki artışa sebep olmaktadır. Yapılan bu çalışmalar ışığında adezyon ve sitokin molekül seviyelerinin araştırlmasıyla mortalite ve morbitide artışının önüne geçilebilir.Ayrıca yine adezyon molekül ve sitokin seviylerine bakılarak hastalığın erken tanısı ve tedavisi hakkında yeni yönetmler geliştirmesi açısından önemlidir.

Bu çalışmayla birlikte sICAM-1, sPCAM-1, sVCAM, E- Selektin, P- Selektin, TGF-B1, IL-6 ve IL-2 ilk defa birlikte çalışılmış olup bu sekiz parametrenin diyabetik nefropatili hastalarda mortalite ve morbitide açısında önemi vurgulanmıştır. Bu çalışma ileride diyabetik nefropatili hastalarda adezyon ve sitokin moleküllerinin hastalığın erken dönem tanı ve tedavisi hakkında yapılacak olan çalışmalar için kaynak niteliğinde olup, birçok hastalık için incelenen adezyon ve sitokin molekül seviyeleri arasındaki korelasyonu ile ilgili olup, günümüzde yeni yeni birlikte

çalışmaya başlana adeyon ve sitokin molekül seviyelerinin belirlnemesine ışık tutacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Poper, J.S., 1994. Cytokines. Cellular and Molecular Immunology. WB Saunders Company. Philadelphia, 240-261.

Abdel Aziz, M.Y., Ben Gharbia, O., Mohamed, K., Muchaneta, E.C., El Nahas, A.M., 1997. VEGF and diabetic microvascular complications. Nephrology Dialysis Transplant, 24, 1538.

Abdi, R., Bernner, B.M., 2002. The Nephropathy of Type 2 Diabetes. Diabetic Nephropathy in Type 2, Editor: C.E. Mogensen. Diabetes Science Press, London, 1-4.

Abernethy, V.E., Lieberthal, W., 2002. Acute renal failure in the critically ill patient. Critical Care Clinics, 18, 203-222.

Aiello, L., Avery, R.L., Arrigg, P.G., Keyt, B.A., Jampel, H.D., 1994. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. New England Journal of Medicine, 331, 1480–1487.

Akoglu, E., Süleymanlar, G., 1996. Kronik Böbrek Yetersizliği, Temel İç Hastalıkları, Güneş Kitapevi, 769- 776s.

Akpolat, T., Danacı, M., 1996. Bobrek Hastalıklarında Tanı Yontemleri. Nefroloji El Kitabı. Editörler: T. Akpolat., C. Utaş., G. Süleymanlar., 3.baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 22- 45s.

Akpolat, T., Utaş, C., Süleymanlar, G., 2002. Nefroloji El kitabı. 3. Basım. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 328- 329s.

Akpolat, T., Utaş, C., 2001. Hemodiyaliz El Kitabı. Erciyes Üniversitesi Matbaası, 108-122s.

Akpolat, T., Utas, C., 2001. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı, Türk Nefroloji Dernegi Yayın Organı İkinci Baskı. Anadolu Yayıncılık, Kayseri, 33-34s.

Albright R.C. Jr., 2001. Acute renal failure: a practical update. Mayo Clinic Proceedings, 76, 67-74.

Altınparmak, M.R., Apaydın, S., 2001. Diabetik Nefropati. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Editörler: M. Yenigun, Y. Altuntaş., 2.baskı. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 337- 402s.

Amog, A.F., McVarty, D.T., Zimmat, P., 1997. The risig globalbburden of diabetes and its complications. Estimates and projections to the sean 2010. Diabetic Medicine, 7-15.

Ana, M., Blazquez, M., Jose, M., Lopez, N., Carlos, M.S., 2010. Mechanisms Involved in the Genesis of Diabetic Nephropathy. Current Diabetes Reviews, 6(20), 2, 68-87.

Anonim, 1997. The expert commitee of the diagnosis and classification of the Diabetes mellitus. Report of the expert commitee on the diagnosis and clasification of Diabetes mellitus. Diabetes Care, 20 (suppl 1), 1183-1197.

Anonim, 2000. US Renal Data System. USRDS 2000 Annual Report, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesta, 200p.

Anonim, 2003. Diabetic nephropathy. American Diabetes Association, 26, USA, 94- 98p.

Ata, A., 2007. Obezite ve Meatbolik Sendromda Sitokinler Rolü. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara..

Ateş, K., Aylı, D.,Duranay, M., Ertürk, Ş., Erbay, B., Duman, N., Tukak, H., Karatan, O., Etuğ, E., 1995. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda serum solubl interlökin-2 reseptör düzeyi ölçümünün akut rejeksiyon tanısındaki değeri. Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi, 1, 21-24.

Avcı, E., 2011. Kronik Böbrek Yetmezliği Nedeniyle Hemodiyaliz Tedavisi Uygulanan Diyabeti Nefropatili ve non- Diyabetik Hastalarda Oksidatif Stres ve Hücresel İmmünitenin Belirlenmesi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Aytuğ, F., 2007. Tip 2 Diyabetik Mikroalbüminürik Hiperlipidemik Hastalarda Atorvastatin Tedavisinin Proinflamatuar (IL-1), Antiinflamatuar (IL-10) Belirteçlerin Etkisinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştıma Hastanesi. İstanbul.

Baykal, Y., Karaayaz, M., Kutlu, M., 1998. İnterlökinler. Turkish Journal of Medicine Science, 18(2), 77-78.

Beatt, K.J., Morgan, K.P., Kapur, A., 2004. Revascularisation in diabetics with multivessel coronary artery disease (Review). Heart, 90(9), 999-1002.

Beckman, J.A, Creager, M.A., Libby, P., 2002. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. The Journal of the American Medical Assoction, 287(19), 2570-2581.

Behrens, J., 1994. Cadherins as determinants of tissue morphology and supressors of invasion. Acta Anatomica, 149, 165-169.

Blankenberg, S., Rupprecht, H.J., Bickel, C., Peetz, D., Hafner, G., Tiret, L., Meyer, J., 2001. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. Circulation, 18 (104), 1336-1342.

Bonnet, F., Cooper, M.E., Kawachi, H., Allen, T.J., Boner, G., Cao, Z., 1987. Irbesartan normalises the Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. British Medical Journal, 294, 1651– 1654.

Bonnet, F., Cooper, M.E., Kawachi, H., Allen, T.J., Boner, G., Cao, Z., 2001. Ibersartan normalises deficiency in glomerular nephrin expression in a model of diabetes and hypertension. Diabetologia, 44, 874-877.

Bossola, M., Rosa, F., Tazza, L., De Curtis, A., Costanzo, S., Vulpio, C., Iacoviello, L., 2012. P-selectin, E-selectin and CD40 L over time in chronic hemodiaylisis patients. Hemodialiysis International, 16(1), 38-46.

Brady, H.R., Singer, G.G., 1995. Acute renal failure. Lancet, 346, 1533–1540.

Brenner, B.M., Cooper, M.E., Zeeuw, D., Keane, W.F., Mitch, W.E., Parving, H.H., 2001. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. New England Journal of Medicine, 345, 61-69.

Cambien, F., Poirier, O., Lecerf, L., Evans, A., Cambou, J,P., Arveiler, D., 1992. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. Nature, 359, 641-644.

Caroline, J. M., Stephen, F., 2009. The role of tubular injury in diabetic nephropathy. European Journal of Internal Medicine, 20, 551–555.

Cheng, C.H., Chen, Y.S., Shu, K.H., Chang, H.R., Chou, M.C., 2012. Higher serum levels of soluble intracelular cell adhesion molecules -1 and soluble vascular cell adhesion molecule predict peripheral artery disease in hemodialysis patients, Nephrology, 7(8), 718-724.

Chilosi, M., Semenzato, G., Cetto, G., 1987. Soluble interleukin-2 receptors in sera of patients with hairy cell leukemia. Blood, 70, 1530-1535.

Clausen, P., Jacobsen, P., Rossing, K., Jensen, J.S., Parving, H.H., Feldt-Rasmussen, B., 2000. Plasma concentrations of VCAM-1 and ICAM-1 are elevated in patients with Type 1 diabetes mellitus with microalbuminuria and overt nephropathy. Diabet Medicine, 17, 644-649.

Coldman, L., Ausiello, D., 2006. Cecil Textbook of Medicine, 22nd Edition. Philadelphia, 1727-1760.

Coll, E., Botey, A., Alvarez, L., Poch, E., Quinto, L., Saurina, A., Vera, M., Piera, C., Darnell, A,. 2000. Serum sistatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. American Journey of Kidney Diseases, 36, 29-34.

Colwell, J.A., 2004. Aspirin therapy in diabetes. Diabetes Care, 27, 72-73.

Cooke, D.W., Plotnick, L.P., 2004. Manangment of Type 1 Diabetes Mellitus. Pediatric Endocrinology. Editörs. O.H. Pescovitz, E.A. Eugster., 1st ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 427-449p.

Cooper, M.E., Johnston, C.I., 2000. Optimizing treatment of hypertension in patients with diabetes. The Journal of the American Medical Assoction, 283, 3177-3179.

Cooper, M.E., Thallas, V., Forbes, J., Scalbert, E., Sastra., S, Darby I., 2000. The cross-link breaker, N-phenacylthiazolium bromide prevents vascular advanced glycation end product accumulation. Diabetologia, 43, 660-664.

Cooper, M.E., 2001.Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. Diabetologia, 44, 1957-1972.

Crockard, A.D., Boylan, M.T., 1998. Corticosteroids effects on neutrophil adhesion molecules. International Journal of Clinical Laboratuvar Reserach, 28, 110-115.

Curt, L., 2002. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: Analysis of glucose profiles and HbA1c in the diabetes control and complication trial. Diabetes Care, 25, 275-278.

Çil Özgün, E., 2005. Diyabetik Nefropatide Risk Faktörleri Yönetiminin Morbitide Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul.

Dalla Vestra, M., Mussap, M., Gallina, P., Bruseghin, M., Cernigoi, A.M., 2005. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. Journal American of the Society Nephrology, 16, 78.

Daugirdas, J., Blake, P., Ing, T., 2003. Diyaliz El Kitabı, Güneş Kitapevi, 12-16s.

DCCT Research Group, 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journey of Medicine, 329, 977-986.

De Haan, G., Dontje, B., Nijhof, W., 1996. Concepts of Hemopoietic Cell Amplification. Synergy, Redundancy and Pleiotropy of Cytokines Affecting the Regulation of Erythropoiesis. Leukemia and Lymphoma, 22, 385-394.

Diabetes Prevention Program Research Group, 2002. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. New England Journal of Medicine, 346, 393-403.

Ding, Y., Choi M.E., 2014. Regulation of Autophagyby TGF-β. Emerging Role in Kidney Fibrosis. Seminars in Nephrology, 34(1), 62–71.

Donahue, R.P., Abbott, R.D., Reed, D.M., 1987. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. Diyabetse, 36, 689-689.

Douglas, D., 2003. İnflammatory Cytokines Tied to Risk of Type 2. Diabetes, 52, 812- 817.

Dronavalli, S., Duka, I., MD; George L. Bakris, M.D., 2008. The patogenesis of diabetic nephropthy, Nature, 4(8), 444-452.

Dustin, M.L., Rothlein, R., Bhan, A.K., Dinarello, C.A., Springer, T.A. 1986. Induction by IL 1 and interferon-gamma. Tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). Journal Immunology, 137, 45-54.

Ehrhardt, C., Kneuer, C., Bakowsky, U., 2004. Selectins-an emerging target for drug delivery, Advanced Drug Delivery (Rewiev), 56, 527-549.

Elmarakby, A.A., Sullivan, J.C.A., 2012. Relationship between oxsidative stres and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. Cardiovasculer Therapeutics, 30(1), 49-59.

England, B.K., Mitch, W.E, 2005. Mechanisms of progression of renal insufficiency. Editör: G. Erdoğan., Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik. 2. Baskı. MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı. Ankara.

Erek, E., Süleymanlar, G., Serdengeçti, K., 2003. Türkiye 2003 yılı Ulusal Hemodiyaliz. Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu, İstanbul.

Eyieten, T., Yenicesu, M., Altun, B., Çakar, M., Karaman, M., Ay, A.S., Çağlar, K., Oğuz, Y., Vural, A., Yılmaz, İ.M., 2010. Hemodiyaliz hastalarında diyalizatın mikrobiyolojik niteliğinin enflamasyon belirteçleri üzerine etkisi. Türk Nefroloji Diyaliz Tranpalantasyon Dergisi, 19 (3), 162-169.

Farzami, B., Ahmadvand, D., Vardasbi, S., 2003. Induction of insulin secretion by a component of Urtica dioica leave extract in perifused Islets of Langerhans and its in vivo effects in normal and streptozotocin diabetic rats. Journal Ethnopharmacology, 89, 47-53.

Fattori, E., Cappelletti, M.,Costa, P., 1994. Defective inflammatory response in interleukin-6 deficient mice. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 180(4), 1243-1250.

Feest, T.G., Round, A., Hamad, S., 1993. Incidence of severe acute renal failure in adults. Results of a community based study. Bristh Medicine Journal, 306, 481–483.

Feldman, M., Intercelluler adhesion molecules Immunolog. Editörs. I. Roitt., J. Brastaff., D. Male., Mosby, Barselona, 143-145.

Ferranini, E., 1998. Insulin resistance versus insulin deficiency in non insulin dependent diabetes mellitus. Problems and prospects. Endocrinology, (Rewiev), 19, 447-448.

Festa, A., D'Agostino, R., Tracy, R.P., Haffner, S.M., 2002. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type II diabetes. The insulin resistance atherosclerosis study, Diabetse, 51, 1131-1137.

Finn, WF.,1993. Recovery from acute renal failure. Cute Renal Failure. Editörs. J.M. Lazarus., B.M. Brenner., Churchill Livingstone, New York, 553- 596p.

Forbes JM, Soulis T, Thallas V, Panagiotopoulos S, Long DM, Vasan S, 2001. Renoprotective effects of a novel inhibitor of advanced glycation. Diabetologia, 44, 108-114.

Foster, C.A., 1996. VCAM-1 / Alfa 4 integrin adhesion pathway. Therapeutic target for allergic inflammatory disorders. Journal Allergy Clinical Immunology, 98, 270-277.

Frenette, P.S., Wagner, D.D., 2002. Adhesion molecules-part I. New England Journal Medcine, 334, 1527-1529.

Furchgott, ,R.F., Zawadzki, J.V., 1980. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by asetilcholine. Nature, 288, 373-376.

G, Dicle., 2004. Adezyon Molekülleri**.** Astım Allerji İmmünoloji, 2, 95-102s.

Gaspari, F., Perico, N., Remuzzi, G., 1997. Measurement of glomerular filtration rate. Kidney International, 62 (63 Suppl), 151-154.

Geyik Türk, S., 2008. Tip 2 Diabetes Mellituslu Çocuklarda E- Selektin , P –Selektin ve Tnf-a Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

Ghayur, A., Margett,s P.J., 2013. Transforming growth factor-beta and the glomerular filtration barrier. Kidney Reserach Clinical Practice, 32(1), 3–10.

Goldberg, R.B., 2009. Cytokine and cytokin –like inflammation markers, endothelial dysfunction and imbalanced coagülation in development of diabetes and its complications. Journal Clinical Endocrinal Metobolisma, 94(9), 171-182.

Gruden, G., Viberti, G.C., 2005. Pathogenesis of diabetic nephropathy. Joslin's diabetes mellitus. Editors. C.R Kahn., G.C., G.L, Weir King., A.M, Jacobson., A.C, Moses., R.J Smith., 14th ed. Lippincott Williams&Wilkins, Boston, 853- 866.

Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Merz, C.N., Brewer, H.B., Jr Clark, L.T., 2004. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Journal American Collage Cardiology (Review), 44(3), 720-732.

Gu, F.U., Ma Gu, T.K., Brismar, K., 2013. Association of intercellular adhesion molecular -1 (ICAM-1) with diabetes and diabettic nephropathy. Frontiers In Endocrinology, 3, 179.

Guyton, A., Hall, J., 2001. Textbook Medikal Physiology. Editör. Hayrunisa, Ç., 10th. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 1220 -1242s.

Güler, S., Cakir, B., Demirbas, B., Yönem, A., Odabasi, E., Onde, U., Aykut, O., Gürsoy, G., 2002. Plasma soluble intercellular adhesion molecule 1 levels are increased in type 2 diabetic patientswith nephropathy. Hormone Reserach, 58, 67-70.

Güner, I., Özmen, D., Bayındır, O., 1997. Cytokines. Turkısh Clinical Medicine Science, 17, 65-74.

Gürbüz, E., 2005. Kologlu Endokrinoloji Temel ve Klinik 2. baskı, 52(5), 593-598p.

Haffner, S.M., 1998. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. New England Journal Medicine, 339, 229-234.

Halkwijk, C.G., Poland, D.C., Dijk, W., Kok, A., Emeis, J.J., Drager, A.M., Doni, A., Hinsbergh, V.W., Stehouwer, C.D., 1999. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction. Evidence for chronic inflammation. Diabetologia, 42, 351 –357.

Harris, T.B., Ferrucci. L., Tracy, R.P., 1999. Associations of elevated interleukin- 6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. American Journal Medicine, 106, 506- 512.

Hishida, A., 2002. Diagnosis and reatment of kidney failure, Nippon Naika Gakkai Zasshi, 91, 127-131.

Hoek, F.J., Kemperman, F.A., W, Krediyet, R.T., 2003. A comparison between sistatin C, plasma creatinine and the cockcroft and gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. Nephrology Dialysis Transplantion, 18, 2024-2031.

Hou, S.H., Bushinsky, D.A., Wish, J.B., Cohen, J.J., Harrington, J.T., 1983. Hospital-acquired renal insufficiency. A prospective study. American Journal Medicine,74, 243–248.

Huo, Y., Ley, K., 2001. Adhesion molecules and atherogenesis. Acta Physiologyca Scandinivica, 173, 35- 43.

Hynes, R.O., 1992. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. Cell, 69, 11-25.

Ishii, H., Jirousek, M.R., Koya, D., Takagi, C., Xia, P., 1996. Clermont, A., Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. Science, 272, 728-731.

Ishii, H., Tada, H., Isogai, S., 1995. An aldose reductase inhibitor prevents glucose-induced increase in end-stage renal disease, an emerging threat to patient outcome. Nephrol Dial Transplantin Heymann Nephritis. Nephrology Dialysis Transplantation, 10, 2192-2198.

Jacobson, H.R., 1991. Chronic renal failure pathophysiology. Lancet, 338, 419-423.

Jandeleit-Dahm, K., Allen, T.J., Youssef, S., Gilbert, R.E., Cooper, M.E., 2000. Is there a role for endothelin antagonists in diabetic renal disease? Diabetes Obesity and Metabolisma, 69(2), 15-24.

Jaatela, M., 1991. Biologic activities and mechanism of action of tumor necrosis factor -a/cachectin. Laboratory Investigation, 64, 724-742s.

Jian –Ling, JT., Yang, S., Mei-Xue, L., Hang, L.,Yu-Ying, W., Xue-Wang, L., 2009. Effect of low-flux polysulphone membranes on the serum levels of inflamatory cytokines c – ractive protein lipoprotein a and b2 microglobulin in hemodialysis patients. Acta Academiea Medicine Science, 31(3), 362-364.

.

Juan F, Navarro., Carmen, M., 2005. Role of inflammation in diabetic complications. Nephrology Dialysis Transplantation, 20, 2601–2604.

Jude, B.E., Douglas, T.J., Anderson, G.S., Young, J.M., Boulton, A., 2002. Circulating cellular adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, P- and E- selectin in the prediction of cardiovascular disease in diabetes mellitus, Europan Journal of Internal Medicine, 3, 185-189.

Kajdanuk, D., Marek, B., Marek, B.H., Kulda, K.B., 2013. Transforming growth B 1 (TGF-B1) in physiology and patology. Endokrynologia Polska, 64(5), 384-396.

Karaçorlu, M., İlkova, H., 1997. Diyabetes Mellitus. Diyabetes Mellitus Sempozyumu. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimleri Etkinlikleri. İstanbul, 69-77.

Karim, R., 2005. The association of smoking and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes, modification by duration of diabetes. Diabet Medicine, 22, 81-87.

.

Khalida, I.,2004. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Lancet, 363, 1589-1597.

Khaw, K.T., 2001. Norfolk cohort of the European prospective investigation of cancer and nutrition. Brtish Medicine Journey, 322, 1-6.

Khrbanda, R.K., Deanfield, J., 2001. Functions of the healthy endothelium. Coron Arter Diseasase, 12, 485-491.

Kılıçturgay, K., 2003. İmmünoloji, 3. Baskı, Nobel & Güneş Kitabevi, Bursa, 134-144s.

Kızıltan, M., 1997. Diyabet ve periferik nöropati. Diabetes Mellitus Sempozyumu İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. 69-77.

Kızıltan, M., 2000. Diyabet ve periferik nöropati. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. Kidney International, 58, 93-98s.

Kimmel, M., Alscher, D.M., Dunst, R., 2006. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation, 21, 749–755.

Klein, L., Gheorghiade, M., 2004. Coronary artery disease and prevention of heart failure. Medicine Clinical North America (Review), 88(5), 1209-1235.

Kopf, M., Baumann, H., Freers, G., 1994. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin 6 defiecent mice. Nature, 368, 339-342.

Kotovuori, A., Pessa-Morikawa, T., Kotovuori, P., 1999. Are efficient activators of leukocyte adhesion and integrin affinity. Journey Immunology, 162, 6613-6620.

Kyhse-Andersen, J., Schmidt, C., Nordin, G., Andersson, B., Nilsson-Ehle, P., Lindstrom, V., Grubb, A., 1994. Serum Sistatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than

serum creatinine for glomerular filtration rate. Clinical Chemistry, 40, 1921- 1926.

Lai, F., Szeto, C.C., Choi, P.C., Ho, K.K., Tang, N.L., Chow, K.M., 2004. Isolate Diffuse Thickening Of Glomerular Capillary Basement Membrane, A Renal Lesion In Prediabetes? Modern Pathology, 17(12), 1506-1512p.

Lane, P.H, Steffes, M.W., Fıoretto, P., 1993. Renal interstitial expansion in insülin dependent diabetes mellitus. Kidney Intertional, 43, 661-667.

Lane, P.H., Warady, B.A., Wood, E.G., 1993. Mesengial and interstitial expansion in young patients with insulin dependent diabetes mellitus. Journal American Society Nephrology, 4, 300-304.

Laterza, O.F., Price, C.P., Scott, M.G., 2002. Sistatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? Clinical Chemistry, 48, 699-707.

Levy, J., Morgan, J., Brown, E., 2002. Som dönem böbrek yetmezliginin sebepleri. Editör. I.Uslan., Oxford Diyaliz El Kitabı. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul. 6-8.

Liakopoulos, V., Eleftheriadis, T., 2005. Hemodialysis procedure does not effect the levels of sıcam-1 and svcam-1 in patients with end stage renal disease. Renal Failure, 27, 315-321.

Liano, F., Junco, E., Pascual, J., Madero, R., Verde, E., 1998. The madrid acute renal failure study group,The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared to that seen in other settings. Kidney Intertional, 53(66), 16-24.

Lim, S.C., Caballero, A.E., Smakowski, P., LoGerfo, F.W., Horton, E.S., Veves, A. 1999. Soluble intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, and impaired microvascular reactivity are early markers of vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbuminuria. Diabetes Care, 22, 1865-1870.

Lindmark, E., Diderholm, E., Wallentin, L., Siegbahn, A., 2001. Relationship between interleukin-6 and mortality patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. The Journal of the American Medical Assoction, 286, 2107-2113.

Llach, F., Bover, J., 1996. Renal osteodystrophy. The Kidney, Editörs. B.M. Brenner, 5th ed. W.B. Saunders Company, Philadephia, 2187-2274.

Locatelli, F., Canaud, B., Eckardt, K.U., Stenvinkel, P., Wanner, C., Zoccali, C., 2002. Oxidative stres. Science Press. London, 41-56.

Manjunath, G., Sarnak, M.J., Levey, A.S., 2001. Estimating the glomerular filtration rate. Postgrad Medicine, 110, 55- 62.

Matiknen , T.A., Ekstrand, A.V., Honkanen, E.O., Teppo,A.M.,2004. Dialysate leukocytes, sICAM-1, hyaluronan and IL-6. Predictors of outcome of peritonitris?, 22(4), 360-336.

Massery, S.G., Glassock, R.J., 1995. Textbook of Nephrology. Williams and Wilkins, Baltimore, 1261-1269p.

Mızrak, K.F., 2011. Diyabetik nefropati tanısında mikroalbuminuri tek seçenek mi?. Uzmanlık Tezi. Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. İstanbul.

Mitsuhashi, T., Nakayama, H., Itoh, T., Kuwajima, S., Aoki, S., Atsumi, T., and Koike T., 1993. Immunochemichal detection of advanced glycation end products in renal cortex from STZ-induced diabetic rats. Diabetse, 42, 826-832.

Miyata, S., Monnier, V., 1992. Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end products in diabetic tissue using monoclonal antibody to pyrraline. Journal Clinical Investigation, 89, 1102-1112.

Mogensen, C.E., 2002. Concluding remarks: Diabetic Nephropathy ın Type 2 Diabetes: New Directions for Diagnosis and Treatment. Editör C.E, Mogensen. Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. Science Press. London. 103- 116.

Mohemad-Ali, V., Goodrick, S., Rawesh, A., Katz, D.R., Miles, J.M., Yudkin, J.S, Klein, S., 1997. Subcutaneus adipose tissue releases interleukin-6, but not tumour necrosis factor-a in vivo. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 82, 4916-4200.

Moore, K.L., Patel, K.D., Bruehl, R.E., Li, F., Johnson, D.A., Lichenstein, H.S., Cummings, R.D., Bainton, D.F., McEver, R.P., 1995. P-selectin glycoprotein ligand-1 mediates rolling of human neutrophils on P selectin. Journal Cell Biology, 128(4), 661-671.

Mousa, S.A., 2004. Cell adhesion molecules: potential therapeutic and diagnostic implications. Methods Molecular Medicine, 93, 157-174.

Mulvihill, N.T., Foley, J.B., Crean, P., 2002. Walsh M. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules. European Journal of the Heart, 23, 1569-1570.

Nagafuchi, A., Shirayoshi, Y., Okazaki, K., 1987. Transformation of cell adhesion properties by exogeneously introduced E-cadherin cDNA. Nature, 329, 341-343.

Nahas, A.M.E., 1992. Growth factors and glomerular sclerosis. Kidney Intertional. 41(36), 15-20.

Nesto, R.W., 2004. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus. current concepts. American Journal Medicine (Review), 116(5A), 11-22.

Newman, P.J., Berndt, M.C., Gorski, J., White, G.C., Lyman, S., Paddock, C., Muller, W.A., 1990. PECAM-1 (CD31) cloning and relation to adhesion molecules of the immunoglobulin gene superfamily. Science, 247 (4947), 22.

Nishikawa, T., Edelstein, D., Brownlee, M., 2000. The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. Kidney Intertional, 8, 26-30.

Nishikawa, T., Edelstein, D., Du, X.L., Yamagishi, S., Matsumura, T., Kaneda, Y., 2000. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. Nature, 404, 787-790.

Noda, M., Matsuo, T., Nagano-Tsuge, H., Ohta, M., Sekiguchi, M., Shibouta, Y., 2001. Involvement of angiotensin II in progression of renal injury in rats with genetic noninsulin- dependent diabetes mellitus. Japonesse Journal Pharmacology, 85, 416-422.

Norориha, I.L., Niemir, Z., Stein,. H, Waldher, R., 1995. Cytokines and growth factors in renal disease. Nephrology Dialysis Transplantation, 10, 775-786.

Norris, A., Wolfsdorf, J., 2005. Diabetes Mellitus.Clinical Pediatric Endocrinology Editors. C.G.D, Brook., 4th ed. Black- well Publishing. USA, 436-473.

Oh, D.J., Kim, R.H , Lee, K.M., Woo, S.Y., 2013. Profile of human β- defensis 1,2 and proinflammatory cytokines (TNF-A, IL-6) in patients with chornic kidney disease. Kidney Blood Pressing Research, 37, 602-610.

Oldfield, M.D., Cooper, M.E., 2002. The biochemistry and pathophysiology of renal lesions in type 2 diabetes. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. Editor. C.E, Mogensen. Science Press, London, 41- 56.

Onat, A., 2004. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins among turks, and impact on coronary heart diseases. Anadolu Kardiyoloji Dergisi (Review), 4(3), 236-245.

Orchard, T.J., Chang, Y.F., Ferrell, R.E,, Petro, N., Ellis, D.E., 2002. Nephropathy in type 1 diabetes; a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? Further evidence from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. Kidney Intertional, 62(3), 963-970.

Osicka, T.M., Yu, Y., Panagiotopoulos, S., Clavant, SP., Kiriazis, Z., Pike, R.N., 2000. Prevention of albuminuria by aminoguanidine or ramipril in

streptozotocin-induced diabetic rats is associated with the normalization of glomerular protein kinase C. Diabetes, 49, 87- 93.

Ozaki, H., Ishii, K., Horivchi, H., 1999. Combined treatment of TNF and IFN-γ causes redistribution of junctional adhesion molecule in human endothelial cells. Journal of the Immunology, 163, 553-557.

Önder, M.R., Barutcuoğlu, B., 2005. Endotel. 1. Basım, Istanbul. 68-71s.

Park, K.S., Yang, W.S., Lee, K.S., Ahn, H., Park., S.J., Hwang, O., Lee, D.L., 2000. TGF-B1 down-regulates inflammatory cytokine induced VCAM-1 expression in cultured human glomerular endothelial cells. Nephrology Dialysis Transplantation, 15, 596-604.

Parvin, H.H., 2002. The Clinical Course of Patients With Type 2 Diabetes, Normo-, Micro-, and Macroalbuminuria. Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. Editör. Mogensen CE. Science Press. London, 71- 86.

Passariello, N., Pisano, M.C., Sepe, J., Marazzo, G., De Cicco, A., Peluso, A., 1993. Effect of aldose reductase inhibitor on urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in IDDM subjects with nephropathy. Diabetes Care, 16, 789-795.

Patarroyo, M., 1991. Leukocyte adhesion in host defense and tissue injury. Clinical Immunology Immunopathology, 60, 333-336.

Paul, H., Black., 2003. The inflammatory response is an integral part of the stres response, Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X Brain. Behavior and Immunity, 17, 350-364.

Perlemoine, C., Beauvieux, M.C., Rigalleau, V., Baillet, L., Barthes, N., Derache, P., Gin, H., 2003. Interest of sistatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function. Clinical and Experimental, 52(10), 1258-1264.

Perrone, R.D.,Madias, N.E., Levey, A.S., 1992. Serum creatinine as an index of renal function: new insights in to old concepts. Clinical Chemistry, 3, 1933-1935.

Phillips, A.O., Steadman, R., 2002. Diabetic nephropathy: The central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury. Histology and Histopathology, 17, 247-252.

Piero, R., Giuseppe, R., 2000. Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes: diverse pathophysiology, same treatment? Nephrology Dialysis Transplantation, 15(12), 1900-1902.

Pradhan, D., Manson, E., Rıfaı, N., Burıng, E., Rıdker, M., 2001. C-reactive protein, interleukin-6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. Journal of the American Medical Association, 286, 327-334.

Price, C.P., Finney, H., 2000. Development in the assessment of glomerular filtration rate. Clinical Chimica Acta, 297, 55-66.

Rahman, J., Meilsp, J., 1997. Dynamic exercise leads an to increase in circulating ICAM–1 further evidence per adrenergic modullation of cell adhesion. Brain Benaviour Immunolgy, 11, 343–351.

Reşitoğlu, E., 2007. Tip 2 Diyabetes Mellitusta Serum VEGF Düzeyleri ile Kan Basıncı, Albuminüri, Sitokinler ve Serum Kreatinin Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniveristesi Tıp Fakültesi, Adana.

Rıdker, M., Hennekens, C., Burıng, J., Rıfaı, N,. 2000. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. New England Journal Medcine, 342, 836-843.

Rodriquez, L.D., 2012. Pathophysiological role at therapeutic implications of inflammation in diabetic nephropathy. Word Journal Diyabetse, 3(1), 7-18.

Roffi, M., Topol, E.J., 2004. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Europane Journal of Heart Failure (Review), 25(3), 190-198.

Rubin, A.L., Nelson, L.D., 1990. The solubl interleukin-2 receptors. Biology function and clinical application. Annals Internal Medicine, 113, 619-627.

Sagar, S.K.D., Zhang, C., Guo, Q., Yi. R., Tang, L., 2013. Role of Expression of Endothelin-1 and Angiotensin-II and Hypoxia- Inducible Factor-1α in the Kidney Tissues of Patients with Diabetic Nephropathy. Saudi Journey Kidney Disease Transplantation, 24(5), 959-964.

Saraheimo, M., Teppo, A.M., Forsblom, C., Fagerudd, J., Groop, P.H., 2003. Diabetic nephropathy is associated with low-grade inflammation in type 1 diabetic patients. Diabetologia, 46, 1402 –1407.

Satman., 2002. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes care, 25(9), 1551-1556.

Saygılı, Ö., Gültekin, F,. 1999. Hücre adezyon molekülleri. Türkiye Klinikleri Tıbbi Bilimler, 19, 362– 365.

Sawires, H.K., Mohamed, A.W., Schaalan, M.F., 2012. High-flux and low-flux dialysis membranes and levels of ıntercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in children with chronic kidney failure, İran Journal Kidney Diseases, 6, 366-372.

Scialla, J.J., Plantinga, L.C., Linda, K.L., Jaar, B., Powe, N.R., Parekh, S.R., 2011. Soluble p-selectin levels are associated with cardiovascular mortality and

sudden cardiac death in male dialysis patients. American Journal of the Nephrology, 33, 224–230.

Sedor, J.R., Nakazato, Y., Konieczkowski, M., 1992. Interleukin-1 and mesangial cell. Kidney Intertional, 41, 595-599.

Senatorski, G., Paczec, L., Kropiewnicka, E., Bartlomiejczyk, I., 2002 .Cytokines in noninvasive diagnostics of diabetic nephropathy progression. Polski Merkuriusz Lekarski, 13(1), 28-32.

Selçuk, Y., 2004. Diyaliz Tipi ve Hasta Seçimi. Türkiye'de Hemodiyaliz ve Kalite II. Sempozyumu, Trabzon.

Shaw, J., Zimmet, P., 2002. Epidemiology of type 2 diabetes.An increasing nephropathy in type 2 diabetes. Science Press, London, 21- 30.

Siemiatkowski, A., and Kosel. J., 2001. Adhesion molecules and their role in organ response after trauma. Polski Merkuriusz Lekarski, 10(60), 465-468.

Stehouwer, C.D., Gall, M.A., Twisk, J.W., Knudsen, E., Emeis, J.J., Parving, H.H., 2002. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independentlyassociated with risk of death. Diabetes, 51, 1157-1165.

Stockinger, H., Gadd, S.J., Eher, R., Majdic, O., Schreiber, W., Kasinrerk, W., Strass, B., Schnabl, E., Knapp, W., 1990. Molecular characterization and functional analysis of the leukocyte surface protein CD31. Journal of the Immunology, 145(11), 3889-3897.

Swam, S.K., 1997. The search continues – an ideal marker of GFR. Clinical Chemistry, 43, 913-914.

Szekanecz, Z,. Haines, G.K., Harlow, L.A., Shah, M.R, Fong, T.W., Fu, R., Lin SJ, Koch AE. 1995. Increased synovial expression of the adhesion molecules CD66a, CD66b, and CD31 in rheumatoid and osteoarthritis. Clinical Immunology and Immunopathology, 76(2), 180-186.

Şenkoy, E., Öznurlu, Y., 2009. Hücre adezyon molekülleri. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 4, 1, 57-58.

Tanaka, S., Sakata,Y., Morimoto, K., Tambe, Y., Watanabe, Y., Honda, G.,Tabata, M., Oshima, T., Masuda, T., Umezawa, T., Shimada, M., Nagakura, N., Kamisako, W., Kashiwadw, Y., Ikeshiro, Y., 2001. Influence of naturel and synthetic compounds on cell surface expression of cell adhesion molecules, ICAM-1 and VCAM. Planta Medicine, 67 (2): 108-13.

Tbahriti, H.F., Meknassi, D., Moussaoui, R., Messaoudi, A., Zemour, L., Kaddous, A., Bouchenak, M., Mekki, K., 2013. Inflammatory status in chronic renal

failure: The role of homocysteinemia and pro-inflammatory cytokines. World Journal of the Nephrology, 2(2), 31-37.

Terekeci, H.M., Şahan, B., Top, C., 2008. Hücre adezyon molekülleri. Nobel Medicine, 4(1), 4-10s.

Thadhani, R., Pascual, M., Bonventre, JV., 1996. Acute renal failure. New England Journal Medicine, 334, 1448-1460.

Tikkanen, I,. Uhlenius, N., Tikkanen, T., Miettinen, A., Törnroth, T., Fyhrauist, F., Holthöfer, H., 1995. Increased renal expression of cytokines and growth factors induced by DOCA-Nacl treatment in Heymann nephritis. Nephrology Dialysis Transplant, 10, 2192-2198.

Tikkanen, T., Tikkanen, I., Rockell, M.D., Allen, T.J, Johnston, C.I., Cooper, M.E., 1998. Dual inhibition of neutral endopeptidase and angiotensin-converting enzyme in rats with and diabetes mellitus. Hypertension, 2, 778-785.

Türkmen, F., 2002. Hemodiyaliz Seminer El Kitabı. 1. Baskı. Deniz Ofset Matbaacılık, İstanbul. 52-67s.

Twigg, S.M., Chen, M.M., Joly, A.H., Chakrapani, S.D., Tsubaki, J., Kim, H.S., 2001. Advanced glycosylation end products up-regulate connective tissue growth factor (insulin-like growth factor-binding protein-related protein 2) ın human fibroblasts. A Potential Mechanism for Expansion of Extracellular Matrix in Diabetes Mellitus. Endocrinology, 142, 1760-1769.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998. Intensive blood glucose control with sulphonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet, 352, 837-853.

Utaş, C., Suleymanlar, G., 1996. Diyabetik nefropati. Nefroloji el kitabı. Editorler. T. Akpolat, C. Utaş ve G. Suleymanlar. 3.baskı. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 241- 249.

Utaş, C., 2005. Dahili Tıp Bilimleri Kronik Böbrek Yetmezliğinde Özel Sayısı. Türk iye Klinikleri Journal International Medical Science, 1(21) , 82-87.

Valderrabano, F., Jofre, R., Lopez-Gomez, J.M., 1995. Quality of life in end stage renal disease patients. American Socienty Nephrology, 6, 1418-1426.

Walsh, G., 2004. Biopharmaceuticals, Biochemistry and Biotechnology. 2.Edition, John Wiley and Sons Ltd, England, 189-253p.

Wang, F., Xing, T., Wang, N., Liu, L., 2012. Clinical significance of plasma CD146 and p-selektin in patients with type 2 diabeteic nephropathy. Cytokine, 57, 127-129.

Watkins, J.P., 2003. ABC of Diabetes. 5th ed. London, 74.

William, L., Henrich, M.D., 1999. Principles and practice of dialysis 2th Edt. Wolter Kluwer Company**,** Philodelpia, London, 180-234.

Williams, A.F., Barclay, A.N., 1988. The immunoglobulin superfamilydomains for cell surface recognition. Annual Reviev Immunology, 6, 381-405.

.

Wilson, G.A., 1996. Cell Adhesion Molecules Fundamental Facts, R&D Systems.

Wısse, B.E., 2004. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. Journal America Social Nephrology, 15, 2792-2800.

Xie, Y., Muller, W.A., 1993. Molecular cloning and adhesive properties of murine platelet/endothelial cell adhesion molecule. Procceedings of the National Academy Science, USA. 90(12), 5569-5573.

Yan, S.F., Tritto, L., Pinsky, D., Liao, H., Huang, J., Fuller, G., Brett, J., May, L., Stem, D., 1995. Induction of IL-6 by hypoxia in vascular cells. Journal of Biological Chemistry, 70, 11463-11471.

Yang, B., Zahang, L., Turley, E.A., 1993. Identification of two hyaluronan binding domains in the hyluronon reseptor RHAMM. The Journal of the Biological Chemistry, 268, 8617-8623.

Yazar, M., 2008. Deneysel Diyabet Oluşturalan Ratlarda Serum Sitokin Ve Vitamn Düzeylerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Yüzüncü Yıl Üniveristesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.

Yoshida, H., Kuriyama, S., Atsumi, Y., Tomonari H., Mitarai, T., Hamaguchi, A., 1996. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. Kidney Intertional, 50(2), 657-664.

Young, R.P., Chan, J.C., Critchley, J.A., Poon, E., Nicholls, G., Cockram, C.S., 1998. Angiotensinogen T235 and ACE insertion/deletion polymorphisms associated with albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients. Diabetes Care, 2, 1431-1437.

Yudkin, J.S., 1993. How can we best prolong life? Benefits of coronary risk factor reduction in nondiabetic and diabetic subjects. Bristh Medicine Journal, 306, 1313-1318.

Zawada, E.T., Pendse, S, Singh, A,. 2007. Initiation of dialysis in Handbook of Dialysis, editörs. J.T., Daugirdas, P.G., Blake, T.S., Ing, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Zimmet, P., Alberti, KG., Shaw, J., 2001. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature (Review), 414(6865), 782-787.

Ziyadeh, FN., Hoffman, BB., Han, DC., Iglesias-De La Cruz, MC., Hong, SW., Isono M, 2000. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. Proccedings National Academy Science. USA, 97, 8015-8020.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : UZELİ, Sevil

Uyruğu : T.C.

Doğum tarihi ve yeri : ÇORUM

Medeni hali : BEKAR

Telefon : 0(533) 5461039

e-mail : sevil.uzeli@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Atatürk Üniversitesi / Biyoloji Bölümü	2011
Lise	Çorum Atatürk Lisesi	2006