

**T.C.
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**DİYABETİ OLAN VE OLMAYAN
HEMODİYALİZ HASTALARINDA
MST1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nuray KILIÇ

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. H. Tuğrul ÇELİK**

ANKARA - 2016

**T.C.
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**DİYABETİ OLAN VE OLMAYAN
HEMODİYALİZ HASTALARINDA
MST1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nuray KILIÇ

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. H. Tuğrul ÇELİK**

Bu tez Turgut Özal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 1008-10-2015 Proje numarası ile desteklenmiştir

ANKARA - 2016

Bilimsel Etik Bildirim Sayfası

Turgut Özal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

...../...../.....

Nuray KILIÇ

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. H. Tuğrul ÇELİK, Turgut Özal Üniversitesi

JÜRİ ÜYELERİ KABUL ve ENSTİTÜ ONAY SAYFASI:

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

Nuray KILIÇ tarafından hazırlanan **“Diyabeti Olan ve Olmayan Hemodiyaliz Hastalarında Mst1 Düzeylerinin İncelenmesi”** başlıklı bu çalışma, 26.04.2016 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda aşağıdaki jüri tarafından (*oybirliği/oyçokluğu*) ile başarılı bulunarak Turgut Özal Üniversitesi, **Biyokimya Anabilim Bilim** dalında **Yüksek Lisans tezi** olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı : Prof.Dr.M.Ramazan YİĞİTOĞLU
Turgut Özal Üniversitesi

Tez Danışmanı : Yrd. Doç.Dr. H.Tuğrul ÇELİK
Turgut Özal Üniversitesi



Üye : Yrd. Doç. Dr. Sedat ABUŞOĞLU
Selçuk Üniversitesi

ONAY:

Butezi, yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

...../...../ 2016 tarih ve sayılı Sağlık Bilimleri Enstitü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Doç.Dr.Hüsamettin ERDAMAR
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Bu çalışma; hemodiyaliz tedavisi gören DM ve Non-DM kronik böbrek yetmezliği hastalarında MST1 düzeylerini incelemektedir.

Çalışma hayatımın önemli bir bölümünde ve akademik eğitim sürecim boyunca desteğini her zaman yanımda hissettiğim, çok değerli hocam ve Biyokimya Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. M. Ramazan YİĞİTOĞLU'na teşekkürlerimi arz ederim.

Çalışmanın hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, yol gösteren tez danışmanım ve değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. H. Tuğrul ÇELİK'e teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Verdiği desteklerle tezin sonuca ulaşmasında yardımlarını esirgemeyen ve laboratuvarımızda huzurla çalışmamda katkısı olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet NAMUSLU'ya, akademisyen olarak birlikte çalışma fırsatını bulduğumuz süre içerisinde desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Hüsamettin ERDAMAR ve Sayın Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN'e, tez sürecinin hemen her aşamasında ve özellikle uygulama aşamasında desteğini esirgemeyerek çok değerli katkılar sunan Sayın Dr. Fatmanur HACIEVLİYAGİL KAZANCI ile verilerin analiz aşamasında yardımlarını esirgemeyen Öğr. Gör. Ümran UYANIK'a teşekkürlerimi sunarım.

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında lisansüstü eğitim almakta olan değerli arkadaşlarıma, çalışmalarımızı sevgi, saygı ve uyum içinde yürüttüğümüz değerli teknisyen arkadaşlarıma ve hastanemiz personeline teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans süreci boyunca desteklerini esirgemeyen kıymetli aile büyüklerime, değerli dost ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, yoğun bir tempo gerektiren bu çalışma süresince bana sabır gösteren çocuklarım Şeyda ve Burhan Kılıç'a, beni sürekli motive eden, gerektiğinde de her türlü fedakârlığa katlanan eşim ve hayat arkadaşım Şükrü KILIÇ'a içten teşekkürlerimi bir borç bilirim.

ÖZET

[KILIÇ, Nuray]. [Diyabeti Olan ve Olmayan Hemodiyaliz Hastalarında MST1 Düzeylerinin İncelenmesi], [Yüksek Lisans Tezi], Ankara, [2016].

Mammalian sterile 20-like kinase 1 (MST1); plasminogen-related growth factors (plazminojen bağımlı büyüme faktörleri) ailesine ait 80-95 kD'lik bir proteindir. MST1'in üyesi bulunduğu MST kinaz grubu genel olarak hücre çoğalması, organ boyutunun belirlenmesi, hücre göçü ve hücre kutuplaşmasını etkileyen anahtar sinyal molekülleri olarak bilinmektedir.

Bu çalışmada hemodiyaliz tedavisi gören DM ve Non-DM kronik böbrek yetmezliği hastalarının MST1 düzeyleri incelenmiştir. İncelemeye esas hasta grupları Turgut Özal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi hemodiyaliz ünitesinde tedavi gören hastalardan oluşturulmuş ve araştırma için Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alınmıştır.

Hemodiyaliz tedavisi gören hastalardan diyabete bağlı kronik böbrek yetmezliği tanısı konularının sayısı 25, non-diyabetik kronik böbrek yetmezliğine sahip olanların sayısı ise 27 olup, kontrol grubu, hasta grubunun yaş ortalaması ile benzer yaş ortalamasına sahip ve bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, toplam 36 sağlıklı bireyden oluşturulmuştur. Hasta ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde MST1 düzeyleri ELISA yöntemiyle (Boster Immunoleader) çalışılmıştır.

Çalışma için oluşturulan hipotez testlerinin sınanmasına yönelik olarak gruplar arası ortalama ölçümlerin karşılaştırılmasında ikiden çok grup için Kruskal Wallis varyans analizi ve ikili grup karşılaştırmaları için Mann Whitney U testi kullanılmış, ölçümler arasındaki olası korelasyonlar ise Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

Araştırmanın sonucu kontrol grubu ile KBY hastalarının MST1 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılığın bulunduğunu, DM ile Non-DM KBY hastalarının MST1 düzeyleri arasında ise anlamlı herhangi bir farklılığın olmadığını ortaya koymaktadır.

Araştırma sonucunda elde edilen bulgular MST1'in böbrek hastalıklarının patogeneğinde rol alabilen kilit bir molekül olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca böbrek hücrelerinde bu proteinin moleküler etkilerinin aydınlatılmasının hem böbrek hastalıklarının erken teşhisi için yeni bir biyomarker keşfine olanak tanıyabileceği, hem de bu proteinin etkilediği yollar üzerinden yeni terapötik ajanların geliştirilmesine katkı sağlayabileceği olası görülmüştür.

Anahtar Sözcükler

MST1; diabetes mellitus; kronik böbrek yetmezliği; hemodiyaliz

ABSTRACT

[KILIÇ, Nuray]. [Analysis of MST1 Levels in DM and Non-DM Hemodialysis Patients], [Master's Thesis], Ankara, [2016].

Mammalian sterile 20-like kinase 1 (MST1) is 80-95 Kd protein from the family of plasminogen-related growth actors. MST kinase group, to which MST1 is a member, is considered to be key signal molecules affecting cell reproduction, determination of the organ size, cell migration and cellular polarity.

In this study, MST1 levels of the patients who were receiving hemodialysis treatment and suffered DM and non-DM chronic kidney disease were examined. The study group comprised patients being treated in the Hemodialysis Unit of the Health Practices and Research Center of Turgut Özal University. Prior consent of the Clinical Researches Ethical Board of Faculty of Medicine of Turgut Özal University was obtained for the study.

Out of the patients currently receiving hemodialysis treatment, the number of the patients who were previously diagnosed with diabetes-associated chronic kidney failure was 25, while the number of the patients suffering chronic kidney disease not related with diabetes was 27. As for the control group, it included 36 healthy individuals, with a mean age similar to that of the study group and without any known disease. MST1 was studied with the ELISA method (Boster Immunoleader), in the serum samples taken from the study group and the control group.

With a view to test the validity of the hypothesis tests prepared for the study, Kruskal Wallis variance analysis was used for the comparison of the mean measurements among the groups more than 2; and Mann Whitney U test was used for the comparison of the pair groups. As for the potential correlations between the measurements, they were analyzed with Spearman Correlation Test. Statistical significance level was considered to be $p < 0,05$.

The findings of the study reveal that there is significant difference between the MST1 levels of the patients suffering chronic kidney failure (CKF) and those of the control group. They further implied that there is no significant difference between MST1 levels of the DM patients suffering CKF and non-DM patients suffering CKF.

The findings of the present study shed light to the potential presence of a key role played by MST1 in the pathogenesis of the kidney diseases. Furthermore, it was found that illumination of the molecular effects of this protein in the kidney cells could make it possible to discover a new biomarker for the early diagnosis of the kidney disorders, and offer contribution to the development of therapeutic agents through the pathways affected by this protein as well.

Key Words: MST1; diabetes mellitus; chronic kidney failure; hemodialysis

İÇİNDEKİLER

SAYFA

Bilimsel Etik Bildirim Sayfası	
Jüri Üyeleri Kabul ve Enstitü Onay Sayfası	
Önsöz	i
Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DIABETES MELLITUS	3
2.1.1. Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Diyabet Tanısının Konulması.....	4
2.1.2.1. Tanı Kriterleri.....	4
2.1.2.2. Bir Diyabet Tanı Testi Olarak Hemogloblin A _{1C} (HbA _{1C} : A1C).....	5
2.1.3. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması.....	5
2.1.3.1. Tip 1 Diyabet.....	7
2.1.3.2. Tip 2 Diyabet.....	7
2.1.3.3. Gebelikte Ortaya Çıkan ve Genellikle Doğumla Birlikte Düzelen Diyabet (Gestasyonel Diabetes Mellitus).....	8
2.1.3.4. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri.....	8
2.1.4. Komplikasyonları.....	9
2.1.4.1. Akut Komplikasyonlar.....	9
2.1.4.2. Kronik Komplikasyonlar.....	10

2.1.5. Tedavi Yöntemleri.....	11
2.1.6. Diyabetli Hastalarda Hipertansiyon	12
2.1.7. Hipoglisemi ve Hiperglisemi.....	13
2.2. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ	14
2.2.1. Böbrekler ve Temel İşlevleri	14
2.2.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tanımı ve Evreleri	17
2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	18
2.2.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Bulguları.....	20
2.2.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi	21
2.2.3.1. Hemodiyaliz	26
2.2.3.1.1. Hemodiyalizde Vasküler Erişim Yolu	27
2.2.3.1.2. Hemodiyaliz Komplikasyonları	28
2.2.3.2. Periton Diyaliz	29
2.2.3.3. HD ve PD Yöntemlerinin Avantaj ve Dezavantajları	30
2.2.3.4. Renal Transplantasyon	31
2.3. MAMMALIAN STERILE 20-LIKE KINASE 1	32
2.3.1. MST1 Tanım	32
2.3.2. MST1 Reseptörü.....	34
2.3.3. MST1 Aktivitesinin Regülasyonu	34
2.3.4. MST1 Sentezi	34
2.3.5. MST1 Enflamasyon.....	35
2.3.6. MST1 ve Böbrek İlişkisi	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. HASTA VE KONTROL GRUBU SEÇİMİ	37
3.2. LABORATUVAR ÇALIŞMALARI	37
3.3. ELISA YÖNTEMİYLE MST1 ÖLÇÜMÜ	39
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	41
4. BULGULAR	42
4.1. DEMOGRAFİK BİLGİLER.....	42

4.2. MST1 TEST SONUÇLARI GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMALAR.....	43
4.3. BİYOKİMYA TEST SONUÇLARI GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMALAR.....	44
4.4. HORMON TEST SONUÇLARI GRUPLARARASI KARŞILAŞTIRMALAR	47
4.5. HEMOGRAM TEST SONUÇLARI GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMALAR.....	48
4.6. KORELASYON ANALİZİ	49
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR.....	55
EKLER	
EK 1. ETİK KURUL KARAR ÖRNEĞİ	60
ÖZGEÇMİŞ	61

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

ABC	Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleks
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
AT2	Anjiotensin2
BN	Böbrek Nakli
DBK	Demir Bağlama Kapasitesi
DM	Diabetes Mellitus
EDTA	Etilendiamintetraasetikasit
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HCT	Hematokrit
HD	Hemodiyaliz
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HGB	Hemoglobin
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL-6	İnterlökin-6
İNOS	İndüklenebilir Nitrit Oksit
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MODY	Maturity Onset Diabetes of Youngs
MPV	Ortalama Platelet Hacmi
MSP	Macrophage-Stimulating Protein
MST1	Mammalian Sterile 20-Like Kinase 1
Non-DM	Non-Diabetes Mellitus
NSAİD	Non-steroidal Anti-inflamatuar İlaçlar
OAD	Oral Anti-diyabetik
PBS	Phosphate-buffered Saline
PD	Periton Diyaliz
PLT	Platelet
RON	Receptor Originated From Nantes
RPM	Dakikadaki Devir Sayısı
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SAPD	Sürekli Ayaktan Periton Diyaliz

SD	Standart Sapma
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalıkları
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
STK4	Serine/Threonine Kinase 4
TMB	Tetrametilbenzidin
TNFα	Tümör Nekrozis Faktör-alfa
WBC	Beyaz Küre Sayısı
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)



Şekiller Dizini

SAYFA

Şekil 2.1. Böbreğin Yapısı	16
Şekil 2.2. Türkiye’de Son Dönem Böbrek Yetersizliği Hastalarının Etiyolojik Dağılımı	20
Şekil 2.3. Renal Replasman Tedavi Seçenekleri.....	23
Şekil 2.4. Türkiye’de RRT Uygulanan Hasta Sayılarının Yıllara Göre Değişimi	24
Şekil 2.5. Diffüzyon ve Ultrafiltrasyonun Şematik Gösterimi	27
Şekil 2.6. Türkiye’de Yapılan Böbrek Nakillerinde Kadaverik Nakil Oranı	32
Şekil 2.7. MST Kinaz Ailesi	33
Şekil 3.1. ELISA Çalışma Prensibi	39

Tablolar Dizini

SAYFA

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri	5
Tablo 2.2. Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması	6
Tablo 2.3. Böbreğin Temel Fonksiyonları	15
Tablo 2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri	18
Tablo 2.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Bulguları	21
Tablo 2.6. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Konservatif Tedavisi	22
Tablo 2.7. RRT Türleri ve Uygulama Şekilleri	24
Tablo 2.8. HD ve PD Seçiminde Belirleyici Faktörler	25
Tablo 2.9. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Diyalize Başlama Endikasyonları	25
Tablo 2.10. Diyaliz Yöntemlerinin Avantajları	30
Tablo 2.11. Diyaliz Yöntemlerinin Dezavantajları	30
Tablo 3.1. Ticari Kit Prospektüs Bilgileri	39
Tablo 4.1. Cinsiyet Değişkenine Göre Grupların Dağılımları	42
Tablo 4.2. Demografik Bilgiler (Ortalama ve Standart Sapma Değerleri)	43
Tablo 4.3. MST1 Kontrol ve Hasta Gruplarının İkili Karşılaştırması	44
Tablo 4.4. MST1 Kontrol ve Tüm KBY Hasta Grubu Ortalamalarının Karşılaştırılması	44
Tablo 4.5. Biyokimya Testleri Kontrol ve Hasta Grup Ortalamalarının İkili Karşılaştırması	45
Tablo 4.6. Biyokimya Testleri Kontrol ve Tüm KBY Hasta Grubu Ortalamalarının Karşılaştırılması	46
Tablo 4.7. Hormon Testleri Kontrol ve Hasta Grup Ortalamalarının İkili Karşılaştırması	47
Tablo 4.8. Hormon Testleri Kontrol ve Tüm KBY Hasta Grubu Ortalamalarının Karşılaştırılması	47
Tablo 4.9. Hemogram Testleri Kontrol ve Hasta Grup Ortalamalarının İkili Karşılaştırması	48
Tablo 4.10. Hemogram Testleri Kontrol ve Tüm KBY Hasta Grubu Ortalamalarının Karşılaştırılması	49
Tablo 4.11. MST1 Düzeyi ile Diğer Tetkikler Arası Grup Bazında Korelasyon Analizi Sonuçları	50

1. GİRİŞ

Mammalian sterile 20-like kinase 1 (MST1) son yıllarda keşfedilmiş, plazminojen bağımlı büyüme faktörleri ailesine ait 80-95 kD'lik bir proteindir. MST1'in üyesi bulunduğu MST kinaz grubu genel olarak hücre çoğalması, organ boyutunun belirlenmesi, hücre göçü ve hücre kutuplaşmasını etkileyen anahtar sinyal molekülleri olarak bilinmektedir.

MST1 ilk olarak makrofajlarda keşfedilmiş ve daha sonra karaciğer ve böbreklerde de sentezlendiği gösterilmiştir. Alan yazına bakıldığında, MST1 üzerine yapılan çalışmaların özellikle son yıllarda artış gösterdiği söylenebilir. Bununla birlikte, bu proteinin renal tübül hücrelerinde sentezleniyor olmasından yola çıkılarak, MST1 düzeyinin böbrek ve kronik böbrek yetmezliği durumu ile olan ilişkisine dair çalışmaların yetersizliği nedeniyle, bu çalışmada hemodiyaliz tedavisi gören diabetes mellitus ve non-diabetes mellitus kronik böbrek yetmezliği hastalarının MST1 düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda MST1 düzeyinin nasıl değiştiği ve MST1 düzeyinin diyabet ile olan ilişkisinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

Söz konusu hedefler doğrultusunda bu çalışmada diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği ve MST1 proteinin ayırt edici özellikleri ayrıntılı bir literatür taraması ile verilmeye çalışılmıştır.

Çalışmanın uygulama aşamasında ihtiyaç duyulan serum örneklerine yönelik olarak araştırma için etik kurul onayı alınmış, elde edilen örneklerde ELISA yöntemiyle serum MST1 düzeylerine bakılmıştır.

Verilerin yararlı bilgilere dönüştürülebilmesi amacıyla yapılan analizlerde uluslararası kabul görmüş istatistiksel yöntemler kullanılmıştır.

MST1 düzeylerine yönelik bu çalışmamızın öncelikle iki amacı bulunmaktadır. Bunlardan birincisi; diabetes mellitus ve non-diabetes mellitus kronik böbrek yetmezliği hastalarında MST1 düzeylerinin olası farklılaşmasını ortaya koyma çabasıdır. Araştırmamızın ikinci amacı ise; kronik böbrek yetmezliği hastalarındaki MST1 düzeylerinin olası farklılaşmasının ortaya konulmasıdır.

Çalışmanın ilk bölümü olan genel bilgiler başlığı altında sırasıyla diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve MST1 proteininin tanımı, epidemiyolojisi ve belirleyici özellikleri verilmeye çalışılmıştır. Araştırmanın uygulama bölümü üç ayrı deney grubu üzerinde yapılan tetkiklerin inceleme ve sonuçlarının değerlendirmesini, grup içi ve gruplar arası gerçekleştirilen hipotez testlerini ve sonuçlarını içermektedir.

Çalışmanın sonucunda MST1 düzeylerinin KBY'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, diyabeti olan ve olmayan hastalarda ise MST1 düzeyinde anlamlı herhangi bir farklılığın bulunmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmanın bulgular başlığı altında araştırmada istatistiksel analizler neticesinde elde edilen sonuçlara yer verilmiş, sonuç ve tartışma başlığı altında genel değerlendirmeler yapılarak diğer araştırmacılara yönelik önerilerde bulunulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DIABETES MELLITUS

Diabetes Mellitus (DM), farklı komplikasyonlara neden olan, farklı etyolojilere bağlı, homojen olmayan, kompleks bir metabolik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Yaygın özelliği olan hiperglisemi nedeniyle çoğu zaman şeker hastalığı olarak adlandırılır (Gill et al., 2002: 3).

2.1.1. Epidemiyolojisi

DM tam olarak bir hastalık şeklinde değil, insülinin kısmen veya tamamen eksikliğine bağlı olarak gelişen sendromlar grubu olarak da ifade edilebilir (Champe et al., 2007: 335). DM evrensel bir sağlık problemi olup iki bin yıldır insanlar tarafından bilinmektedir. Günümüzde dünyada en az 700 milyon kişi diyabetiktir. DM'li hastaların doku ve organlarında biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bazı değişiklikler meydana gelmektedir. DM insan sağlığı için sinsi bir düşman olarak kabul edilir. Bu hastalık; insülin ve antibiyotiklerin keşfinden önce koma ve enfeksiyon yoluyla ölüme kadar giden sonuçlara neden olmaktaydı. Günümüzde diyabet hastalarının yaşam süresinin artmış olmasına karşılık hastalığın dejeneratif ve ilerleyici damar komplikasyonları gibi problemler meydana getirmeye başlamıştır (Yenigün, 1997: 11-12).

DM vakaları genellikle tip 1 ve tip 2 şeklinde iki grupta incelenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tip 1 diyabet tanısının konulduğu kişi sayısı yılda yaklaşık 300 bin iken, tip 2 diyabet tanısı konulan kişi sayısının yıllık 625 bin olduğu belirtilmektedir (Champe et al., 2007: 335). Tip 2 diyabetin tüm diyabet hastalarının %90'ından daha fazlasını oluşturduğu söylenebilir (Demirseren ve ark., 2014).

2006 yılında yayınlanan bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'ndeki toplam DM hasta sayısı 19 milyon olarak rapor edilmiştir. Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabetli hastaların yıllık bakım masraflarının 130 milyar doları aştığı

ve 1980 yılından beri diyabet nedeni ile ölüm oranının % 30 yükseldiği de diğer kayda değer bilgiler arasındadır. (Akdeniz ve ark., 2010). Diğer yandan, 2011 yılı sonu itibariyle tüm dünyadaki toplam diyabetli kişi sayısının 366 milyona ulaştığı rapor edilmektedir (Satman, İ. ve ark., 2012: 9). 2002 yılında yayımlanan bir diğer çalışmada ise ülkemizdeki DM sıklığının % 7,2 olarak tespit edildiği görülmektedir (Satman, İ. ve ark., 2002).

DM bulaşıcı değildir, ancak kronik ve ömür boyu süren dünyadaki en yaygın hastalıktır. Yaşam tarzındaki hızlı değişiminin bir sonucu olarak, fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artmasıyla DM'nin neredeyse tüm ülkelerde prevalansının giderek arttığı söylenebilir. Dünyadaki ölüm nedenleri arasında beşinci sırada gelmesi, DM'nin önemini daha da artırmaktadır (Satman, İ. ve ark., 2012).

2.1.2. Diyabet Tanısının Konulması

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarına tanı konulmasına ilişkin Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ilki 1997 ve 1999'da yayınlanmış kriterler üzerinde ADA tarafından 2003 yılında küçük bir revizyon yapılmışsa da, WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılında yayınlanan raporda 1999 yılındaki kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Bu kriterlere göre diyabet tanısı dört farklı yöntem yardımıyla konulabilmektedir. Ancak çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar haricinde, tanının ilerleyen günlerde ve tercihen aynı yöntemle doğrulanması gerekir (TEMD, 2015: 15).

2.1.2.1. Tanı Kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının teşhisine dair güncel tanı kriterleri Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri (TEMD, 2015: 16)

	Aşık DM	İzole IFG ^(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C ^(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

^(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. ^(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. ^(***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozil-lenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

2.1.2.2. Bir Diyabet Tanı Testi Olarak Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}: A1C)

HbA_{1c}, kandaki eritrositlerin ortalama 2-3 ay olan yaşam süresinden yararlanılarak bu süre boyunca maruz kalınan ortalama glukoz düzeyini gösteren tanı testine verilen isimdir. Standardize edilmesindeki problemler ve tanı eşliğinin belirsizliği nedeniyle, glikolize olmuş HbA_{1c}'nin bir diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiş, ancak 2011 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı konsültasyon raporu ile birlikte, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşuluyla, HbA_{1c}'nin bir diyabet tanı testi olarak kullanılabilmesi tavsiye edilmiştir (Tarhan 2014: 83, TEMD 2015: 17).

2.1.3. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

DM'nin sınıflandırılmasına ilişkin düzenlemelerde son onbeş yılda kısmen değişiklikler olsa da, WHO ve ADA tarafından kabul edilen ve genel kabul görmüş olan etiyolojik sınıflandırmaya göre DM dört ana başlık altında gruplandırılmaktadır. Alt grupları ile birlikte Tablo 2.2'de verilen bu söz konusu sınıflandırmada diyabet tipleri; tip 1, tip 2, gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte

düzelendir diyabet ile diğer spesifik diyabet tipleri şeklinde ayrılmışlardır. (ADA 2016:13, TEMD 2015:15, WHO 1999). Ancak DM vakalarının büyük bir çoğunluğunun genellikle tip 1 ve tip 2 şeklindeki ilk iki ana gruba dahil olduğu söylenebilir (Champe et al., 2007: 335).

Tablo 2.2. Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması (TEMD, 2015: 22)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)	
A. İmmun aracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelendir diyabet	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
<p>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • Diğerleri <p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leprechaunizm • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri <p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri 	<p>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α -İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) <p>F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti insülin-reseptör antikortarı • "Stiff-man" sendromu • Diğerleri <p>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri <p>H. İnfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4 α : Hepatosit nükleer faktör-4 α , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virüsü, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

2.1.3.1. Tip 1 Diyabet

İnsüline bağımlı diyabet olarak da tanımlanmaktadır (Yenigün, 1997: 14). Tip 1 diyabet genellikle mutlak insülin eksikliğine neden olan pankreas beta adacık hücrelerinde otoimmün yıkım sonucunda oluşmaktadır. Çoğunlukla erken yaşlarda başlayan rahatsızlığın tedavisinde insülin kullanılmaktadır. Hiperglisemiye ait semptomların aniden ortaya çıktığı söylenebilir. (Tanrıverdi ve ark., 2013).

Tip 1 diyabet sıklıkla stres veya bir hastalıkla tetiklenmektedir. Hızla gelişen semptomlar genellikle halsizlik, kilo kaybı ve güçsüzlükle birlikte. Tanının doğrulanması için açlık kan glukozunun 126 mg/dl'den yüksek çıkması beklenir (Champe et al., 2007: 336).

2.1.3.2. Tip 2 Diyabet

İnsüline bağımlı olmayan diyabet türüdür. Erişkin tipi diyabet olarak da adlandırılmaktadır (Yenigün, 1997: 14).

Diyabet türleri arasında en sık görüleni tip 2 diyabettir. Tipik olarak belirgin semptom vermeden aşamalı olarak geliştiği söylenebilir. Genellikle rutin tarama testleri sırasında tespit edilmektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda insülin direnci ile birlikte β -hücre disfonksiyonu bir arada bulunmaktadır. Bazı hastalarda hipergliseminin kontrolü için insülin gerekli olabilmekle birlikte yaşamın devamı için insülin zorunlu değildir. Tip 2 diyabetli hastalarda görülen metabolik değişiklikler tip 1 diyabete göre daha ılımlıdır. Tanı genellikle kan glukoz konsantrasyonunun 126 mg/dl'nin üzerinde olan hipergliseminin varlığıyla konulmaktadır. Tip 2 diyabetin ortaya çıkışının neredeyse tamamen genetik faktörler tarafından belirlendiği söylenebilir. Hastalığın oluşumunda virüslerin veya otoimmün antikörlerin herhangi bir etkisi bulunmamaktadır (Champe et al., 2007: 340). Ancak diğer bir önemli klinik özelliğinin şişmanlık olduğu söylenebilir (Yenigün, 1997: 20).

Tip 2 diyabeti tip 1 diyabetten ayıran en temel özelliklerden birisi, tip 2 diyabette ketoneminin mevcut bulunma olasılığına karşılık, ketoz olmamasıdır (Edelman and Henry, 2008: 34).

Genellikle 30 yaş sonrası ortaya çıkan tip 2 diyabetteki hiperglisemi zamanla birçok hayati organda uzun dönemli hasara, fonksiyon bozuklukları ve yetmezliğe neden olmaktadır. (Tanrıverdi ve ark., 2013)

2.1.3.3. Gebelikte Ortaya Çıkan ve Genellikle Doğumla Birlikte Düzelen Diyabet (Gestasyonel Diabetes Mellitus)

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ilk defa gebelikte birlikte ortaya çıkan diyabet türüdür (Tarhan, 2014: 84). Gebelerin yaklaşık % 2-5'inde görülmekte ve genellikle gebelik sona erdiğinde düzelmektedir (Boşnak-Güçlü ve ark., 2008: 7). Bununla birlikte GDM sonraki gebeliklerde de tekrarlayabilir. Bu tip diyabet rahatsızlıkları, tip 2 diyabet gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. Tedavisinde öncelikle diyet ve egzersiz programı için glisemik kontrolün sağlanması, bunun sağlanamadığı vakalarda insülin kullanılması önerilmektedir (TEMD, 2015: 25).

2.1.3.4. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

Diyabet tiplerine ilişkin bu kategori, en nadir görülen grup olup, belirli başka hastalıklar, ilaçlar veya farklı durumlarla ilişkili diyabeti içermektedir (Edelman and Henry, 2008: 35). Diyabet tanısı alan bir bireyde kriterlerin tip 1, tip 2 veya GDM yönünde net olmadığı durumlarda Tablo 2.'de belirtilen spesifik diyabet tipleri gündeme gelmektedir. Bunlar içinde gençte erişkin tipi diyabet olarak adlandırılan MODY (Maturity Onset Diabetes of Youngs) başı çekmektedir (Dinççağ, 2011).

Gençte erişkin tipi diyabet; otozomal dominant geçişli, β hücre disfonksiyonu ile karakterize edilen bir diyabet türüdür. Endüstrileşmiş ülkelerdeki tüm diyabetlilerin % 1-5'ini bu sınıftaki diyabetliler oluşturmaktadır. Semptomları genellikle 25 yaşından önce gelişen gençte erişkin tipi diyabette en az 6 farklı gende mutasyon söz konusudur. Otoantikör saptanmayan bu tür diyabetlerde sıklıkla obezite ve insülin direnci gözlemlenmediği gibi ketoasidoz da gelişmez. Bazı formlarında tanı konduğunda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara rastlanabilir.

Tedavide beslenme programı ve oral anti-diyabetik (OAD) ilaçlar genellikle yeterli görülmektedir (Ersoy, 2013).

MODY dışında diğer spesifik diyabet tiplerine;

- İnsülinin etkisindeki genetik defektler,
- Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları,
- Endokrinopatiler,
- İlaç veya kimyasal ajanlar,
- İmmün aracılıklı nadir diyabet formları,
- Diyabetle ilişkili genetik sendromlar,
- Enfeksiyonlar

ilave edilebilir (TEMD, 2015: 22).

2.1.4. Komplikasyonları

DM'nin ileri evrede mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla karşımıza çıkan metabolik bir hastalık olduğu söylenebilir (Parmaksız, 2011). DM'nin metabolik anormallikleri insülin eksikliği ve glukagonun nispeten fazla olması neticesinde meydana gelmektedir. Hormon düzeylerindeki bu normal dışı durum karaciğer, kas ve yağ dokusu metabolizmalarını ileri düzeyde etkiler (Champe et al., 2007: 337).

Diyabetik komplikasyonlar genel olarak akut ve kronik şeklinde iki ana grupta değerlendirilmektedir. Geçmişte önemli bir mortalite oranı oluşturan diyabetin akut komplikasyonları gelişen tedavi yöntemleri nedeniyle her geçen gün azalmakta, ancak vasküler lezyonlara ve dolayısıyla toplumsal problemlere yol açan kronik komplikasyonlar önem kazanmaktadır (Yenigün, 1997: 13).

2.1.4.1. Akut Komplikasyonlar

i) Diyabetik Ketoasidoz: Henüz yeni tip 1 diyabet tanısı almış hastaların % 25-40'ında ve hastalar rahatsızlandığında (genellikle bir enfeksiyon) veya tedaviye

uymadıklarında ortaya çıkmaktadır (Champe et al., 2007: 337). Nadiren de olsa ağır derecede dekompanse olmuş tip 2 diyabet hastalarında derin insülin eksikliği nedeniyle ortaya çıktığı da görülebilir (Edelman and Henry, 2008: 293).

ii) Diyabetik Hiperozmolar Koma: Bu akut metabolik komplikasyon hayatı tehdit eden bir kriz olup, mortalite oranı yüksektir. Genellikle tip 2 diyabeti olan yaşlılarda, tanı almamış diyabet hastalarında ve uzun süreli kontrolsüz hipergliseminin ardından tanı alan diyabet hastalarında gözlemlenir (Edelman and Henry, 2008: 302).

2.1.4.2. Kronik Komplikasyonlar

Mevcut tedavi yöntemleri diyabetteki hiperglisemiyi düzenlemekte, ancak metabolizmayı tamamen normale döndürememektedir. Uzun süre yüksek kalan kan glukoz konsantrasyonları sonucunda diyabetin kronik komplikasyonları oluşur. Bu kronik komplikasyonlar prematür ateroskleroz, retinopati, nefropati ve nöropati şeklinde tanımlanmıştır (Champe et al., 2007: 343).

i) Prematür Ateroskleroz: Ateroskleroz, diyabet hastalarında görülen ölüm sebeplerinin başlıca nedenidir. Ateroskleroz uzun dönem diyabetin en ciddi sonucu olarak kabul edilir (Parmaksız, 2011).

ii) Retinopati: Diyabetik retinopati körlüğün en yaygın sebebi olarak bilinmektedir (Parmaksız, 2011). Diyabetin süresine ve hipergliseminin süre ve ağırlığına bağlı olarak retinopatinin gelişmesi ve ilerlemesi değişebilmektedir. Ancak retinopati ileri bir evreye gelene kadar belirti vermemektedir. Bu nedenle, diyabet hastalarının erkenden ve sık aralıklarla değerlendirilmesinin önemi büyüktür. Diyabetik retinopatinin birbirini takip eden üç evresi; nonproliferatif, preproliferatif ve proliferatif şeklinde adlandırılır (Edelman and Henry, 2008: 332-333).

iii) Nefropati: Diyabetik nefropati, diyabet hastalarında sık görülen bir komplikasyondur. Nefropati her iki diyabet tipi için de önemli görülür ve yine ikisinde de kronik böbrek yetersizliğine neden olur (Tuğrul, 2002b). Yirmi yıldan daha uzun bir süredir diyabeti olan erişkinlerin % 20'sinden fazlasının klinik olarak belirgin nefropatiye sahip olduğu ifade edilmektedir. Diyabetik nefropati ilerleyici bir hastalık olup, gelişmesi uzun yıllar sürmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde erken tanı için

laboratuvar değerlendirmesi gerekli görülür (Edelman and Henry, 2008: 337). Karakterize zellikleri olarak bazal membran kalınlaşması, mezengiumda genişleme, glomerüler filtrasyonda azalma, albuminüri ve en sonunda böbrek yetmezliği şeklinde tanımlanır (Parmaksız, 2011). Sigaranın nefropati gelişimini artırıcı bir faktör olduğu ve riski 7,9 kat yükselttiği rapor edilmiştir (Abacı ve ark., 2008).

iv) Nöropati: Diyabetik nöropatiler tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarının % 60-70'ini etkileyen, sıkıntı verici ve uzun süreli komplikasyonlardır. Sensorimotor periferik nöropatiler ve otonom nöropatiler şeklinde tanımlanan iki ana grup altında farklı çeşitleri bulunmaktadır (Edelman and Henry, 2008: 341-342). Asimetrik ve simetrik nöropati şeklinde yapılan gruplandırmalar da mevcuttur. Yavaş ve ilerleyicidir. Bulguların başlaması sinsi ve yavaş seyirlidir. nemli klinik bulguları; derin ve yüzeysel ağrı, yanma, sızı, uyuşma, derin tendon reflekslerinde azalma, kas güçsüzlüğü ve atrofi olup, klinik bulguların gece daha belirgin olduğu ifade edilmektedir (Abacı ve ark., 2008).

2.1.5. Tedavi Yöntemleri

Tip 1 diyabet hastalarında beta hücre fonksiyonu eksikliği nedeniyle dolaşımdaki yakıt değişikliklerine cevap verilememekte ve bazal insiln sekresyonu srdrlememektedir. Bu yüzden tip 1 diyabette hiperglisemi ve ketoasidozun kontrolü için eksojen insülin enjeksiyonu uygulanması zorunludur. İnsülin tedavisi yoğun ve standart tedavi şeklinde iki farklı rejimde uygulanır (Champe et al., 2007: 338). Metabolik yetmezlik, ketoasidoz veya ölümü engellemek için hastanın ömür boyu günlük eksojen insülin ile tedavi edilmesinin gerekli olduğu ifade edilebilir (Edelman and Henry, 2008: 34).

Tip 2 diyabetin tedavisinde amaç; kan glukoz konsantrasyonlarını normal sınırlar arasında tutmak ve DM'nin uzun dönem komplikasyonlarının gelişimini engellemektir. Kilo verme, egzersiz yapma ve diyet programındaki değişiklikler genellikle tip 2 diyabetteki hiperglisemiyi dzeltmektedirler. Bazı durumlarda hipoglisemik ajanlar veya insülin tedavisi tatmin edici plazma glukoz düzeylerine ulaşmak için gerekli görülebilir (Champe et al., 2007: 343).

DM'nin nadir görülen diğer özel tiplerinde diyabet belirli başka hastalıklarla, ilaçlarla veya çeşitli durumlarla ilişkili olabilmektedir. Eğer altta yatan hastalık belirlenebilirse, bu hastalığın tedavisi diyabeti de iyileştirebilir. Ancak diyabetin genellikle yaşam tarzındaki değişiklikler, diyet ve ilaç tedavisiyle düzeltilmesi gerekir (Edelman and Henry, 2008: 35).

2.1.6. Diyabetli Hastalarda Hipertansiyon

Tüm dünyada önemli bir sağlık problemi olan hipertansiyon, diyabetli olanlarda olmayanlara göre 1,5-2 kat daha sık görülmektedir (Tuğrul, 2002a). Diyabetli hastalarda hipertansiyonun varlığı retinopati, nöropati ve son dönem böbrek hastalığını riskini artırmakla birlikte, diyabetik olmayan kişilere kıyasla kardiyovasküler hastalık riskini de 2-3 kat artırmaktadır. Farklı alt grupları bulunan diyabetik hipertansiyonlu hastalarda en sık rastlanan hipertansiyon türü 'esansiyel' hipertansiyondur (Gill et al., 2002: 278-279).

Diyabetli hastalarda hipertansiyonun varlığı böbreklerde glomerüler fonksiyonun giderek bozulmasına neden olmaktadır. Antihipertansif tedavi söz konusu glomerüler disfonksiyonu yavaşlatabilir. Böyle bir durumda tedavi için ilk tercih angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitörleridir (Zungur ve Yıldız, 2004).

Diyabet hastalarında strok ve miyokard infarktüs riski yüksek olduğundan hipertansiyon tedavisinin önemi büyüktür. Diğer yandan, başarılı bir tedavinin diyabetik retinopati ve nefropati prognozunu iyileştireceği de dikkate alınmalıdır. Kan basıncının düşürülmesi sonucunda renal fonksiyonlardaki bozulmalar azalacaktır (Tuğrul, 2002a).

Uzunca bir süredir tartışılan diyabetik hipertansiyonun tedavisinde son dönemlerde yeni metodlar ortaya konulmakla birlikte, bunların etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından kendilerini geliştirmelerine ihtiyaç bulunduğu söylenebilir (Gill et al., 2002: 278-290).

2.1.7. Hipoglisemi ve Hiperglisemi

DM'nin metabolik anormalliklerinin insülin eksikliği ve glukagonun görece fazla olması neticesinde meydana geldiği ve hormon düzeylerindeki bu normal dışı durumun karaciğer, kas ve yağ dokularının metabolizmalarını ileri düzeyde etkilediği önceki bölümlerde ifade edilmişti (Champe et al., 2007: 337). Söz konusu etkileri tetikleyen hipoglisemi ile hiperglisemi ve bunların özellikleri aşağıda kısaca açıklanmaktadır:

i) *Hipoglisemi*: Biyokimyasal olarak plazma glukoz düzeylerinin normalin altında olması durumudur. Genel itibariyle diyabet hastalarında plazma glukoz düzeylerinin <70 mg/dl (3,9 mmol/l) olması eşik değer şeklinde kabul edilmekle birlikte, hipoglisemi için tek bir eşik değer bildirilmesi doğru değildir (İmamoğlu ve ark., 2015: 323). Kan glukozunun hızlı olarak düşmesine (Örneğin 300 mg/dl'den 150 mg/dl'ye) bağlı olarak meydana gelen metabolik değişikliklerin de, hipoglisemi belirtilerinin görülmesine neden olduğu ifade edilmektedir. Hipoglisemiye yol açabilen diğer nedenler şunlardır (Olgun, 2002: 106-107):

- İnsülin veya OAD ilaçlarının çok fazla miktarlarda alınması,
- Öğünlerdeki düzensizlik veya çok az yiyecek alınması,
- Günlük aktivite miktarındaki anormal artışlar,
- Kullanılan insülin veya oral ilaçlarda değişiklik yapılması,
- İnsülin enjeksiyonunun derine yapılması veya enjekte edilen vücut bölgesindeki kasların aşırı efor sarf etmesi,
- Alkol kullanılması,
- Kadınlarda menstruasyonun başlaması,
- Sindirim güçlüğü ve mide boşalmasının gecikmesi.

ii) *Hiperglisemi*: Hiperglisemi, kronik komplikasyonların oluşmasında temel faktör olarak tanımlanmaktadır (Acar, 2009). Hipergliseminin belirti ve bulguları çoğu zaman hipoglisemiden daha ağır ilerler. Bu ilerleme 2 veya 3 gün sürebilmektedir (Olgun, 2002: 113). Hiperglisemi, glukozun hepatik yapımının yükselmesiyle birlikte kas ve yağ hücrelerinin yetersiz glukoz alımına bağlı periferik kullanım düzeyinin düşmesi nedeniyle meydana gelir (Champe et al., 2007: 337).

Kan şekeri, glukoz toleransının bozulmaya başladığı erken evrelerden itibaren kardiyovasküler riskte artışa neden olmaktadır. Hiperglisemi, glikoliz metabolizması son ürünlerinde yükselmeye yol açmakta, poliol yolunda ortaya çıkan değişim ve protein kinaz C aktivasyonu yolu ile kardiyovasküler mortaliteyi artırmaktadır (Işık ve ark., 2009).

Hipoglisemi ile hiperglisemiyi birbirinden ayıran başlıca özellikler şunlardır (Olgun, 2002: 115):

- Eğer kan glukozu ölçüm düzeyi 240 mg/dl'nin üzerinde ise keton ölçümü yapılır. Hipoglisemide kan glukoz değeri 70 mg/dl veya daha az olmalıdır.
- Hipergliseminin ortaya çıkması ve gelişiminin saatler veya günler alabilmesine karşılık hipoglisemi dakikalar içinde ve kısa sürede oluşur.
- Hipoglisemi ile hipergliseminin ayırt edilemediği durumlarda, eğer kan glukozu da ölçülemiyorsa, öncelikle hipoglisemi olarak değerlendirilir. Bu amaçla glukoz ile tedaviye gidilir ve en kısa sürede kan glukoz düzeyi kontrol edilir. Glukoz ile tedaviden sonra semptomların ortadan kalkması durumunda muhtemelen hipoglisemidir.

2.2. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

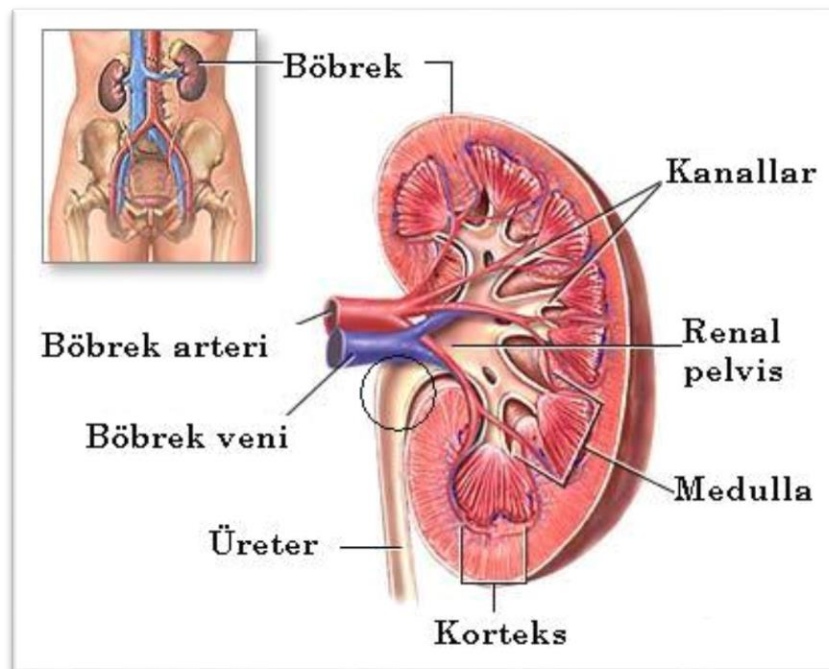
2.2.1. Böbrekler ve Temel İşlevleri

Böbrekler retroperitoneal bölgede, vertebral kolonun her iki yanında yer alan, 120-170 gr ağırlığında, yaklaşık 12x6x3 cm boyutlarında ve fasulye biçiminde bir çift organdır (Yürügen ve ark., 2015: 8). Böbrekler, metabolizmadan artıkların atılmasını, vücudun su ve tuz düzeyinin düzenlenmesini, uygun asit dengesinin sağlanmasını ve çeşitli hormon ve otokoidlerin salgılanması gibi birçok önemli fonksiyonların gerçekleştirilmesini sağlayan kompleks bir yapıya sahiptirler (Kumar et al., 2008: 541).

Tablo 2.3. Böbreğin Temel Fonksiyonları
(Akbolat ve Arık, 1996: 2)

BÖBREĞİN TEMEL FONKSİYONLARI	
1	Vücut sıvı ve elektrolit dengesinin korunması: Su, sodyum, potasyum, hidrojen, bikarbonat, kalsiyum, fosfor, magnezyum.....
2	Metabolik artık ürünlerin atılımı: Üre, ürik asit, kreatinin...
3	İlaçlar, toksinler ve metabolitlerinin detoksifikasyonu ve atılımı
4	Ekstrasellüler sıvı hacmi ve kan basıncının hormonal düzenlenmesi: Renin-anjiyotensin sistemi Renal prostaglandinler Renal kallikrein-kinin sistemi
5	Hormon üretimi ve metabolizmasına katkı: Eritropoietin, D vitamini...
6	Peptit hormonların yıkımı: İnsülin, glukagon, parathormon, kalsitonin, büyüme hormonu...
7	Küçük molekül ağırlıklı proteinlerin yıkımı: Hafif zincirler, beta2-mikroglobülin...
8	Metabolik etki: Glukoneogenez, lipid metabolizması...

Makroskopik olarak incelendiğinde, böbreğin en dışında fibröz bir kapsül, kapsülün altında korteks ve en içte medullanın yer aldığı görülür. Kortekste ise glomerüller, proksimal ve distal tübülüsler ile dış kortekste nefronların henle kulpları yer almaktadır (Akbolat ve Arık, 1996: 1).



Şekil 2.1. Böbreğin Yapısı

(Kaynak: http://www.uroloji-laparoskopi.com/images/upj_1.jpg, Erişim: 02.04.2016)

Böbreklerin fonksiyonel ünitesi nefronlardır (Yürügen ve ark., 2015: 13). Her iki böbrekte tek başına idrar yapma yeteneğine sahip yaklaşık 2 milyon adet nefron bulunmaktadır. Bu nefronlar temel olarak iki bölümden oluşur (Akbolat ve Arık, 1996: 1):

- 1) Sıvının kandan filtre edildiği bir glomerül,
- 2) Filtre edilen sıvının idrara dönüştürüldüğü uzun, kısmen kıvrımlı bir tübül.

Bir nefronun uzunluğu yaklaşık 50 mm kadardır. Nefronların toplam uzunluğu 120 km'yi bulabilir (Erek, 1981: 26).

Nefronların temel fonksiyonu; istenmeyen maddelerin böbrek içinden geçtiği sırada plazmadan temizlenmesidir. Bu işlemde etkili olan üç temel mekanizma; glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorpsiyon ve tübüler sekresyon olarak ifade edilmektedir (Akbolat ve Arık, 1996: 3).

Glomerüler filtrasyonda görev alan glomerüller bowman kapsülü içinde yer alan, birbirine paralellik gösteren, birbirleriyle anastomozları olan ve epitelyal hücrelerle kaplı kapillerden oluşan yumaklardır (Akbolat ve Arık, 1996: 1-2). Sağlıklı bir insanda her iki böbrekteki glomerüllerden dakikada ortalama 120 ml kan süzülür. Glomerüllerden süzülen bu sıvıya ultrafiltrat adı verilir. Günlük ultrafiltrat miktarı ortalama 120 litre olmasına rağmen, organizmadan atılan idrar miktarı yalnızca 1200-1500 ml arasındadır. İçinde elektrolitler ve metabolik artıkların bulunduğu bu süzüntünün büyük bir kısmı böbrek tubuluslarından geriye emilmektedir. Bununla birlikte metabolitlerin vücuttan atılabilmesi için günlük idrar miktarının asgari 400 ml olması beklenir. Kan ile ultrafiltrat arasındaki en büyük fark, kanda mevcut bulunan protein ve eritrositin ultrafiltrat içinde yer almamasıdır (Sezen, 2014: 115). Ultrafiltrat aynı zamanda glomerüler filtrat olarak da adlandırılır (Akbolat ve Arık, 1996: 4).

Glomerül yapısında üç tip hücre yer alır. Bu hücreler aşağıda kısaca açıklanmıştır (Erek, 1981: 27-29):

1. *Endotel hücreleri*: Doğrudan kan ile temas eden ve glomerül kapiller iç duvarında yer alan hücrelerdir. Bu hücreler arasında 50-100 nm genişliğinde pencereler bulunur. Endotel hücresi bu pencereler vasıtasıyla glomerül bazal membranda kanla doğrudan temas halinde bulunur.
2. *Epitel hücreleri*: Bazal membranın dış kısmında yer alan yıldızvari hücrelerdir.
3. *Mezengial hücreler*: Glomerüllerin orta eksen bölgesinde yer alan endotel hücreleridir. Glomerülün birbirine yakın kapillerleri arasında yapıştırma rolü oynayan bu hücreler bazal membrana benzetilebilecek bir mezengial matriks içine gömülü olarak bulunurlar. Mezengial hücrelerin bazal membrandan geçen bazı partiküllere karşı fagositoz görevi yaptığı kabul edilir.

Böbrek hastalıklarının böbreğin yapısı kadar karmaşık olduğu söylenebilir. Ancak böbrek hastalıklarının incelenmesini kolaylaştırmak amacıyla, incelemenin dört temel morfolojik bileşen üzerinden yapılmasına ilişkin yararlı ve klasik bir yaklaşım önerilir. Bu yaklaşımın önemi, bu bileşenleri etkileyen herhangi bir hastalığın erken belirtilerinin farklı olma eğiliminde bulunmasıdır. Söz konusu temel morfolojik bileşenler; glomerüller, tubuluslar, interstisyum ve kan damarlarıdır (Kumar et al., 2008: 541).

2.2.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tanımı ve Evreleri

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) böbrek fonksiyonlarının ilerleyici şekilde ve geriye dönüşü olmaksızın kaybedilmesidir (Özçürümez ve ark., 2003). Vücutta bulunan hemen hemen bütün organ veya sistemler kronik böbrek yetmezliğinden etkilenmektedirler (Tanrıverdi ve ark., 2010).

Böbrek işlevleri böbreğin fonksiyonel birimi olan nefrona dayanır. Böbrekte ne kadar sağlam nefron varsa, böbrek fonksiyonlarının da o kadar iyi olduğu kabul edilir. Ancak nefronlar kendilerini yenileme özelliğine sahip olmadığından, böbrek hasarı, hastalık veya yaşlanma neticesinde sayılarında azalma görülebilmektedir. Böbrek fonksiyonları ise glomeruler filtrasyon hızına (GFR), nefronun yabancı maddeleri atma kapasitesine ve suyun geri emilme kapasitesine bağlıdır. Bu

kapsamda, böbrek fonksiyonlarının ilk aşaması olan glomeruler filtrasyon hızının ölçülmesi böbrek hasarının değerlendirilmesinin en iyi yoludur (Sezen, 2014: 114-116).

Hastalarda klinik semptom ve bulgular; altta yatan patoloji, böbrek yetmezliğinin seviyesi ve ilerleme hızı ile yakından ilgilidir. GFR'nin 35-50 ml/dk'nın altına inmediği durumlarda hastalar semptomsuz olabilir. Ancak ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. GFR değerinin 20-25 ml/dk'ya düşmesinden itibaren hastada üremik semptomların ortaya çıkmaya başladığı görülür. GFR'nin 5-10 ml/dk'ya inmesiyle artık son dönem böbrek yetersizliği durumu gündeme gelmekte ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duymaktadırlar (Tanrıverdi ve ark., 2010).

Böbrek hasarının başlangıcından itibaren tüm hastalık spektrumunu tanımlamak için kullanılan kronik böbrek hastalığının (KBH) varlığı, temelde yatan böbrek hastalığının etiyojisi ne olursa olsun, en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya GFR'nin 60 ml/dk/1,73m²'nin altına inmesi durumunda ortaya çıkar (Süleymanlar, 2007).

Tablo 2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri
(Çalışkan ve Yıldız, 2010)

Evre	Tanım	GFH (mL/dakika/1.73 m ²)
1	Böbrek hasarı (normal GFH ile birlikte) GFH'nin iyi korunduğu ancak proteinüri/albuminüri olan hasta veya böbrek görüntülemesinde değişikliklerin bulunduğu durumlardır.	≥ 90
2	Hafif GFH azalması	60-89
3	Böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFH'nin bulunması durumudur.	
4	Orta düzeyde GFH azalması	30-59
5	Ağır GFH azalması	15-29
6	Son dönem böbrek yetersizliği	< 15 (veya diyaliz)

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı.

2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

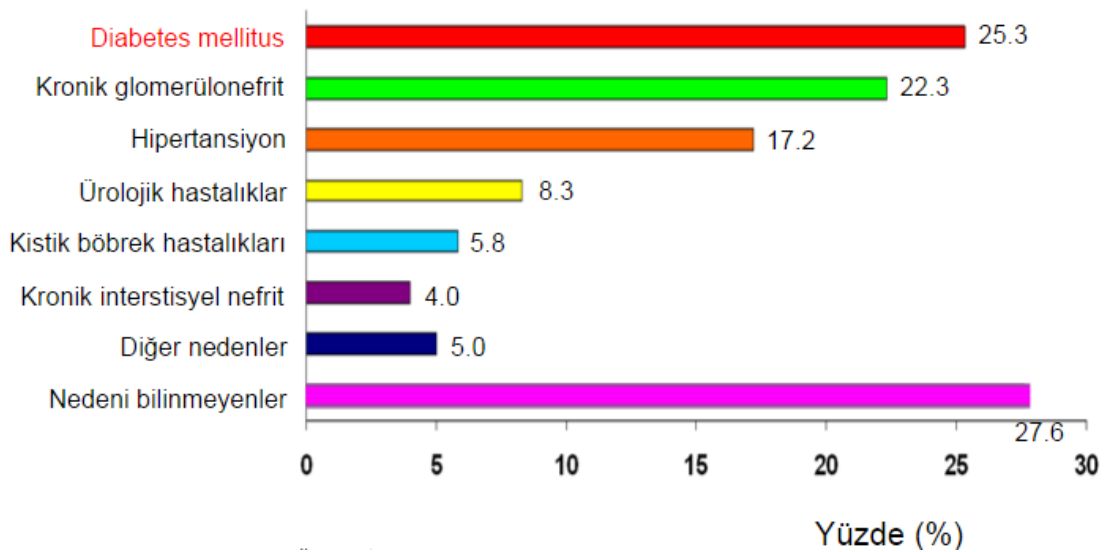
KBY'nin ortaya çıkışında en fazla karşılaşılan sebepler; kronik glomerülonefrit, diyabet, hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığı, obstruktif üropati

ve interstisiyel nefritlerdir (Nadir ve ark., 2002). Günümüzde dünyanın pek çok yerinde son dönem böbrek yetmezliğinin en başta gelen nedeni diyabetik nefropatidir (Nissenson and Fine, 2009: 877).

KBY tanısı glomerüler filtrasyon hızının 15 ml/dakika altına düşmesi ile konmaktadır. Bu noktada replasman tedavisine başlanılmaması halinde üremi ortaya çıkar (Özçürümez ve ark., 2003).

Kronik böbrek hastalığı olan bireylerin nihayetinde son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) geliştirmeleri beklenir. Bu durum, son dönem böbrek yetersizliği popülasyonunun her 10 yılda 1-2 kat artmasına neden olmaktadır. SDBY hastaları yaşamlarını renal replasman tedavileri (diyaliz veya transplantasyon) ile devam ettirirler. Son dönem böbrek yetersizliğinin ortaya çıkmasının en önemli nedenleri ise yetişkinlerde DM ve hipertansiyon, çocuklarda ise vezikoüreteral reflü hastalığı ve primer glomerüler hastalıklardır (Çalışkan ve Yıldız, 2010).

KBY'nin ortaya çıkışında en önemli faktörler olarak hiperglisemi ve hipertansiyonun tespit edildiği bazı araştırmaların, söz konusu bulguların mevcudiyetinin taranmasının ve agresif tedavilerinin yapılmasının önemini vurguladığı söylenebilir (Nadir ve ark., 2002). Türkiye'de son dönem böbrek yetersizliği hastalarının etiyolojik dağılımına ilişkin 2001 yılına ait bir çalışma Şekil 2.2'de verilmiştir.



Şekil 2.2. Türkiye’de Son Dönem Böbrek Yetersizliği Hastalarının Etiyolojik Dağılımı
Kaynak: Türk Nefroloji Derneği Kayıtları (2001)’den alıntılanan: Türkmen (2006)

2.2.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Bulguları

KBY’li hastaların büyük bir bölümünde böbrek boyutları küçülmüş durumdadır. Ayrıca, biyopside primer sebebe bağlı bulunmaksızın glomeruloskleroz görülür. Altında yatan nedene bağlı olarak belirli bir süreden sonra primer sebep ortadan kalkmış olsa dahi ilerleme engellenemez ve bunun sonucu olarak KBY gelişir. Normalde bir günde iki böbreğin gücü 600 mOsm/gündür. Böbreğe herhangi bir hastalığın etki etmesi durumunda glomerül sayısında azalma görülür, ancak böbreklere düşen yük değişmez. Bu durum glomerul başına düşen perfüzyon oranını artırmakta (hiperperfüzyon) ve hiperfiltrasyona bağlı olarak intraglomerüler hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır. (Tanrıverdi ve ark., 2010).

Kronik böbrek yetmezliğinden etkilenen sistemlere ilişkin klinik bulgular Tablo 2.5’de verilmiştir.

Tablo 2.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Bulguları
(Tanrıverdi ve ark., 2010)

SİSTEM	BULGU
Sıvı-Elektrolit Bozuklukları	Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermağnezemi
Sinir Sistemi	Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, baş ağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningizm, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar
Gastrointestinal Sistem	Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit
Hematoloji –İmmünoloji	Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artma, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşılama cevabında azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma
Kardiyovasküler Sistem	Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı
Pulmoner Sistem	Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem
Cilt	Kaşınıtı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz
Metabolik-Endokrin Sistem	Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hipertürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi
Kemik	Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (beta2-mikroglobülin), D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit
Diğer	Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

2.2.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi

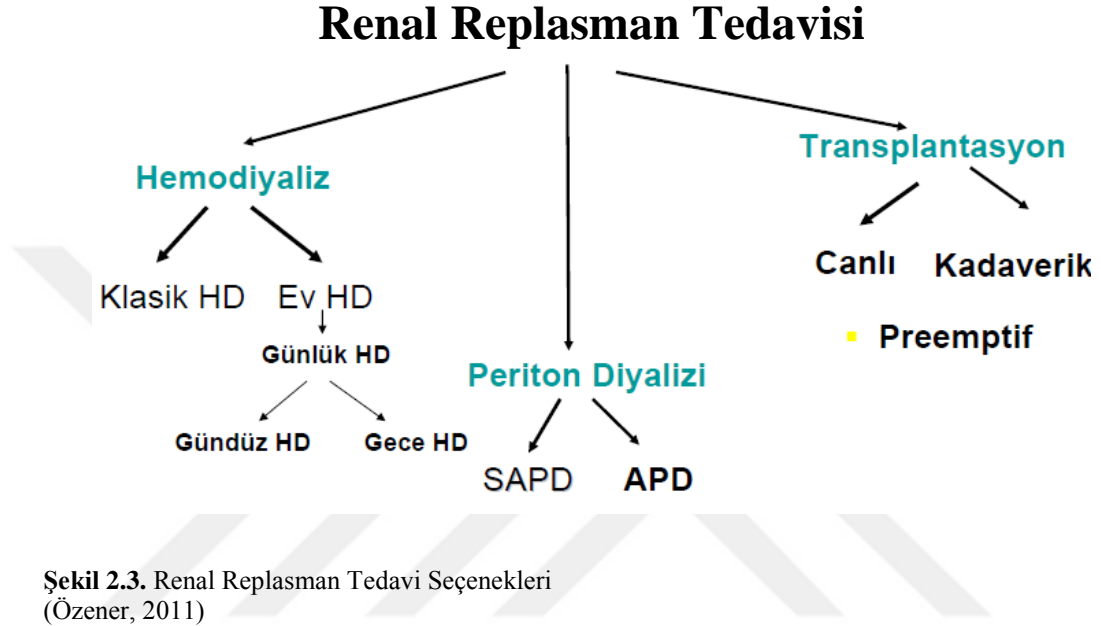
KBY hemen hemen tüm organ ve sistemleri etkilemekte, yakın takip ve dikkatli hasta yönetimine ihtiyaç duymakla birlikte prognozu iyi olmayan ciddi metabolik bozukluklara ve komplikasyonlara yol açabilmektedir. Kronik böbrek yetersizliği sürecindeki hastalarda bir müddet sonra son dönem böbrek yetmezliği gelişmekte ve bu hastalar diyaliz tedavisine ihtiyaç duymaktadırlar. KBY'li hasta yönetimi hakkında sağlık çalışanlarının her basamakta yeterli bilgiye sahip olmasının gerekli görüldüğü KBY tedavi sürecine ilişkin tedavi önerileri Tablo 2.6'da özetlenmiştir (Tanrıverdi ve ark., 2010).

Tablo 2.6. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Konservatif Tedavisi
(Tanrıverdi ve ark., 2010) ‘dan uyarlanmıştır.)

TEDAVİ SÜRECİ	KONSERVATİF TEDAVİ UYGULAMALARI	
Predispozan Nedenlerin Saptanması ve Ortadan Kaldırılması	Fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme (akut veya kronik tüm vakalara ultrason yapılmalıdır). Predispozan değerlerin başında nefrotoksik ilaçlar; başta NSAİD, aminoglikozitler, ACE inhibitörleri, diüretikler, kemoterapötikler ve anestezi ilaçları gelir. Ayrıca su-elektrolit dengesizliği, hipo/hipertansiyon, enfeksiyon, anemi, üriner sistem taşları, prostat hipertrofisi, kalp yetersizliği de önde gelen nedenlerdendir.	
Son Döneme Gidişin Yavaşlatılması	1. Diyet Tedavisi	Protein 0,5 g/kg/gün olarak verilir. Gıdalar kolesterol yönünden fakir olmalı, mümkün olduğunca doymamış yağlar tercih edilmelidir. Hipertansiyon, kalp yetersizliğinde tuzsuz diyet uygulanır. İdrar akımını artırmak için çıkan idrarın 500 cc fazlası alınır. A vitamini hiçbir zaman verilmez.
	2. Sistemik ve İntraglomeruler Hipertansiyonun Tedavisi	Hastanın tolere edebileceği en düşük tansiyon en iyi tansiyondur. Bu amaçla ACE inhibitörleri ve AT2 reseptör blokerleri en iyi seçimlerdir ve hem sistemik basıncı düşürürler hem de efferent arteriolde güçlü vazodilatasyon yaparlar. Bir miktar üre, kreatinin artışı yapabilirler, bazalin %25'ine kadar artışta ilaçlar kesilmez. Bilateral renal arter stenozunda kullanılmazlar. Kalsiyum kanal blokeri tercih edilecekse nondihidropirin grubu tercih edilmelidir. Beta blokerler alfa blokerler ve diüretikler de verilebilir. Tiazid grubu diüretikler GFR % 30'un altına düştüğünde kullanılmazlar. Furosemid kullanılacaksa da günde en az 2 doz halinde verilmelidir.
	3. Proteinürinin Azaltılması	Bu amaçla proteinüriyi selektif olarak azaltan ACE inhibitörleri kullanılır
	4. Hiperfosfateminin Tedavisi	İlk olarak fosfor kısıtlamasına gidilir. Ancak şelatör de kullanılmalıdır. Bu amaçla alüminyum hidroksit veya kalsiyum asetat/karbonat kullanılır. Ancak alüminyum hidroksit özellikle demansa yol açtığı için tercih edilmez. Ancak fosfor düzeyi çok yüksekse tedaviye kalsiyum asetat veya karbonatla başlanılmaz kısıtlı bir süre alüminyum hidroksit kullanılabilir.
	5. Hiperlipidemi Tedavisi	Diyet ve gerekiyorsa statinler kullanılır.
Üremik Bulguların Tedavisi	Cilt bulguları ön planda ise parathormon düzeyine bakılmalı, yükseklik normalden 2-4 kattan daha fazla ise mutlaka düşürücü tedavi uygulanmalıdır. Huzursuz bacak sendromu için diazem ve gerekirse diyaliz uygulanır. Hipertansiyon ve koroner sklerozlar tedavi edilmelidir. Üremik perikardit mutlak diyaliz endikasyonudur. Diyabetik hastalar için insülin ihtiyacı azalır. Hiperpotasemi için potasyumdan uzak diyet verilir, gerekirse kaykelsat kullanılır. Üremik anemi gelişenlerde hedef hemotokrit düzeyi %30'dur ve anemi yapan diğer nedenler ekarte edildikten sonra eritropoetin kullanılır.	
Son Dönem Böbrek Yetersizliğinde Tedavi	Hastanın tıbbi, demografik ve psikososyal durumu göz önünde bulundurularak kronik diyaliz tedavisi planlanır. Diyaliz tedavisi uygulanan hastalar içinde sürekli ayaktan periton diyaliz tedavisi uygulanan hasta oranı ülkelere göre değişmektedir. Günümüzde daha yaygın olarak uygulanan kronik diyaliz yöntemi hemodiyaliz tedavisidir.	

1850'li yıllardan önce renal yetmezliğin tedavisinde ısı uygulama, hastaya ılık su banyosu yaptırma, kan aldırma veya alkol ve antimonlu şaraptan oluşan nitrik asitli terletici karışımların verilmesi şeklinde geleneksel ve kaba tedavi yöntemlerinin uygulandığı bilinmektedir. Ancak 1854 yılında İskoçyalı bir kimyager olan Thomas Graham tarafından yayımlanan "Ozmotik Güç" adlı yazının renal tedavide diyalizin

gelişmesi adına başlı başına önem taşıdığı kabul edilir. Graham'ın difüzyon ve ozmoz kanunları konusundaki tanımlamaları ve getirdiği deneye dayalı deliller diyalizin özündeki pek çok konuyu içermekte, ortaya koyduğu prensipler günümüzde de her diyaliz pratisyeni tarafından kullanılmaktadır (Nissenson and Fine, 2009: 2).

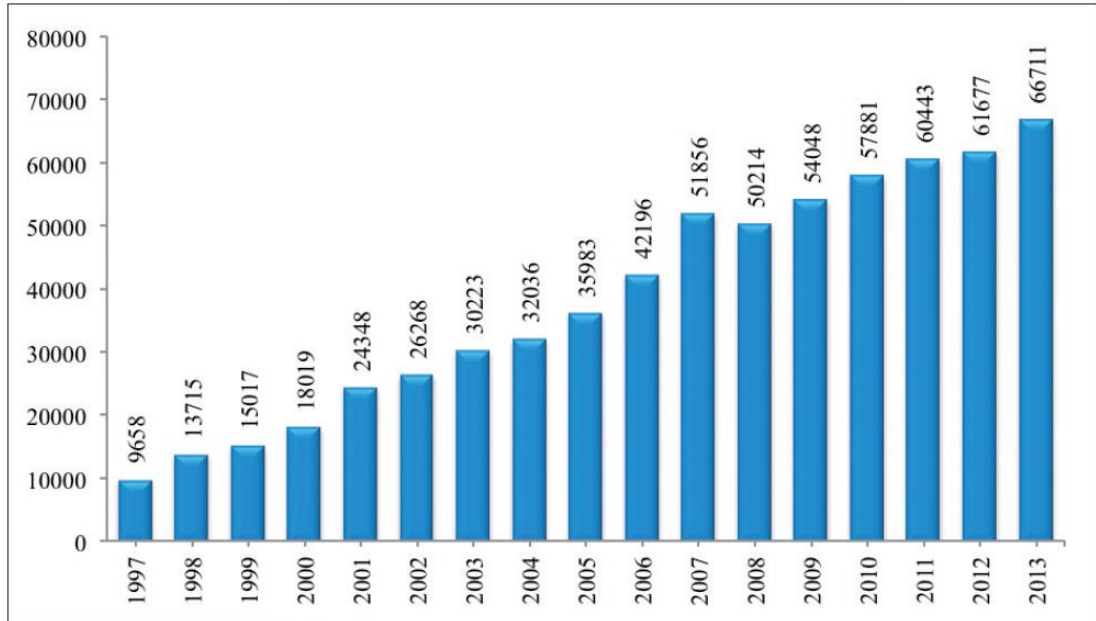


Son dönem böbrek yetersizliği durumu (evre 5) gündeme gelen hastalarda uygulanabilecek 3 temel tedavi yöntemi; hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve transplantasyondur. Bu üç tedavinin tamamı böbreği yerine koyma veya renal replasman tedavisi (RRT) olarak adlandırılır (Balakishiev 2015, Tanrıverdi ve ark. 2010). Diyaliz, işlevlerini yerine getiremeyen böbreklerde biriken metabolik atıklar ve toksik maddelerin kandan uzaklaştırılması ve sıvı-elektrolit dengesinin yeniden sağlanmasında yararlanılan konservatif bir tedavi yöntemidir (Gökdoğan, 2015: 35). Hemodiyaliz ve periton diyaliz şeklinde adlandırılan iki farklı uygulaması mevcuttur (Sezen, 2014: 126). Son dönem böbrek yetmezliği durumu oluşmuş genç ve orta yaş hastalarında (< 65 yaş) renal transplantasyon, ileri yaştaki hastalarda hastanın durumuna göre hemodiyaliz veya evde ayaktan periton diyalizi yapılmasına karar verilebilir (TEMD, 2015).

Tablo 2.7. RRT Türleri ve Uygulama Şekilleri
(Balakishiev, 2015)

Hemodiyaliz	Periton Diyalizi	Transplantasyon
- Merkezde HD/ Evde HD - Günlük HD/ Gece HD	- Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD) - Aralıklı (Intermitten) Periton Diyalizi - Aletli Periton Diyalizi	- Canlıdan BTx - Kadavradan BTx

2011 yılında yapılan bir çalışmada dünyada renal replasman tedavisi alması gerekli görülen bir milyondan fazla hastanın bulunduğu bildirilmektedir (Şengül ve ark., 2011). Ülkemizde de renal replasman tedavisi gören hasta sayısının hızla artarak 2013 yılı sonu itibariyle 66711 hastaya ulaştığı rapor edilmektedir. Son dönem böbrek yetmezliğinde uygulanan tedavi yöntemleri arasında % 79 ile en sık kullanılanı hemodiyaliz olup, bunu % 14 ile transplantasyon ve % 7 oranıyla periton diyalizi izlemektedir (Seyahi et al., 2015).



Şekil 2.4. Türkiye’de RRT Uygulanan Hasta Sayılarının Yıllara Göre Değişimi
(Seyahi et al., 2015)

Klinikte KBY’nin tedavisinde hemodiyaliz ve periton diyaliz seçeneklerinden hangisinin ne zaman tercih edilmesi gerektiğini belirleyen endikasyonlar konusunda bir anlaşma bulunmamaktadır. Dünyada HD ve PD’nin kullanım oranları ülkelere göre oldukça değişiklik göstermekle birlikte, 2011 yılı sonlarında HD’nin % 89 tercih

oranıyla en sık uygulanan diyaliz tedavisi olduğu ifade edilmektedir. Bu iki tedavi yönteminin tercihine etki eden faktörler Tablo 2.8’de verilmiştir (Nissenson and Fine, 2009: 430)

Tablo 2.8. HD ve PD Seçiminde Belirleyici Faktörler
(Nissenson and Fine, 2009: 430)

-
- Hasta Seçimi
 - Erken Müracaat
 - Doktor-Hemşire Etkisi
 - Reziduel Renal Fonksiyon
 - Komorbid Durumlar
 - Yaşam Süresi
 - Yaşam Kalitesi
 - Maliyet ve Diğer Tıbbi Olmayan Faktörler
-

Kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda diyaliz tedavisine başlama kararının verilmesi oldukça zordur. Kronik böbrek hasarı olan hastalarda tipik üremik belirtileri bulunmayabileceği gibi, başlangıçta sinsi olan üremiye ait semptom ve belirtiler de erkenden fark edilemeyebilir. Kronik böbrek yetmezliğinde diyalize başlama endikasyonları Tablo 2.9’da verilmiştir (Gökdoğan, 2015: 32-33):

Tablo 2.9. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Diyalize Başlama Endikasyonları
(Gökdoğan, 2015: 33)

Kesin Endikasyonlar	Rölatif Endikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">• Üremik perikardit• Üremik ensefalopati veya nöropati• Pulmoner ödem ve tıbbi tedaviye yanıt vermeyen hipervolemi• Kontrol altına alnamayan hipertansiyon• Üremik kanamalar• Sık bulantı, kusma ve halsizlik• Kreatinin düzeyi >12 mg/dl ve BUN>100 mg/dl• Akut psikoz• Malnütrisyon	<ul style="list-style-type: none">• Hafızada ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluklar• Erken periferik nöropati• Diüretiklere cevapsız periferik ödem• İnatçı kaşıntı• Serum kalsiyum ve fosfor düzeyinin iyi kontrol edilememesi• Eritropoietin tedavisine dirençli anemi

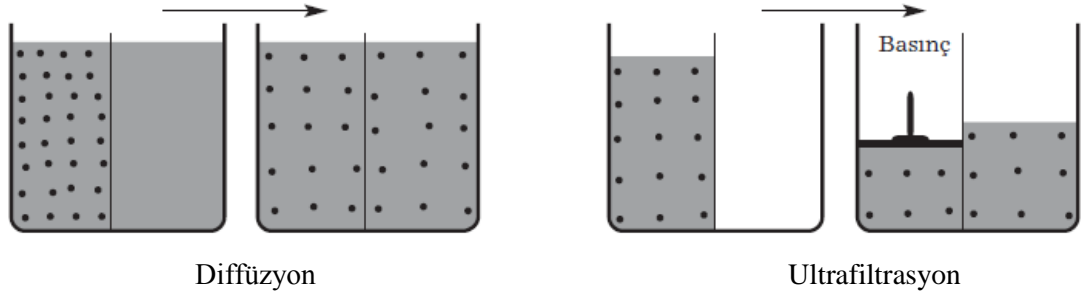
Diğer yandan, diyaliz yeterliliği için; yeterli solüt klirensi ve sıvı uzaklaştırılması, kan basıncı ve aneminin kontrol altına alınmış olması, asit-baz dengesinin temini ve yeterli beslenmenin gerektiği belirtilmektedir (Tarhan, 2009).

2.2.3.1. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz; hastadan alınan kanın üre, kreatinin, potasyum ve fosfor gibi zararlı metabolik artıklardan temizlenmek üzere yapay bir membrandan geçirilerek yeniden hastaya verilmesi işlemidir (Tarhan 2014:15, Yürügen ve ark. 2015:122). Bu amaçla tasarlanmış yarı geçirgen membran, hasta kanı ile diyaliz solüsyonu arasındaki sıvı ve elektrolitlerin yer değişimini sağlar ve böylece sıvı ve atık maddelerin kandan uzaklaştırılmasıyla sıvı fazlalığı, elektrolit ve asit-baz dengesizliği normale yaklaşır. Diyaliz tedavisinde söz konusu sıvı ve elektrolitlerin geçişi diffüzyon ve ultrafiltrasyon yoluyla sağlanır (Yürügen ve ark., 2015: 122).

i) *Diffüzyon*; Hasta kanı ile diyaliz sıvısı arasındaki konsantrasyon farkı, diyaliz sıvısının içindeki glukoz ve laktat ile az bir miktar diyaliz sıvısının kana, kandaki üremik solütler ve potasyumun ise diyaliz sıvısına geçmesine neden olur (Sezen, 2014: 127). Bu hareketlilik diffüzyon ile madde alışverişi şeklinde adlandırılır. Diffüzyonun hızını ve yönünü etkileyen faktörler konsantrasyon farkı, molekül ağırlığı ve membran direnci olarak ifade edilmektedir (Yürügen ve ark., 2015: 122-123).

ii) *Ultrafiltrasyon*: Molekül ağırlığı küçük olan su ile su molekülleri içinde çözülmüş halde bulunan partiküller, uygulanan hidrostatik ve osmotik basınç yardımıyla yarı geçirgen membrandan geçirilebilir. Bu şekildeki geçiş ultrafiltrasyon olarak adlandırılır (Yürügen ve ark., 2015: 123). Ultrafiltrasyon solütlerin değil, fazla sıvının uzaklaştırılmasını sağlamaktadır (Karakoç, 2007). Ultrafiltrasyon çoğu zaman diyalizattaki yüksek konsantrasyonlu glukozun varlığı ile ilişkilidir (Sezen, 2014: 127).



Şekil 2.5. Diffüzyon ve Ultrafiltrasyonun Şematik Gösterimi
(Karakoç, 2007)

2.2.3.1.1. Hemodiyalizde Vasküler Erişim Yolu

Başarılı bir hemodiyaliz tedavisi için kanı hızlı bir şekilde hemodiyaliz cihazına taşıyabilecek büyük damarlara ihtiyaç duyulmaktadır (Nissenson and Fine, 2009: 30). Hemodiyaliz işlemi sırasında hastadan yeterli miktarda ve sürede kanın arterden alınması ve diyalizörden geçirilip temizlendikten sonra yine hastaya geri verilmesi gerekir. Bu amaçla açılan ve geçici veya kalıcı olabilen damar yoluna vasküler erişim yolu adı verilir (Gökdoğan 2015:65, Yürügen ve ark. 2015:129).

Vasküler erişim için tercih edilen ideal damar yolunun özellikleri aşağıdaki gibi verilmektedir (Tarhan, 2014: 39):

- Diyaliz işlemi sırasında ihtiyaç duyulan miktarda kan akımını sağlamalı (400ml/dk),
- Kullanım ömrü uzun olmalı,
- Komplikasyon görülme sıklığı az olmalı,
- Ekonomik olmalı.

Yeterli kan akışı sağlamayan bir damar erişim yolu hem hasta, hem de çevresi için çok ağır problemlere neden olabilir. Son dönem böbrek hastalarının hastaneye yatırımlarını gerektiren en sık nedenin damar yolu erişiminde yaşanan sıkıntılar olduğu ifade edilmektedir (Nissenson and Fine, 2009: 30-31).

Hemodiyalizde yararlanılan damar giriş yolları; venöz (internal juguler ven, subklavian ven, femoral ven) ve arterio-venöz şeklinde ikiye ayrılmaktadır (Tarhan, 2014: 39-40). Söz konusu damar giriş yolları arasında internal juguler ven; konfor ve güvenlik açısından sunduğu denge, düşük pneumotoraks ve santral ven stenozu

nedenleriyle ilk tercih olarak kabul edilir (Nissenson and Fine, 2009: 28-29). Bu kalıcı vasküler erişim yolunun kullanıma hazır hale gelebilmesi için damar erişim yolu açıldıktan sonra 1-4 ay kadar beklenmesi gerekli görülmektedir (Yürügen ve ark., 2015: 129).

Vasküler erişim yolunda oluşması muhtemel komplikasyonlar üç ana başlıkta incelenebilir. Bunlar; katater komplikasyonları, A-V fistül komplikasyonları ve greft komplikasyonlarıdır (Sezen, 2014: 237-257).

2.2.3.1.2. Hemodiyaliz Komplikasyonları

Hemodiyaliz tedavisinde hayatı tehdit edebilen akut veya kronik komplikasyonlar söz konusu olabilir. Bunların başlıcaları şunlardır (Yürügen ve ark., 2015: 130-132):

i) Hemodiyaliz Akut Komplikasyonları:

Diyaliz Disequilibrium Sendrom: Kanda yükselmiş ürenin aniden çekilmesi ile meydana gelen nörolojik bir sendromdur. Söz konusu sendromun görülme sıklığı son yıllarda azalmıştır.

Hipotansiyon: Diyaliz işlemi sırasında ani sıvı ve sodyum çekilmesi sonucu veya kanamaya bağlı olarak gelişir.

Hava Embolisi: Sisteme hava kaçması ile gelişen ve nadir görülen bir komplikasyondur.

Kanama: Diyaliz işleminde uygulanan sistemik heparinizasyona bağlı olarak gelişir.

Adale Krampları: Hiponatremi hiperozmolarite ve hipokalsemi nedeniyle oluşur.

ii) Hemodiyalizin Kronik Komplikasyonları:

Perikardit, Hipertansiyon, Kalp Yetmezliği: Yetersiz hemodiyalize bağlı olarak üre ve sıvının yeterince atılamaması sonucunda bu komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Anemi: Hemodiyaliz işlemi sırasında yaşanan kan kaybı nedeniyle komplikasyon gelişebilmektedir.

Hepatit: Hepatitin hemodiyaliz üniteleri yoluyla bulaşma ve yayılmasını önlemek önemli bir sorun olarak kabul edilir. Cihazda, bağlantılarda ve kullanılan malzemelerde hijyene dikkat etmenin yanında hepatitli hastalar için ayrı makineler kullanılması da gerekmektedir.

2.2.3.2. Periton Diyaliz

Periton diyaliz (PD), diyalizat sıvısının bir kateter aracılığıyla peritoneal kaviteye gönderildiği, periyodik olarak direne edildiği ve yerine taze solüsyonun verildiği bir tedavi şeklidir (Gökdoğan, 2015: 127).

Periton membranı, paryetal ve visseral membran olarak adlandırılan iki tabakadan oluşmaktadır. Peritonun içinde kan ve lenfatik damarlar bulunur (Gökdoğan, 2015: 128). Periton zarı histolojik olarak tek katlı epitel hücre tabakasından meydana gelir. Zarın toplam genişliği, vücut yüzey alanı kadar (1-2 m²) olabilir (Yürügen ve ark., 2015: 110).

Hemodiyalizde genellikle selüloz yapısında yapay bir zar (koil) kullanılmasına karşın, periton diyalizinde yarı geçirgen membran olarak hastanın periton zarı kullanılmaktadır. 1978 yılında tedavi sonuçları ilk kez yayınlanan sürekli ayaktan periton diyaliz (SAPD) için aynı tarihten itibaren yumuşak ve esnek plastik torbaların kullanılmaya başlanması periton diyalizinin evde de uygulanabileceği görüşünü kuvvetlendirmiştir. Tüm bu yeniliklerin bir sonucu olarak PD kullanımını artmıştır. Morbiditede görülen azalma ve tedavinin olumlu sonuçları sayesinde son dönem böbrek hastalıklarının (SDBH) tedavisinde PD alternatif bir tedavi haline gelmiştir (Yürügen ve ark., 2015: 108-109).

2.2.3.3. HD ve PD Yöntemlerinin Avantaj ve Dezavantajları

HD ve PD'nin her birinin diğerine göre bazı avantaj ve dezavantajları vardır. Bu avantaj ve dezavantajlar maddeler halinde Tablo 2.10'da ve Tablo 2.11'de verilmiştir (Özener, 2011):

Tablo 2.10. Diyaliz Yöntemlerinin Avantajları
(Özener, 2011):

Hemodiyalizin Avantajları	Periton Diyalizin Avantajları
<ul style="list-style-type: none">• Hastanın tedavisi ile haftada 3 kez 4-5 saat ilgilenmesi• Şişmanlığın daha az sorun olması• Malnütrisyonun daha az olması• Hastaneye yatma gereksiniminin daha az olması	<ul style="list-style-type: none">• Av fistül gereksiniminin olmaması• Kardiovasküler ve biyokimyasal parametrelerin daha stabil olması• Epo gereksiniminin azalması• Çocuk ve yaşlı hastalarda uygulama kolaylığı• Daha aktif ve özgür yaşam olanağı, çalışma ve okula devam etme olanaklarının artması• Diyet kısıtlamalarının daha az oluşu• Makine, elektrik su ve teknik ekip gereksiniminin minimum olması• Heparin gereksiniminin olmaması• Rezidüel renal fonksiyonun daha iyi korunması• Viral hepatit riskinin azalması

Tablo 2.11. Diyaliz Yöntemlerinin Dezavantajları
(Özener, 2011):

Hemodiyalizin Dezavantajları	Periton Diyalizin Dezavantajları
<ul style="list-style-type: none">• Özgürlüğün kısıtlanması• Merkeze taşıma sorunu• Diyaliz sırasında gelişen komplikasyonlar• AV fistüle ait problemler• Hepatit riski• Malnütrisyon	<ul style="list-style-type: none">• Enfeksiyon (peritonit, çıkış yeri, tünel enfeksiyonu)• Obezite• Hiperlipemi• Periton permeabilitesinde azalma• Ultrafiltrasyon yetersizliği• Malnütrisyon

2.2.3.4. Renal Transplantasyon

Kronik böbrek yetmezliğinde en başta gelen tedavi yöntemleri diyaliz ve transplantasyondur (Özçürümez ve ark., 2003). Ancak SDBY hastalarında etkili iki tedavi seçeneği olan HD ve PD yöntemleri böbreklerin tüm doğal işlevlerini yerine getirmede yetersiz kaldığından, böbrek nakli (BN) SDBY hastalarının asıl tedavi seçeneğini oluşturur. Ayrıca BN, diğer tedavi seçenekleri ile kıyaslandığında hem daha ucuz, hem de hasta mortalite ve morbiditesi yönüyle daha düşüktür (Türkmen, K. ve ark., 2013). Özçürümez ve ark. (2003); araştırmacıların çoğunluğunun BN'yi diyaliz tedavilerine kıyasla ruhsal açıdan daha avantajlı olduğunu ve hastaların yaşam kalitesini arttırdığını kabul ettiklerini ifade etmişlerdir. Transplantasyon işlemi böbrek yetmezliğini tamamen iyileştirmemesine karşılık hastaların normale yakın bir yaşam sürdürmelerine yardımcı olmaktadır (Yürügen ve ark., 2015: 133). Bu yönüyle BN'nin, tartışmasız en iyi renal replasman tedavisi olarak kabul edildiği rahatlıkla söylenebilir (Türkmen, K. ve ark., 2013).

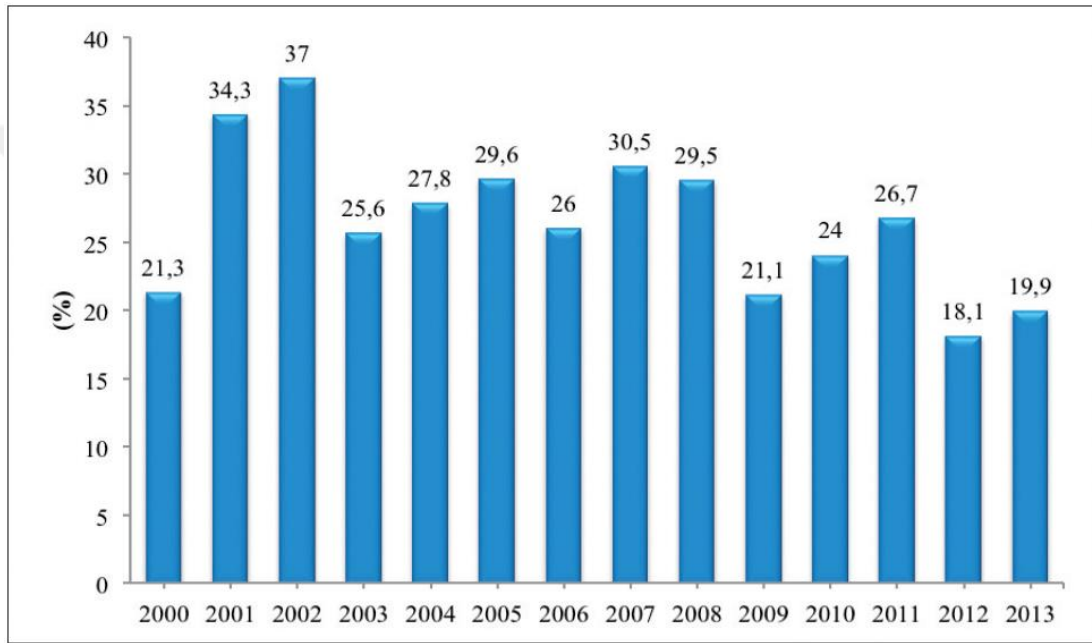
Yukarıda belirtilen teşvik edici unsurlara rağmen hastalarda böbrek nakline mutlak engel olan bazı durumlar söz konusudur. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir (Sezen, 2014: 374):

- Pozitif cross-match testi
- Aktif ciddi enfeksiyon varlığı
- Gebelik
- Kanser tedavisi almakta olan hastalar
- Böbrek nakli sonrası uygulanacak tedaviye uyumsuzluk gösterecek hastalar
- Kontrol edilemeyen kalp, akciğer veya karaciğer hastalığı gibi hastanın genel durumunu bozan klinik tablolar

Yapılan çalışmalarda organ talebi ile organ temini arasında ciddi bir dengesizliğin bulunduğu da ifade edilmektedir. Bunun başlıca nedenleri arasında hükümetin organ bağışına ilişkin politikalarının ve transplantasyon faaliyetleri için ayrılan bütçenin yetersiz olması gösterilebilir. Diğer önemli bir neden de organ bağışlarının yetersizliğidir. Güney Amerika ile Avrupa'nın çeşitli ülkelerini kapsayan bir araştırmada, milyon nüfus başına düşen renal transplantasyon sayısı ile yıllık kişi

başına düşen gelir arasında belirgin bir ilişkinin olduğu ortaya konulmuştur (Genç, 2009).

Ülkemiz Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2013 yılında 2944 hastaya böbrek naklinin yapılmış olduğu, yıllara göre yapılan böbrek nakli sayılarının da giderek artış gösterdiği görülmektedir. Ancak canlı vericiler dışında önemli bir kaynak olan kadavra verici oranının özellikle son yıllarda nispeten düşük oranlarda seyretmesi (Şekil 2.6), istenmeyen bir durum olarak dikkati çekmektedir (Seyahi et al., 2015).



Şekil 2.6. Türkiye’de Yapılan Böbrek Nakillerinde Kadaverik Nakil Oranı (Seyahi et al., 2015)

2.3. MAMMALIAN STERILE 20-LIKE KINASE 1

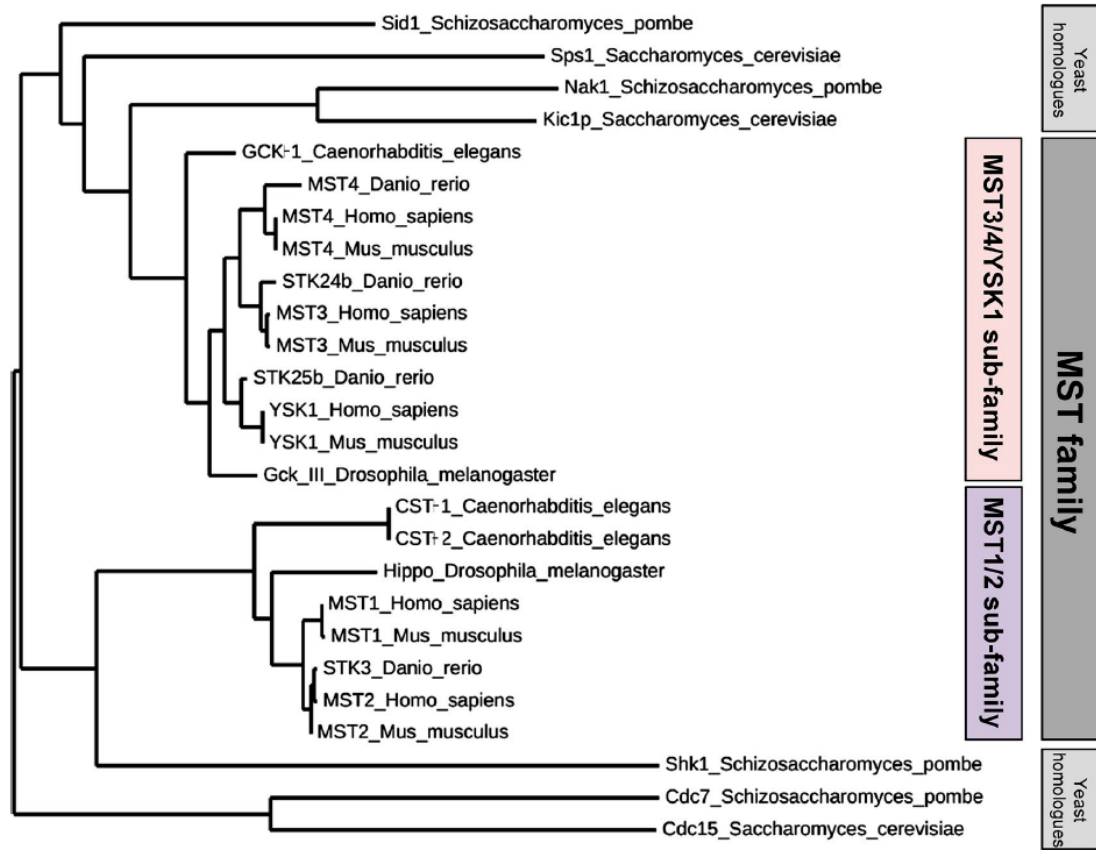
2.3.1. MST1 Tanım

MST1; plasminogen-related growth factors (plazminojen bağımlı büyüme faktörleri) ailesine ait 80-95 kD’luk bir proteindir. İlk olarak makrofajlar üzerinde kemotaktik etkisi keşfedildiğinden bu şekilde isimlendirilmiştir (Rampino, Teresa et al., 2002). Kaynaklarda macrophage-stimulating protein (MSP), serine/threonine

kinase 4 (STK4), macrophage stimulating 1 ve mammalian sterile 20-like kinase 1 (MST1) gibi birbirinden farklı isimlerle adlandırılmaktadır. (Qin et al., 2013)

MST1'in üyesi bulunduğu MST kinaz grubu genel olarak hücre çoğalması, organ boyutunun belirlenmesi, hücre göçü ve hücre kutuplaşmasını etkileyen anahtar sinyal molekülleri olarak bilinirler (Thompson ve Sahai, 2015).

MST kinaz ailesi memelilerde birbiri ile ilişkili beş proteinden oluşur. Bu proteinler MST1 (STK4 veya MSP olarak da isimlendirilir), MST2 (STK3 olarak da isimlendirilir), MST3 (STK24 olarak da isimlendirilir), MST4 ve YSK1 (STK25 veya SOK1 olarak da isimlendirilir) şeklinde adlandırılmaktadır. MST kinaz ailesi fonksiyonel açıdan iki alt gruba ayrılır. Birinci grup MST1/MST2, ikinci grup ise MST3/MST4/YSK1'den oluşmaktadır.(Thompson ve Sahai, 2015).



Şekil 2.7. MST Kinaz Ailesi
(Thompson ve Sahai, 2015)

MST1, pro-protein olarak sentezlenir. Pıhtılaşma faktörlerine yapıcı benzeyen makrofaj proteazların etkisiyle aktif hale getirilir (Rampino, Teresa et al., 2002).

2.3.2. MST1 Reseptörü

MST1, hücre membran üzerinde bulunan RON (receptor originated from nantes) protoonkogeni tarafından kodlanan, human growth faktör reseptör ailesine ait reseptörü üzerinden etki gösterir. Bu reseptör tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. RON ekspresyonu, peritoneal makroflar, gronüositler, keratinositler, osteoklastlar, epitel doku, hepatik, gastrik, meme karsinom hücre hatlarında daha önce gösterilmiştir (Rampino, Teresa et al., 2002).

2.3.3. MST1 Aktivitesinin Regülasyonu

Birçok apoptotik ve stres uyaranları MST1 aktivasyonuna yol açar. Yapılan çalışmalarda hidrojen peroksit, TNF- α retinoik asit ultraviyole radyasyon ve çeşitli antikanser kemoteropatiklerinin MST1 ve MST2'yi aktive ettiği gösterilmiştir (Rampino, Teresa et al., 2002).

2.3.4. MST1 Sentezi

Başlangıçta dolaşımdaki MST1'in ana kaynağının karaciğer hücreleri olduğu düşünülmüştür. Ancak son dönemde böbrek dokusundan yapılan total RNA izolasyonlarında MST1'in varlığı gösterilmiş, böylece böbreğin de MST1 sentezleyebildiği anlaşılmıştır. Ancak MST1'in böbrekte hangi hücre tarafından sentezlendiği bu çalışmada ortaya konulmamıştır (Rampino, Teresa et al., 2002).

Fare böbrek tübüler epitelyal hücrelerinde RON'un ekspresyonu gösterilmiş, daha sonraki çalışmalarda human böbrek hücre kültüründe (mezengial ve tübüler hücreler) RON ve MST1'in varlığı araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda tübüler hücrelerde MST1'in üretildiği ve RON'un eksprese edildiği, mezengial hücrelerde ise sadece RON ekspresyonunun olduğu bildirilmiştir (Rampino, Teresa et al., 2002).

2.3.5. MST1 Enflamasyon

MST1 makrofajların morfolojisini değiştirmekte ve bu makrofajlarda indüklenebilir nitrit oksit (İNOS) sentezini inhibe etmektedir. Sirkülasyonadaki pro-MST1'ler pıhtılaşma şelalesindeki veya makrofaj membrandaki proteazlarla aktiflenir. Yapılan alışmalarda MST1'in yara iyileşmesinde rol aldığı, hücre bölünmesi ve migrasyonunda çeşitli sinyal yolaklarını harekete geçirerek onkojenik potansiyel taşıdığı gösterilmiştir (Rampino, Teresa et al., 2002).

2.3.6. MST1 ve Böbrek İlişkisi

Önceleri sadece karaciğer dokusunun MST1 sentezleyip salgıladığı düşünülürken daha sonraki analizlerde böbrek dokusundan da MST1 sentezlendiği tespit edilmiştir. Renal tübül hücreleri hepatositler gibi epitelyal kökenlidir ve bu hücrelerden MST1 sentezlendiği görülmüştür. Tüm bu çalışmalar immün histokimyasal deneylerle teyit edilmiştir. Tübüllerdeki MST1 ekspresyonunun uniform şekilde tüm tübüler segmentlerde olduğu, glomerul yada renal damarlarda ise, MST1 boyanması olmadığı immün histokimyasal deneylerle saptanmıştır. Ayrıca Tübüler hücrelerde MST1 reseptörü olan RON'un da bulunduğu tespit edilmiştir. MST1'in tübüler hücre büyümesini uyardığı bilinmekte, renal tübüler hücrelerdeki reseptörün otokrin etkinin oluşumunda rol aldığı düşünölmektedir. Mezengial hücrelerde ise MST1/RON'un hücre büyümesi, migrasyonu, ekstraselöler matrikse invazyonu, IL6 sentezinde görevli olduğu bulunmuş, bu moleköler yolağın ortaya çıkışı renal patofizyolojiye yeni bir perspektif kazandırmıştır. Böbrek greft rejeksiyonu gibi tübülointerstisyel dokunun enflamatuar durumlarında böbrekten salınan MST1 önce lokal etki ile makrofajları uyarmakta, daha sonra dolaşımdaki monositleri aktive ederek inflamatuvar cevabı artırmaktadır. Mezengioproliferatif ve membranoproliferatif glomerulo nefritlerde mezengial hücrelerdeki RON'un aktivasyonu büyük önem taşımaktadır. Glomeruler enflamasyonda pıhtılaşma ürünlerinin glomerülerde depolanmasının glomerüler enflamasyonla sonuçlandığı belirtilmiştir (Rampino, Teresa et al., 2002).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, fare embriyosunda MST1 ve MST2'nin knockouts yapılması embriyonun ölümü ile sonuçlanmıştır. Postnatal karaciğer dokusunda MST1 ve MST2'nin knockouts yapılması ise karaciğerde büyüme tümör formasyon oluşumu ile sonuçlanmıştır. Benzer sonuçlar intestinal dokuda da görülmüştür. MST1, T hücrelerinin lenf noduna göçü ve yerleşmesi ile ilişkilidir. Yeni yapılan moleküler çalışmada MST kinazların birçok yolakla regüle edildiği gösterilmiştir. MST1/2 aktivitesinin regülasyonunda hücre ve doku mimarisi önem taşır. Homeostatik şartlarda MST1 ve MST2 aktif halde olup hücre profilyasyonu inhibe edilir. Dokudaki yapısal veya mekanik değişiklikler MST1 aktivitesini değiştirmektedir. Metabolizmanın kontrolünde yer alan hormonların da MST1 ve MST2'nin sinyal regülasyonunda rol aldığı ileri sürülmüştür. Yukarıdaki açıklamaların tümü MST1'in kanser gelişiminde önemli rol oynayacağını göstermektedir. Yine fare deneylerinde MST1 kaybının otoimmün hastalıklara duyarlılığı arttırdığı da bildirilmiştir. Benzer şekilde Crohn ve ülseratif kolit hastalarında MST1 geninde polimorfizm tespit edilmiştir (Thompson ve Sahai, 2015).

MST1'in glomerüle nefritlerdeki patogenezi araştırmaya yönelik bir çalışmada ratlarda deneysel olarak glomerülonefrit tablosu oluşturulmuştur. Ratlarda glomerülonefrit tablosu gelişirken idrar ve plazma MST1 düzeyinin arttığı, proteinüri geliştiği ve plazma kreatinin düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Çalışma grubundaki ratlara anti-MST1 IgG verilince tüm bu patolojilerin gerilediği gözlenmiştir. Bu çalışma sonucunda yazarlar enflamasyonlu böbreğin MST1 kaynağı olduğunu ve bu MST1'in glomerülleri geçerek lökosit birikimine neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yine söz konusu çalışmada kronik böbrek hastalıklarındaki mezengial hücre aktivasyonu/profilasyonunun glomerüler kapillerde kapanma ve fibrozise kadar ilerlemesinde MST1'in etkin olduğu belirtilmiş, anti-MST1 antikollarının terapötik etki gösterebileceği ifade edilmiştir (Rampino, T. et al., 2007).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma için Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alınmıştır (Tarih ve sayı: 13.01.2016/5). Çalışma için finansal destek Turgut Özal Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü tarafından sağlanmıştır (Proje numarası 1008-10-2015).

3.1. HASTA VE KONTROL GRUBU SEÇİMİ

Çalışmaya KBY'ye sahip ve hemodiyaliz tedavisi gören hastalar dahil edilmiştir. Hasta grubu 32-87 yaş aralığında, 25'i kadın, 27'si erkek toplam 52 hastadan oluşmaktadır. Hastalardan diyabete bağlı kronik böbrek yetmezliği tanısı konularının sayısı 25, non-diyabetik kronik böbrek yetmezliğine sahip olanların sayısı ise 27'dir. Hasta gruplarının belirlenmesinde hemodiyaliz hastaları arasında diyabet ve non-diyabet durumları için kesin tanı konulmuş bireylerin seçilmesine dikkat edilmiştir.

Kontrol grubu, hasta grubunun yaş ortalaması da dikkate alınarak benzer yaş ortalamasına sahip, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, GFR düzeyi 80 ml/dk/1.73 m²den yüksek, 11'i kadın, 25'i erkek toplam 36 sağlıklı bireyden oluşturulmuştur.

3.2. LABORATUVAR ÇALIŞMALARI

DM KBY ve non-DM KBY hasta gruplarından, 8-10 saat açlıktan sonra, sabah saat 08:00-10:00 saatleri arasında, 10-15 dk dinlenme sonrası ve hemodiyaliz işlemleri başlamadan önce, ön koldan venöz kanları alınmıştır. Söz konusu kan örnekleri biyokimya ve hormon testleri ile ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) çalışmaları için jelli düz kırmızı kapaklı vakumlu tüplere, hemogram testi için etilendiamintetraasetikasit (EDTA) içeren mor kapaklı tüplere alınmıştır.

Biyokimya, hemogram ve hormon testleri aşağıda başlıklar halinde belirtilen usul ve esaslar dâhilinde, kan örnekleri elde edilir edilmez bekletilmeden, Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi laboratuvarlarında bulunan cihazlar kullanılarak çalışılmıştır. MST1 testi için ise elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplere ayrılarak analiz yapılana kadar -80 °C’de saklanmıştır.

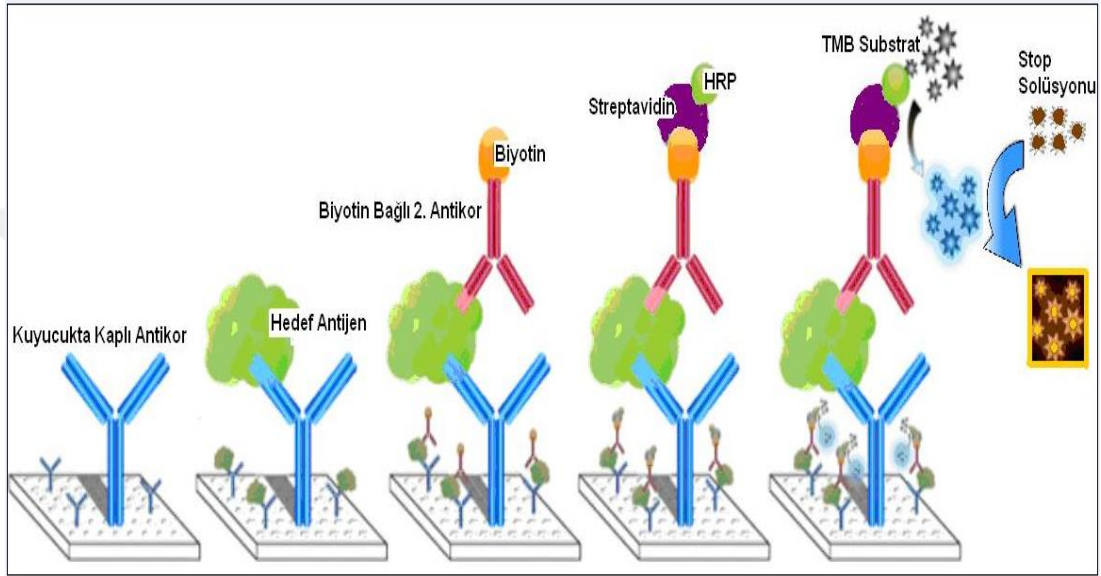
Biyokimyasal Testler: Jelli düz tüpe alınan kan örnekleri laboratuvara geldikten sonra 20 dk pıhtılaşması için beklendi. Kan örnekleri 4000 RPM’de (dakikadaki devir sayısı) 10 dk santrifüj edilip, serum örnekleri Roche Cobas 6000 serisi-c501 (Roche Diagnostics, Tokyo, Japan) cihazında çalışıldı. Üre, kreatinin, potasyum, sodyum, demir, demir bağlama kapasitesi (DBK), ürik asit (ÜA), trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL gibi rutin biyokimya testleri spektrofotometrik yöntemle hazır ticari kitler kullanılarak çalışıldı.

Hormon: Jelli düz tüpe alınan kan örnekleri laboratuvara geldikten sonra 20 dk. pıhtılaşması için beklenmiştir. Kan örnekleri 4 000 RPM’de (dakikadaki devir sayısı) 10 dk santrifüj edilip, serum örnekleri Roche Cobas 6000 serisi-e601 (Roche Diagnostics, Tokyo, Japan) cihazında çalışılmıştır. Rutin hormon testlerinden insülin ve ferritin, Electrochemiluminescence immunoassay yöntemiyle çalışılmıştır.

Hemogram: EDTA’lı tam kan örneğinden, optik saçılma (optic scattering) yöntemiyle, Beckman Coulter LH-780 (Beckman Coulter Inc. CA 92835 USA) cihazında çalışılmıştır. Değerlendirilen parametreler arasında; hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), platelet (PLT) ve ortalama platelet hacmi (MPV) yer almaktadır. Elde edilen sonuçlardan nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranı hesaplanmıştır.

ELISA: Hasta ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinin MST1 düzeyleri hastalarda ve kontrol grubunda Boster Immunoleader Human MSP/MST1 ELISA Kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Bu yöntemde; her test için spesifik antikor kaplı mikro-kuyucuklar kullanılmış olup, her adım sonrası reaksiyona girmeyen maddeleri temizlemek için yıkama yapılmıştır. İlk aşamada hedef antijeni aradığımız serumlar eklenmiş ve antikor-antijen bağlanması sağlanmıştır. Daha sonra antijene spesifik biyotinlenmiş ikinci antikor eklenmiştir. Biyotine yüksek afiniteli streptavidin-horseradish peroxidase (HRP) enzimi eklenmiş ve ikinci antikora bağlanmıştır. Peroksidaz enzimi ile reaksiyona girecek substrat olan tetrametilbenzidin

(TMB) eklenmiş ve reaksiyon sonrası antijen miktarıyla orantılı mavi renk değişimi gözlenmiştir. Bunun ardından stop solüsyonu reaksiyonun durdurulması için eklenmiş ve oluşmuş olan mavi rengin sarı renge dönüşümü gözlenmiştir. Mikrokuyucuklar ELISA okuyucu cihazına (BioTek, ELX808) yüklenerek okutulmuştur. Her testin standart eğrileri çizilmiş ve absorbans değerleri bu eğrilere göre elde edilmiştir. Kullanılan ELISA yönteminin aşamaları Şekil 3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. ELISA Çalışma Prensibi
(Çiftci, 2015)

3.3. ELISA YÖNTEMİYLE MST1 ÖLÇÜMÜ

Ölçüm için kullanılan ticari kitin prospektüs bilgileri Tablo 3.1’de verilmiştir:

Tablo 3.1. Ticari Kit Prospektüs Bilgileri

Adı	Human MSP/MST1 ELISA Kit
Katalog No	EK0814
Lot No	4651228303
Range	156 pg/ml – 10 000 pg/ml
Sensitivity	<10 pg/ml

Çalışma sırasında kullanılan kit içeriğindeki reaktifler şunlardır:

- Bir adet insan MST1 antikoru ile kaplı 96 kuyucuk içeren mikroplate
- Lyophilized recombinant insan MST1 standardı (10ng)
- Biyotin bağlı anti-MST1 antikoru (130 µl)
- Avidin-Biotin-Peroksidaz kompleks (ABC) (130 µg)
- Örnek Seyreltici Tampon (30 ml) (MIX seyreltici konsantresi (30 ml))
- Antikor Seyreltici Tampon (12 ml)
- ABC seyreltici Tampon (12ml)
- Tetrametilbenzidin (TMB) içeren renklendirici ajan (10 ml)
- Stop solüsyonu (10 ml)

Tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve serum örnekleri kit prospektüsüne göre hazırlandı. Tüm aşamaları oda sıcaklığında gerçekleştirilen testin uygulama aşamaları aşağıda belirtilmiştir:

Numunelerin pipetleneceği kuyucuklara 100 µl, kit prospektüsüne göre dilüsyon yapılmış serum örnekleri, standartlar için ayrılan kuyucuklara ise seri dilüsyonla hazırlanmış standart solüsyonlarından 100 µl eklendi. Blank için ayrılan kuyucuğa 100 µl örnek seyreltici tampon eklendi. Hazırlanan plate'nin üzeri kapatılarak 37 °C ve 400 RPM hızındaki VWR marka shaker'da 90 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra plate içeriği aspire edildi ve prosedüre uygun hazırlanmış 100 µl biyotin bağlı anti-MST1 antikoru eklendikten sonra yukarıda belirtilen koşullarda 60 dakika daha inkübe edildi. Daha sonra Thermo Well wash Versa marka, ELISA yıkayıcıda her kuyucuya 400 µl phosphate-buffered saline (PBS) verecek şekilde ayarlanmış protokolle 3 kez yıkandı. Bunun ardından kit prosedürüne göre hazırlanmış ABC solüsyonundan 100 µl her kuyucuğa eklendi. Yine yukarıdaki koşullarda 30 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası 5 kez PBS ile ELISA yıkayıcıda yıkandı. 90 µl TMB renklendirici ajan eklenerek, plate 37 °C'de ve karanlık

alanda 20 dakika tekrar inkübasyona tabi tutuldu. Standart kuyucuklarındaki mavi renklenme baz alınarak 20 dakika sonunda her kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklendi. Stop solüsyonu sonrasında kuyucuklardaki mavi rengin sarıya dönüşümü tamamlandığında, BioTek ELX808 marka ELISA reader'ında 450 nm absorbans okuması yapıldı. Serum MST1 konsantrasyon değerleri GEN 5 programı aracılığıyla hesaplandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmanın analizleri SPSS 21.0 istatistik paket programı ile yapılmıştır. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma (SD) değerleri ile verildi, kategorik veriler ise sayı ve yüzdeler olarak sunuldu. Sayısal verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı histogram ve Kolmogrov-Smirnov testi yardımıyla kontrol edilerek gruplar arası ortalama ölçümlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. İki grup için gruplar arası ortalama ölçümlerin karşılaştırılmasında önce Kruskal Wallis varyans analizi yapıldı, ikili grup karşılaştırmaları ise Bonferroni düzeltmesi de dikkate alınarak Mann Whitney U testi ile yapıldı. Ölçümler arasındaki korelasyonlar Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BİLGİLER

DM'ye bağı KBY hastaları ile Non-DM KBY hastalarından meydana gelen KBY hasta grubu 25'i kadın (% 48), 27'si erkek (% 52) toplam 52 hastadan oluştu. Kontrol grubu ise 11 kadın (% 31), 25 erkek (% 69) toplam 36 olgudan oluştu.

Grupların cinsiyetlerine göre dağılımları Tablo 4.1 'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Cinsiyet Değişkenine Göre Grupların Dağılımları

GRUPLAR			CİNSİYET		TOPLAM
			Erkek	Kadın	
Gruplar	DM'ye bağı KBY Hastaları	Sayı	13	12	25
		Yüzde	52,0%	48,0%	100,0%
	Non-DM KBY Hastaları	Sayı	14	13	27
		Yüzde	51,9%	48,1%	100,0%
	Kontrol Grubu	Sayı	25	11	36
		Yüzde	69,4%	30,6%	100,0%
TOPLAM		Sayı	52	36	88
		Yüzde	59,1%	40,9%	100,0%

KBY hasta grubunun yaş ortalaması $63,71 \pm 11,18$ yıl, kontrol grubunun $64,6 \pm 10,6$ yıl olarak belirlendi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Kontrol ve hasta gruplarının ortalama ve standart sapma değerlerine ilişkin tüm değişkenlere ait bilgiler Tablo 4.2'de görülmektedir:

Tablo 4.2. Demografik Bilgiler (Ortalama ve Standart Sapma Değerleri)

Değişken Tanımı	Kontrol Grubu Ort. ± SD*	Tüm KBY Hastaları Ort. ± SD*	DM KBY Ort. ± SD*	Non-DM KBY Ort. ± SD*
Yaş	64,9 ± 8,3	63,7 ± 11,2	66,2 ± 6,4	61,4 ± 14,0
WBC (x10 ⁹ /l)	6,8 ± 1,6	7,3 ± 2,3	7,7 ± 2,7	6,9 ± 2,0
HGB (g/dl)	14,5 ± 1,1	10,8 ± 1,7	10,9 ± 1,9	10,6 ± 1,5
HCT (%)	55,7 ± 70,6	33,3 ± 5,0	33,7 ± 5,7	32,9 ± 4,4
PLT (x10 ³ /µl)	235,0 ± 64,2	191,0 ± 55,2	197,8 ± 53,6	184,7 ± 57,0
MPV (fl)	8,7 ± 0,9	9,5 ± 5,5	9,0 ± 1,4	10,0 ± 7,6
AKŞ (mg/dl)	90,5 ± 19,6	130,6 ± 77,0	170,0 ± 94,3	94,1 ± 23,5
Üre (mg/dl)	31,7 ± 9,1	133,2 ± 35,6	126,7 ± 31,3	139,3 ± 38,8
Kreatinin (mg/dl)	0,8 ± 0,1	7,4 ± 3,1	5,6 ± 1,8	9,0 ± 3,2
GFR (ml/dk/1,73 m ²)	90,0 ± 8,8	9,3 ± 6,1	11,8 ± 6,5	6,9 ± 4,7
Sodyum (mmo/l)	140,1 ± 2,8	140,1 ± 2,9	140,0 ± 3,0	140,2 ± 2,9
Potasyum(mmo/l)	4,2 ± 0,3	5,6 ± 0,9	5,6 ± 1,0	5,5 ± 0,8
TKolesterol (mg/dl)	206,7 ± 47,5	156,1 ± 46,8	149,0 ± 48,4	162,8 ± 45,1
Ürik Asit(mg/dl)	5,0 ± 1,0	6,3 ± 1,3	6,0 ± 1,1	6,6 ± 1,4
Trigliserit (mg/dl)	160,1 ± 74,0	160,0 ± 94,4	163,0 ± 94,4	157,1 ± 96,1
HDL (mg/dl)	52,3 ± 18,7	38,4 ± 13,6	35,6 ± 10,1	41,1 ± 15,9
MPV (fl)	96,0 ± 43,6	60,3 ± 19,7	60,3 ± 19,9	60,3 ± 19,9
DBK (µl/dl)	230,5 ± 71,6	138,6 ± 40,1	144,2 ± 44,1	133,4 ± 36,0
Ferritin(mg/dl)	108,9 ± 85,2	691,9 ± 390,1	661,3 ± 433,6	720,2 ± 351,0
İnsülin (mIU/ml)	16,1 ± 17,3	13,7 ± 10,1	13,6 ± 10,7	13,7 ± 9,7
Homa Index	3,0 ± 3,3	5,0 ± 6,3	6,7 ± 8,1	3,4 ± 3,4
MST1 (pg/ml)	590,8 ± 235,9	7 679,6 ± 4 670,4	7 617,9 ± 4 807,7	7 736,7 ± 4 630,6

*SD: Standart Sapma

4.2. MST1 TEST SONUÇLARI GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMALAR

MST1 düzeyleri kontrol ve hasta gruplarının ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırma sonuçları Tablo 4.3'de verildi:

Tablo 4.3. MST1 Kontrol ve Hasta Gruplarının İkili Karşılaştırması

TEST	Kontrol Grubu ile DM KBY Karşılaştırması (p)	Kontrol Grubu ile Non-DM KBY Karşılaştırması (p)	DM ile Non-DM KBY Karşılaştırması (p)
MST1 (pg/ml)	***0,000	***0,000	0,694

*p<0,05 düzeyinde önemli
**p<0,01 düzeyinde önemli
***p<0,001 düzeyinde önemli

Tablo 4.3’de verilen test sonuçları incelendiğinde; MST1 düzeyi için hem DM ve hem de Non-DM KBY hasta gruplarının ortalamalarının kontrol grubu ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu (p<0,05), ancak DM ve Non-DM KBY hasta gruplarının MST1 düzeyleri ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadığı görüldü (p>0,05).

MST1 düzeylerinin kontrol grubu ile KBY hastaları ortalamaları arasındaki farklılıkların anlamlılık tespitine ilişkin gruplar arasındaki karşılaştırmalar Tablo 4.4’de verilmiştir.

Tablo 4.4. MST1 Kontrol ve Tüm KBY Hasta Grubu Ortalamalarının Karşılaştırılması

TEST	Gruplar	Hasta Sayısı	Ort. ± SD*	p
MST1 (pg/ml)	Kontrol	36	590,79 ± 234,92	***0,000
	Hasta	52	7 679,60 ± 4 670,37	

*SD: Standart Sapma
***p<0,001 düzeyinde önemli

Tablo 4.4’de gösterildiği gibi; MST1 düzeyinin kontrol grubu ile tüm KBY hasta grup ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p<0,05).

4.3. BİYOKİMYA TEST SONUÇLARI GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMALAR

DM ve Non-DM hastalar ile kontrol gruplarına yönelik AKŞ, üre, kreatinin, potasyum, sodyum, ürik asit, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, demir ve DBK düzeyleri çalışıldı. Kontrol grubu ile DM KBY ve Non-DM KBY hastaların grup

ortalamaları Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. İstatistiksel analiz sonucuna göre trigliserid ve sodyum düzeyleri için gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0,05$), diğer tüm tetkikler için ise gruplar arası farkların anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Kruskal-Wallis testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki farkların anlamlı olduğu tespit edilen tetkiklere ilişkin ikili grup karşılaştırmaları için yapılan Mann-Whitney U testi sonuçları Tablo 4.5’de gösterildi.

Tablo 4.5. Biyokimya Testleri Kontrol ve Hasta Grup Ortalamalarının İkili Karşılaştırması

TEST	Kontrol Grubu ile DM KBY Karşılaştırması (p)	Kontrol Grubu ile Non-DM KBY Karşılaştırması (p)	DM ile Non-DM KBY Karşılaştırması (p)
AKŞ (mg/dl)	***0,000	0,341	***0,000
Üre (mg/dl)	***0,000	***0,000	0,206
Kreatinin (mg/dl)	***0,000	***0,000	***0,000
GFR (ml/dak./1,73 m ²)	***0,000	***0,000	***0,000
Ürik Asit(mg/dl)	**0,001	***0,000	0,172
Potasyum (mmo/l)	***0,000	***0,000	0,481
TKolesterol (mg/dl)	***0,000	***0,000	0,164
LDL (mg/dl)	***0,000	**0,003	0,292
MPV (fl)	***0,000	***0,000	0,942
DBK (µl/dl)	***0,000	***0,000	0,595
HDL (mg/dl)	***0,000	**0,003	0,292

* $p<0,05$ düzeyinde önemli

** $p<0,01$ düzeyinde önemli

*** $p<0,001$ düzeyinde önemli

Tablo 4.5’de verildiği üzere, Bonferroni düzeltmesi uygulandığında;

- i) Kontrol grubu ile DM KBY hastaları arasında AKŞ, üre, kreatinin, GFR, ürik asit, potasyum, total kolesterol, LDL, MPV, DBK ve HDL düzeyleri için anlamlı düzeyde fark bulunduğu ($p<0,05$),
- ii) Kontrol grubu ile Non-DM KBY hastaları arasında üre, kreatinin, GFR, ürik asit, potasyum, total kolesterol, LDL, MPV, DBK ve HDL düzeyleri için anlamlı düzeyde fark bulunduğu ($p<0,05$),
- iii) DM KBY hastaları ile Non-DM KBY hastaları arasında AKŞ, kreatinin ve GFR düzeyleri için anlamlı düzeyde fark bulunduğu ($p<0,05$)

görüldü.

Tüm KBY hastaları açısından grup ortalamaları arasındaki farklılıkların anlamlılık testlerinin sonuçları Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6. Biyokimya Testleri Kontrol ve Tüm KBY Hasta Grubu Ortalamalarının Karşılaştırılması

TEST	Gruplar	Ort. \pm SD****	p
AKŞ (mg/dl)	Kontrol	90,5 \pm 19,57	***0,008
	Hasta	130,62 \pm 77,03	
Üre (mg/dl)	Kontrol	31,67 \pm 9,06	***0,000
	Hasta	133,23 \pm 35,63	
Kreatinin (mg/dl)	Kontrol	0,79 \pm 0,13	***0,000
	Hasta	7,37 \pm 3,11	
GFR (ml/dk/1,73 m ²)	Kontrol	89,96 \pm 8,84	***0,000
	Hasta	9,27 \pm 6,10	
Potasyum (mmo/l)	Kontrol	4,21 \pm 0,31	***0,000
	Hasta	5,55 \pm 0,86	
Sodyum (mmo/l)	Kontrol	140,14 \pm 2,76	0.805
	Hasta	140,1 \pm 2,91	
Ürik Asit(mg/dl)	Kontrol	4,99 \pm 1,03	***0,000
	Hasta	6,33 \pm 1,27	
TKolesterol (mg/dl)	Kontrol	206,72 \pm 47,49	***0,000
	Hasta	156,13 \pm 46,79	
Trigliserit (mg/dl)	Kontrol	160,11 \pm 73,97	0.575
	Hasta	159,96 \pm 94,41	
HDL (mg/dl)	Kontrol	52,25 \pm 18,74	***0,000
	Hasta	38,44 \pm 13,6	
MPV (fl)	Kontrol	96,03 \pm 43,55	***0,000
	Hasta	60,31 \pm 19,69	
DBK (μ l/dl)	Kontrol	230,5 \pm 71,58	***0,000
	Hasta	138,6 \pm 40,08	

*p<0,05 düzeyinde önemli

**p<0,01 düzeyinde önemli

***p<0,001 düzeyinde önemli

****SD: Standart Sapma

Tablo 4.6’da verilen test sonuçları uyarınca; AKŞ, üre, kreatinin, GFR, potasyum, ürik asit, tkolesterol, HDL, demir ve DBK düzeylerine ilişkin tüm KBY hasta grubu ile kontrol grubu ortalamaları arasındaki farkın anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (p<0,05). Sodyum ve trigliserit düzeylerine ilişkin ise tüm KBY hasta grubu ile kontrol grubu ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadığı tespit edildi (p>0,05).

4.4. HORMON TEST SONUÇLARI GRUPLARARASI KARŞILAŞTIRMALAR

Hormon düzeyleri için DM KBY, Non-DM KBY ve kontrol gruplarına ilişkin tetkik sonuçlarının grup ortalamalarının karşılaştırmalarına dair yapılan Kruskal-Wallis testi sonucunda, Homa Index ve ferritin düzeyleri için grup ortalamaları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Söz konusu değişkenlere ilişkin ikili grup karşılaştırmaları için yapılan Mann-Whitney U testi sonuçları Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Hormon Testleri Kontrol ve Hasta Grup Ortalamalarının İkili Karşılaştırması

TEST	Kontrol Grubu ile DM KBY Karşılaştırması (p)	Kontrol Grubu ile Non-DM KBY Karşılaştırması (p)	DM ile Non-DM KBY Karşılaştırması (p)
Homa Index	0,018	0,694	0,053
Ferritin (mg/dl)	***0,000	***0,000	0,346

*p<0,05 düzeyinde önemli

**p<0,01 düzeyinde önemli

***p<0,001 düzeyinde önemli

Tablo 4.7’de verilen test sonuçları incelendiğinde; ferritin düzeyi için hem DM ve hem de Non-DM KBY hasta grubu ortalamalarının kontrol grubu ortalamalarından anlamlı düzeyde farklı olduğu ($p<0,05$), Homa Index düzeyi için ise gruplar arasındaki farkların hiçbirinin istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tüm KBY hastaları ile kontrol gruplarına yönelik insülin, Homa Index ve ferritin düzeyleri için grup ortalamaları arasındaki farkların anlamlılık testlerinin sonuçları Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. Hormon Testleri Kontrol ve Tüm KBY Hasta Grubu Ortalamalarının Karşılaştırılması

TEST	Gruplar	Ort. \pm SD****	p
İnsülin (mIU/ml)	Kontrol	16,08 \pm 17,32	0.806
	Hasta	13,67 \pm 10,1	
Homa Index	Kontrol	3,0 \pm 3,3	0.111
	Hasta	4,98 \pm 6,25	
Ferritin (mg/ml)	Kontrol	108,92 \pm 85,17	***0,000
	Hasta	691,86 \pm 390,08	

***p<0,001 düzeyinde önemli

****SD: Standart Sapma

Tablo 4.8’de verilen test sonuçları uyarınca; ferritin düzeylerine ilişkin kontrol grubu ile hasta grubu ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu ($p<0,05$), insülin ve Homa Index düzeylerine ilişkin grup ortalamaları arasındaki farkların ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

4.5. HEMOGRAM TEST SONUÇLARI GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMALAR

Hemogram düzeyleri için gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmalarına dair yapılan Kruskal-Wallis testi sonucunda, HGB, HCT ve PLT düzeyleri için grup ortalamaları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Söz konusu değişkenlere yönelik ikili grup karşılaştırmaları için yapılan Mann-Whitney U testi sonuçları Tablo 4.9’da gösterildi:

Tablo 4.9. Hemogram Testleri Kontrol ve Hasta Grup Ortalamalarının İkili Karşılaştırması

TEST	Kontrol Grubu ile DM KBY Karşılaştırması (p)	Kontrol Grubu ile Non-DM KBY Karşılaştırması (p)	DM ile Non-DM KBY Karşılaştırması (p)
HGB (g/dl)	***0,000	***0,000	0,237
HCT (%)	***0,000	***0,000	0,309
PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0,028	**0,002	0,346

* $p<0,05$ düzeyinde önemli
 ** $p<0,01$ düzeyinde önemli
 *** $p<0,001$ düzeyinde önemli

Tablo 4.9’da verilen test sonuçları incelendiğinde; HGB ve HCT düzeyleri için hem DM ve hem de Non-DM KBY hasta grubu ortalamalarının kontrol grubu ortalamalarından anlamlı düzeyde farklı olduğu ($p<0,05$), PLT düzeyi için ise yalnızca kontrol ve Non-DM KBY grubu arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tüm KBY Hastaları ile kontrol gruplarına yönelik hemogram testleri için grup ortalamaları arasındaki farkların anlamlılık testlerinin sonuçları Tablo 4.10’da verildi:

Tablo 4.10. Hemogram Testleri Kontrol ve Tüm KBY Hasta Grubu Ortalamalarının Karşılaştırılması

TEST	Gruplar	Ort. \pm SD****	p
HGB (g/dl)	Kontrol	14,46 \pm 1,14	***0.000
	Hasta	10,78 \pm 1,69	
HCT (%)	Kontrol	55,67 \pm 70,6	***0.000
	Hasta	33,28 \pm 5,02	
MPV (fl)	Kontrol	8,67 \pm 0,87	0.942
	Hasta	9,51 \pm 5,54	
PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	Kontrol	235 \pm 64,24	**0.001
	Hasta	191 \pm 55,23	
WBC ($\times 10^9/\text{l}$)	Kontrol	6,77 \pm 1,58	0.524
	Hasta	7,26 \pm 2,34	

*p<0,05 düzeyinde önemli

**p<0,01 düzeyinde önemli

***p<0,001 düzeyinde önemli

****SD: Standart Sapma

Tablo 4.10’da verilen test sonuçları uyarınca; HGB, HCT ve PLT düzeylerine ilişkin kontrol grubu ile hasta grubu ortalamaları arasındaki farkın anlamlı düzeyde yüksek olduğu ($p<0,05$), MPV ve WBC düzeylerine ilişkin gruplar arası farkların ise istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

4.6. KORELASYON ANALİZİ

Araştırmanın bağımlı ve bağımsız değişkenleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ve lineer regresyon modeli ile test edilmiştir. MST1 düzeyi ile diğer tetkikler arasındaki ilişki düzeyinin ortaya konulabilmesi amacıyla tüm gruplar için ayrı ayrı yapılarak elde edilen Spearman korelasyon testi sonuçları Tablo 4.11’de verilmiş olup, ölçekler arasındaki korelasyon ilişkileri aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilmiştir (Kalaycı, 2006: 116):

<i>r</i>	İlişki
0,00 - 0,25	Çok Zayıf
0,26 - 0,49	Zayıf
0,50 - 0,69	Orta
0,70 - 0,89	Yüksek
0,90 - 1,00	Çok Yüksek

Tablo 4.11. MST1 Düzeyi ile Diğer Tetkikler Arası Grup Bazında Korelasyon Analizi Sonuçları

TESTLER	Kontrol Grubu		Tüm KBY Hastaları		DM KBY		Non-DM KBY	
	r	p	r	p	r	p	r	p
WBC (x10 ⁹ /l)	0,164	0,340	0,120	0,398	0,365	0,073	-0,141	0,484
HGB (g/dl)	-0,279	0,099	-0,019	0,895	-0,047	0,825	0,033	0,869
HCT (%)	-0,289	0,088	-0,027	0,85	-0,065	0,757	0,046	0,818
PLT (x10 ³ /µl)	0,261	0,124	0,032	0,821	0,270	0,192	-0,184	0,357
MPV (fl)	0,192	0,262	0,093	0,514	0,085	0,687	0,095	0,636
AKŞ (mg/dl)	0,080	0,641	0,057	0,687	0,206	0,323	-0,071	0,725
Üre (mg/dl)	0,114	0,509	0,161	0,253	0,221	0,288	-0,032	0,874
Kreatinin (mg/dl)	-0,085	0,622	0,238	0,089	0,095	0,653	0,252	0,205
GFR (ml/dk/1,73 m ²)	-0,193	0,258	-0,215	0,125	-0,037	0,859	-0,248	0,213
Sodyum (mmo/l)	0,242	0,155	0,207	0,141	0,036	0,863	0,430*	0,025
Potasyum (mmo/l)	0,053	0,760	0,065	0,648	0,172	0,411	-0,187	0,350
Ürik Asit(mg/dl)	-0,272	0,108	0,160	0,258	0,207	0,321	0,113	0,576
TKolesterol (mg/dl)	0,068	0,693	0,094	0,508	0,216	0,299	0,017	0,931
Trigliserit (mg/dl)	0,080	0,644	0,254	0,069	0,250	0,227	0,309	0,117
HDL (mg/dl)	-0,058	0,735	-0,069	0,629	0,009	0,966	-0,163	0,416
LDL(mg/dl)	-0,058	0,735	-0,069	0,629	0,009	0,966	-0,163	0,416
MPV (fl)	-0,260	0,126	0,221	0,115	0,025	0,906	0,359	0,066
DBK (µl/dl)	0,420*	0,013	-0,163	0,247	-0,132	0,529	-0,156	0,438
Ferritin(mg/dl)	-0,095	0,595	0,069	0,627	-0,066	0,753	0,192	0,338
İnsülin (mIU/ml)	0,202	0,237	0,290*	0,037	0,379	0,062	0,211	0,292
Homa Index	0,255	0,153	0,26	0,063	0,364	0,074	0,200	0,317

*p<0,05 düzeyinde önemli

**p<0,01 düzeyinde önemli

Tablo 4.11 incelendiğinde;

- i) Kontrol grubunda DBK düzeyi ile MST1 arasında *pozitif* yönde ve *zayıf, anlamlı* bir ilişkinin söz konusu olduğu,
- ii) Tüm KBY hasta grubunda insülin düzeyi ile MST1 arasında *pozitif* yönde ve *zayıf, anlamlı* bir ilişkinin söz konusu olduğu,
- iii) Non-DM KBY hasta grubunda sodyum düzeyi ile MST1 arasında *pozitif* yönde ve *zayıf, anlamlı* bir ilişkinin söz konusu olduğu

görüldü ($p<0,05$). Bununla birlikte, DM KBY hasta grubunda MST1 ile diğer tetkik düzeyleri arasında anlamlı herhangi bir ilişkinin varlığı tespit edilmedi ($p>0,05$).



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabeti olan ve olmayan hemodiyaliz hastalarında MST1 düzeylerinin incelenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada tespit edilen majör bulgular şunlardır.

1. DM KBY'li ve Non-DM KBY'li hastalarda MST1 düzeyini araştıran ilk çalışma olması nedeniyle özgün bir çalışmadır.
2. Kontrol grubu ile kıyaslandığında diyabeti olan KBY'li hastalardaki MST1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).
3. Kontrol grubu ile kıyaslandığında diyabeti olmayan KBY'li hastalardaki MST1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).
4. DM-KBY'li hasta grubu ile non-DM KBY'li hasta grubu kıyaslandığında MST1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).
5. Kontrol grubu ile kıyaslandığında diyabet ayrımı yapmadan tüm KBY'li hastalardaki MST1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).

MST1 son yıllarda keşfedilmiş, plazminojen bağımlı büyüme faktörleri ailesine ait 80-95 kD'luk bir proteindir. İlk olarak makrofajlarda keşfedilmiş ve daha sonra karaciğer ve böbreklerde sentez edildiği gösterilmiştir (Rampino, Teresa et al., 2002). Bu sebeplerden dolayı renal tübül hücrelerinde bu proteinin sentez ediliyor olması ve KBY'li hastalarda MST1 düzeyinin nasıl değiştiği, ayrıca MST1 düzeyinin diyabet ilişkisini araştırmak amaçlandı.

Rampino ve arkadaşlarının 2007 yılında deneysel olarak glomerulonefrit oluşturulmuş ratlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada MST1'in bu hastalığı geliştirmede önemli olabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca MST1 düzeyinin nötralizasyonu plazma kreatinini, proteinüri seviyesini azalttığı ve kresent, kapsüler adhezyonu, kapsüler nekroz gibi glomeruller lezyonların oluşmasını etkili bir şekilde

azaltılabileceğini söylemişlerdir. Ayrıca MST1'in anti-MST1 antikorları ile nötralizasyonu glomerulleri infiltre eden nötrofillerin azaltılmasında önemli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Yine bu çalışmada enflamasyonlu böbreğin MST1 kaynağı olduğunu ve bu MST1'in glomerulleri geçerek lökosit birikimine neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (Rampino, T. et al., 2007).

Yapılan bu çalışmada serum MST1 düzeylerine bakılmış ve kontrol grubu ile kıyaslandığında DM-KBY, non-DM KBY ve KBY'li hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. KBY'li hastalarda MST1 düzeyinin yükselmesi ile kronik süreç daha da kötüleşiyor olabilir. Çünkü MST1 KBY'li hastalarda kemotaksis aktivatörü olarak rol alması immün yanıtta önemli bir adım olabilir. Li et al. (2015), Skeel ve Leonard (1994) tarafından yapılmış olan bir çalışmadan iktibasta bulunarak MST1'in etkili bir şekilde kemotaksise aracılık eden C5a aktivasyonu sağlayabileceğini ve kemotaksis aktivasyonunda yardımın yanı sıra makrofajların aktivasyonunda da kemoatraktan olarak fonksiyon görebileceğini söylemişlerdir.

MST1, serine/threonine protein kinaz grubunun bir üyesi olup hippo yolağında önemli bir düzenleyicidir. Hippo yolağı aracılığıyla morfogenez, proliferasyon, stress cevabı ve apoptozisde rol oynar. MST-1, kaspaz aktivasyonu aracılığıyla apoptotik yolların aktivasyonunda önemli katkı sağlar. MST-1 değişik genleri kontrol ederek hücrelerin ölümüne yol açar. Sonuçta MST-1 multiple olarak apoptotik aktivasyona yol açabilen bir mediator özelliği göstermektedir. Ardestani ve ark. 2014'de yapmış olduğu bir çalışmada ise MST-1 delesyonu yapılan deneysel diabet modellerinde diabet gelişmediği gösterildi. MST-1 aşırı ekspresyonu durumunda ise beta hücre apoptozisi gerçekleşerek diabet geliştiği gösterildi. Sonuçta, MST-1'in diabet gelişimine yol açan bir apoptotik stimulator olduğu gösterildi. Bu amaçla bu çalışmada MST1'in diyabet patofizyolojisindeki rolünü ortaya koymak amacıyla diyabeti olan ve olmayan grupta MST1 düzeyleri incelendi (Ardestani et al., 2014).

DM olan grupta MST1 düzeylerinin non-DM gruba göre anlamlı bir artış olabileceği varsayımı ile yapılmış olan bu çalışmada DM grubunda MST1 düzeylerinde artışın olmadığı görüldü. Diğer bir ifadeyle DM KBY ile non-DM KBY'li hastaların MST1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmadı. Daha önce yapılmış olan çalışmaların sonucu ile bizim çalışmanın sonuçları arasındaki uyumsuzluğun nedenlerini, hasta popülasyonundaki azlık ve hastaların diyabet tedavisi alıyor olması olabileceğini düşündük.

Sonuç olarak bu çalışma; literatürde ilk kez DM’li KBY’li hastalar ile non-DM’li KBY’li hasta grubunda MST1 düzeyleri inceleyen ilk çalışmadır. MST1 düzeyleri KBY’li hastalarda kontrol grubunda daha yüksek bulundu. MST1’in böbrek hastalıklarının patogeneğinde rol alabilen kilit bir molekül olabileceğini düşündürmektedir ve MST1’in nötralize edilmesi kronik böbrek yetmezliğini önlemek için yeni bir tedavi stratejisi geliştirme adına hedef bir molekül olabilir. Ayrıca böbrek hücrelerinde bu proteinin moleküler etkilerinin aydınlatılmasının hem böbrek hastalıklarının erken teşhisi için yeni bir biyomarker keşfine olanak tanıyabileceği, hem de bu proteinin etkilediği yollar üzerinden yeni terapötik ajanların geliştirilmesine katkı sağlayabileceği görülmüştür. KBY gelişiminin ilk aşamalarında MST1 düzeyinin nasıl değiştiği incelenebilir. Belki de MST1 erken dönemde KBY gelişimini tahmin etmede şu an kullanılan güncel markerlardan daha değerli olabilir. Bu sebeplerden dolayı MST1’in diyabet ve böbrek hastalığı patofizyolojisindeki rolünü araştırmak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Abacı, A, Böber, E, Büyükgebiz, A. Tip 1 Diyabetin Uzun Dönem İzlemi. *Güncel Pediatri* 2008; 6(3): 111-118.
- Acar, A. *Hemodiyaliz Tedavisi Alan Diyabet Hastalarının Hastalıklarına Özgü Beslenme Bilgi Düzeyleri, Beslenmenin Biyokimyasal Parametreleri, Diyete Uyum Problemleri ve Nedenleri*. Marmara Üniversitesi, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, 2009.
- Akbolat, T, Arık, N. *Nefroloji Elkitabı*, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1996.
- Akdeniz, M, Yaman, H, Katırcı, E. Birinci Basamakta Diyabet Eğitimi ve 5 Dakikalık Yaşamsal Set. *Nobel Medicus* 2010; 6(1): 5-9.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2016. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education Diabetes Care* 2016; 39(Supplement 1).
- Ardestani, A, Paroni, F, Azizi, Z, Kaur, S, Khobragade, V, Yuan, T et al. MST1 is a Key Regulator of Beta Cell Apoptosis and Dysfunction in Diabetes. *Nature Medicine* 2014; 20(4): 385-397.
- Balakishiev, M. *Hemodiyaliz Gerektiren Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Biyosentetik Greft İle Oluşturulmuş Arteriovenöz Fistüllerin Orta Dönem Sonuçlarının Retrospektif Analizi*. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2015.
- Boşnak-Güçlü, M, Sağlam, M, İnce, D İ, Savcı, S, Arıkan, H. *Şeker Hastalığı ve Egzersiz*, Ankara, Sağlık Bakanlığı (Yayın No: 730), 2008.
- Çalışkan, Y, Yıldız, A. Kronik Böbrek Hastalığında Beslenme Desteği. *İç Hastalıkları Dergisi* 2010; 17: 247-256.
- Champe, R C, Harvey, R A, Ferrier, D R. *Biyokimya* (Çeviren: Ulukaya, E., 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
- Çiftci, S. *Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Serum Amiloid A, YKL-40 ve Pentraxin-3 Düzeylerinin İncelenmesi*. Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2015.
- Demirseren, D D, Akoğlu, G, Emre, S, Metin, A, Neslihan Çuhadar, F, Çakır, B. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Mukokutanöz Fungal İnfeksiyonlar İçin Risk

Faktörleri. *Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology* 2014; 48(2): 87-91.

- Dinççağ, N. Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011; 18(4): 181-223.
- Edelman, S V, Henry, R R. *Tip 2 Diyabetin Tanısı ve Tedavisi* (Akoğlu, D. H., Trans. İmamoğlu, P. D. Ş. 7.Baskı, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti., 2008.
- Erek, E. *Nefrolojide Klinik ve Laboratuar*, İstanbul, Emek Matbaacılık, 1981.
- Ersoy, C. MODY ve Ayırıcı Tanısı. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi* 2013; 5(2): 28-32.
- Genç, R. Türkiye'de ve Dünyada Organ Transplantasyon Cerrahisi: Transplantasyon Lojistiğinin Yönetimi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2009; 25(1): 40-44.
- Gill, G, Pickup, J, Williams, G. *Diyabet ve Zorlukları*, 1. Baskı, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti., 2002.
- Gökdoğan, F. *Hemşireler ve Teknikerler İçin Diyaliz İlke ve Teknikleri*, Ankara, Akademisyen Tıp Kitabevi, 2015.
- İmamoğlu, Ş, Satman, I, Akalın, S, Salman, S, Yılmaz, C. *Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus*, Ankara, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2015.
- Işık, S, Delibaşı, T, Berker, D, Aydın, Y, Güler, S. Kalp Hastalıklarında Diyabet Yönetimi. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2009; 9(3): 238-247.
- Kalaycı, Ş. *SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri*, Ankara, Asil Yayın Dağıtım, 2006.
- Karakoç, E. Sürekli Renal Replasman Tedavileri. *Yoğun Bakım Dergisi* 2007; 7(2): 240-246.
- Kumar, V, Abbas, A K, Nelson, F, Mitchell, R N. *Temel Patoloji*, Çeviren: Çevikbaş, U, Güllüoğlu, M ve Mete, Ö. 8.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
- Li, J, Chanda, D, Shiri-Sverdlov, R, Neumann, D. MSP: An Emerging Player in Metabolic Syndrome. *Cytokine & growth factor reviews* 2015; 26(1): 75-82.

- Nadir, I, Topçu, S, Gültekin, F, Yöner, Ö. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Etyolojik Değerlendirme. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 24(2): 62-64.
- Nissenson, A R, Fine, R N. *Klinik Diyaliz*, Çeviren: Akoğlu, E., 4.Baskı, Ankara, Öncü Basımevi, 2009.
- Olgun, N. *Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler*, Editör: Erdoğan, S. İstanbul, Yüce Reklam Yayım Dağıtım, 2002.
- Özçürümez, G, Tanrıverdi, N, Zileli, L. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Psikiyatrik ve Psikososyal Yönleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2003; 14(1): 72-80.
- Özener, İ Ç. 2011. *Hemodiyaliz mi? Periton Diyalizi mi? Transplantasyon mu? Nasıl Karar Verelim?*, XIII. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi, Antalya, (web: http://www.turkhipertansiyon.org/kongre2011/salon_2/2011-05-19/10.20/cetin_ozener/cetin_ozener.pdf, Erişim Tarihi: 25.01.2016)
- Parmaksız, İ. Diyabet Komplikasyonlarında İleri Glikasyon Son Ürünleri. *Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; 24(3): 141-148.
- Qin, F, Tian, J, Zhou, D, Chen, L. Mst1 and Mst2 Kinases: Regulations and Diseases. *Cell & Bioscience* 2013; 3(1): 1-9.
- Rampino, T, Collesi, C, Gregorini, M, Maggio, M, Soccio, G, Guallini, P et al. Macrophage-Stimulating Protein is Produced by Tubular Cells and Activates Mesangial Cells. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002; 13(3): 649-657.
- Rampino, T, Soccio, G, Gregorini, M, Guidetti, C, Marasa, M, Maggio, M et al. Neutralization of Macrophage-Stimulating Protein Ameliorates Renal Injury in Anti-thy 1 Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(5): 1486-1496.
- Satman, İ, İmamoğlu, Ş, Yılmaz, C, Ayvaz, G, Çömlekçi, A. (2012). *Türkiye'de ve Dünya'da Diyabet*. Web: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=111655849&lang=tr&site=eds-live&authtype=ip,uid>, Erişim Tarihi: 20.01.2016)
- Satman, İ, Yılmaz, T, Sengül, A, Salman, S, Salman, F, Uygur, S ve ark. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. *Diabetes care* 2002; 25(9): 1551-1556.
- Şengül, E, Binnetoğlu, E, Yılmaz, A. Kronik Böbrek hastalarında Ürik Asit ve D Vitamini Düzeyleri Arasındaki İlişki. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2011; 20(2): 163-167.

- Seyahi, N, Altıparmak, M R, Ateş, K, Trabulus, S, Süleymanlar, G. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2014 Yılı Özet Raporu. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2015; 24(1): 10-16.
- Sezen, A. *Diyaliz Hemşireliği*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2014.
- Skeel, A, Leonard, E J. Action and Target Cell Specificity of Human Macrophage-Stimulating Protein (MSP). *The Journal of Immunology* 1994; 152(9): 4618-4623.
- Süleymanlar, G. Kronik Böbrek Hastalığı ve Yetmezliği: Tanımı, Evreleri ve Epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2007; 3(38): 1-7.
- Tanrıverdi, M H, Çelepkolu, T, Aslanhan, H. Diyabet ve Birinci Basamak Sağlık Hizmetleri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2013; 4(4): 562-567.
- Tanrıverdi, M H, Karadağ, A, Hatipoğlu, E Ş. Kronik Böbrek Yetmezliği. *Konuralp Tıp Dergisi* 2010; 2010(2): 27-32.
- Tarhan, M Z. *Pratik Hemodiyaliz*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2009.
- Tarhan, M Z. *Sorularla Hemodiyaliz*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2014.
- TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2015*, 7.Baskı, Ankara, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2015.
- Thompson, B J, Sahai, E. MST Kinases in Development and Disease. *The Journal of cell biology* 2015; 210(6): 871-882.
- Tuğrul, A. Diabetes Mellitus and Hipertansiyon. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002a; 19(1): 44-54.
- Tuğrul, A. Diyabetik Nefropati. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002b; 19(2): 113-121.
- Türkmen, A, (2006), Proteinürik Hastaya Yaklaşım. Web: <http://slideplayer.biz.tr/slide/2017268/>, Erişim: 12.02.2016)
- Türkmen, K, Erdur, F M, Erikoğlu, M, Gaipov, A, Çolak, B, Tekin, A ve ark. 2003-2011 Yılları Arasında Meram Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezinde Yapılan Böbrek Nakli Olgularının Sonuçları. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2013; 22(1): 33-44.

- World Health Organisation. 1999. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. (web: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf, Erişim Tarihi: 16.01.2016)
- Yenigün, M. *Kardiyovasküler Diyabet*, İstanbul, İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, 1997.
- Yürügen, B, Gökdoğan, F, Nural, N. *Diyaliz Teknikleri İçin Nefroloji Kitabı*, Ankara, Akademisyen Tıp Kitabevi, 2015.
- Zungur, M, Yıldız, A. Hipertansif Hastaya Yaklaşım. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2004; 13(8): 297-303.



EK 1. ETİK KURUL KARAR ÖRNEĞİ



TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR ÖRNEĞİ

SAYI : 99950669/ 5

13.01.2016

KONU : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı

SAYIN YRD.DOÇ.DR.HÜSEYİN TUĞRUL ÇELİK

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 13 Ocak 2016 tarih ve 2016/01 Sayılı toplantısında sunulan "Diyabeti Olan ve Olmayan Hemodiyaliz Hastalarında MST1 Düzeylerinin İncelenmesi" başlıklı araştırma projesi öneriniz incelenmiş, etik ve bilimsel ilkelere uygun olduğuna oybirliğiyle karar verilmiştir.

Prof.Dr. Osman ÖZCAN
Başkan

Prof. Dr. Esra GÜNDÖZ

Doç. Dr. Bünyamin İŞİK

Doç. Dr. Özlem EVLİAYOĞLU

Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN

Doç.Dr.Rüveyda İrem DEMİRCİOĞLU

Yrd.Doç.Dr. Duygu AYDIN

Prof. Dr. Ali AKÇAY

Doç. Dr. Bülent BOZKURT
Başkan Yardımcısı

Doç. Dr. Ayşe Esra YILMAZ

Doç. Dr. Nurhayat BAYAZIT

Doç. Dr. Mehmet KAYA

Yrd.Doç. Dr. Ayşe GÜREL
Raportör

Avukat Meltem BAĞCI

Yasin GÜRSOY

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler :

Adı Soyadı : Nuray KILIÇ
Doğum Yeri ve Yılı : Sakarya - 1979
Medeni Hali : Evli

Eğitim Durumu :

Önlisans Öğrenimi : Fatih Üniversitesi Ankara SBMYO, Tıbbi Laboratuvar
Lisans Öğrenimi : Anadolu Üniversitesi, İşletme

Yabancı Dil(ler) ve Düzeyi :

1. İngilizce (Orta)

İletişim :

kilic.nuray@hotmail.com