ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TİP 2 KONTROLSÜZ DİYABETLİ ERKEK HASTALARDA SERUM ÜRE VE KREATİN BAZINDA BÖBREK FONKSİYON TESTİ

Inas Mokhles AHMED

KİMYA ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2021

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Inas Mokhles AHMED tarafından hazırlanan "**Tip 2 Kontrolsüz Diyabetli Erkek Hastalarda Serum Üre ve Kreatin Bazında Böbrek Fonksıyon Testi**" adlı tez çalışması 16/12/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman **:** Prof. Dr. Ali KARAİPEKLİ

Eş Danışman **:** Doç. Dr. Zeina FAROOQ FUAD

Jüri Üyeleri **:**

Başkan **:** Prof. Dr. Saliha ALYAR
Kimya Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye **:** Prof. Dr. Ali KARAİPEKLİ
Kimya Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye **:** Doç. Dr. Recep TAŞ
Biyoteknoloji Anabilim Dalı
Bartın Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ

Enstitü Müdürü

ETİK İLKELERE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "**Tip 2 Kontrolsüz Diyabetli Erkek Hastalarda Serum Üre ve Kreatin Bazında Böbrek Fonksıyon Testi**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu, çalışmanın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik, ilke ve kurallarına uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne uygun göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı ile tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmam ile ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (25/11/2021).

Inas MOKHLES AHMED

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

TİP 2 KONTROLSÜZ DİYABETLİ ERKEK HASTALARDA SERUM ÜRE VE KREATİN BAZINDA BÖBREK FONKSİYON TESTİ

Inas Mokhles AHMED

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ali KARAİPEKLİ
Eş Danışman: Doç. Dr. Zeina FAROOQ FUAD

Tip 2 diyabet, hızlı nüfus artışı, yaşlanma, kentleşme ve artan obezite ve fiziksel hareketsizlik prevalansı nedeniyle hızla küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Diyabetik nefropati, kronik böbrek yetmezliğinin en önemli nedenlerinden biridir. Hem serum üre hem de kreatinin, böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır. Bu çalışmada kontrolsüz Tip 2 diyabetli erkek hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunun gözlemlenmesi ve diyabetik olmayan kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Diyabetik hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu insidansını belirlemek amacıyla 1 Ocak 2021 - 31 Mayıs 2021 tarihleri arasında Irak'taki Al Kindi Genel Eğitim Hastanesi'ne (Bağdat) başvuran 100 diyabetik erkek hasta ve 50 diyabetik olmayan kontrol grubundan serum araştırması için kan örnekleri alındı. Kan örneklerinde açlık kan şekeri, kan üresi, serum kreatinin, HbA1c ve beta trace protein seviyeleri incelendi. Serum üre Berthelot yöntemiyle, kreatinin ise alkalin Jaffe'ın Picrate yöntemiyle belirlenmiştir. Sonuçlar, Tip 2 diyabetli hastalarda kan üre ve serum kreatinin düzeylerinin diyabetik olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Kan şekeri seviyesindeki artışla birlikte üre seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlendi. HbA1c sonuçları, Tip 2 diyabetlilerde HbA1c düzeylerinin diyabetik olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi. Ayrıca hasta grubunda serum beta eser protein ortalama değerleri kontrollere göre anlamlı derecede düşüktü. Böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için kan üre ve kreatinin yaygın olarak kabul edilmektedir. İlerleyici böbrek yetmezliğini önlemek için kan şekeri seviyelerinin iyi kontrol edilmesi mutlak bir zorunluluktur.

2021, 62 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Diyabetik mellitus, HbA1c, Hiperglisemi, Serum Kreatin, Serum üre

ABSTRACT

Master of Science Thesis

RENAL FUNCTION TEST ON THE BASIS OF SERUM UREA AND CREATININE IN MALE PATIENTS WITH TYPE 2 UNCONTROLLED DIABETES

Inas Mokhles AHMED

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Advisor: Prof. Dr. Ali KARAİPEKLİ
Co-Advisor: Assoc. Prof. Dr. Zeina FAROOQ FUAD

Type 2 diabetes mellitus has rapidly become a global health problem due to rapid population growth, aging, urbanization, and the increasing prevalence of obesity and physical inactivity. Diabetic nephropathy is one of the major causes of chronic renal failure. Both serum urea and creatinine are commonly used to assess renal function. In this study, it was aimed to observe renal dysfunction in male patients with uncontrolled Type 2 diabetes and compare it with non-diabetic controls. To determine the incidence of renal dysfunction in diabetic patients, blood samples were collected for serum testing from 100 diabetic males and 50 non-diabetic controls admitted to Al Kindi General Training Hospital, Iraq, Baghdad, between January 1, 2021 and May 31, 2021. Fasting blood glucose, blood urea, serum creatinine, HbA1c and beta trace protein levels were examined in blood samples. Serum urea was determined by the Berthelot method and creatinine by the alkaline Jaffe's Picrate method. The results showed that blood urea and serum creatinine levels were significantly higher in patients with type 2 diabetes than in non-diabetic patients. A statistically significant increase in urea level was observed with the increase in blood glucose level. HbA1c test results showed that the level of HbA1c was significantly higher in type 2 diabetics as compared to non-diabetics. Besides, the mean values were significantly lower in Serum beta trace protein in the patients' group than in controls. Blood urea and creatinine are widely accepted to assess renal function. Good control of blood glucose levels is an absolute necessity to prevent progressive renal failure.

2021, 62 page

Keywords: Diabetic mellitus, Hyperglycemia, HbA1c, Serum creatine, Serum urea

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı ve başarıyı aşağıdakilere adıyorum: Tartışma anında bile yanımdan ayrılmayan canım babamın ruhu yanımdaymış gibi. Ve sana ve benim için yaptıklarına olan sevgimi ifade edemediği sevgili anneme. Canım bağıma (kocam), kızlarıma (Rukayya ve Mayar), canım oğluma (Mustafa) ve bu işte bana destek olan ve başarı dileyen herkese. Son olarak, yardımları ve destekleri için Prof. Dr. Ali KARAİPLEKLİ'ye takdir ve teşekkürlerimi sunarım.

Inas Mokhles AHMED

Çankırı, Kasım 2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **viii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1 Diyabet **4**
2.2 Diyabetin Sınıflandırılması **5**
2.3 Tip 2 Diyabetin Patofizyolojisi **6**
2.4 Diyabetin Prevalansı **7**
2.5 Diyabetin Komplikasyonları **8**
2.6 Diyabet Yönetimi **9**
2.6.1 Farmakolojik olmayan müdahaleler **10**
2.6.2 Farmakolojik müdahaleler **10**
2.7 Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi **13**
2.8 Diyabetik Komplikasyonların Gelişiminde Risk Faktörleri **14**
2.9 Böbrek Yetmezliğinin Patojenezi **14**
2.9.1 Böbrek hastalığında glikoz homeostazı **16**
2.9.2 Kronik böbrek hastalığında glisemik izleme **17**
2.10 Kan Şekeri Konsantrasyonu **17**
2.11 Glikoz Ölçümünü Engelleyen Önemli Faktörler **18**
2.12 Evde Glikoz İzleme veya Kendi Kendine İzleme (SM) **18**
2.13 Glikozlanmış Hemoglobin **19**
2.14 Kullanılan Ana Laboratuvar Yöntemleri **19**
2.14.1 Teknik müdahaleye neden olan önemli faktörler **20**
2.14.2 Laboratuvardaki klinik durumlar **20**
2.14.3 KBH'de glikolize hemoglobinin sınırlamaları **21**

2.15 Glikatlanmış Albümin 22
2.16 Glikatlanmış Fruktozamin 22
2.17 Böbrek Hastalığının Gelişimi 23
2.18 Kronik Tübüler Disfonksiyonunun Biyo Belirteçleri 23
2.19 Böbrek Fonksiyon Testleri 24
2.19.1 Örnek Toplama 25
2.19.2 Böbrek fonksiyon test yöntemleri 25
2.19.3 Tübüler fonksiyon testleri 29
3. HASTALAR VE YÖNTEM 32
3.1 Hastaların Seçimi 332
3.2 Numunelerin Toplanması ve Ölçümler 383
3.2.1 Açlık glikoz (Açlık Kan Şekeri) 34
3.2.2 HbA1c 35
3.2.3 Üre (Kan Üre Azotu) 35
3.2.4 Serum kreatinin 36
3.2.5 Beta-trace protein 37
3.3 İstatistiksel Analiz 328
4. BULGULAR 40
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA 44
KAYNAKLAR 46
EKLER 55
ÖZGEÇMİŞ 62

KISALTMALAR DİZİNİ

ACEI	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
DM	Diabetes Mellitus
DPP-4	Di peptidilpeptidaz-4
EPC	Endotelyal progenitör hücreleri
GA	Glikatlanmış albüminin
GDM	Gestasyonel diyabet
GFR	Glomerüler fonksiyon hızı
GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1
HA1c	Hemoglobin A1c
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HGP	Hepatik glikoz üretimini
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
NGSP	Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
NO	Nitrik oksit
PI3K	Fosfatidilinozitol 3-kinaz
RBC	Kırmızı kan hücreleri
T1DM	Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Tip 2 diyabetin patogenezi 7
Şekil 2.2 Hiperglisemi ve hipoglisemiye yatkın kronik böbrek hastalığı olayları 16
Şekil 4.1 Çalışma gruplarının incelen biyokimyasal parametreleri arasındaki karşılaştırma grafikleri 42

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Diyabetik nefropatide kronik tübüler disfonksiyon için çeşitli testler 24
Çizelge 3.1 Açlık glikoz ölçüm bilgileri 34
Çizelge 3.2 HbA1c ölçüm bilgileri 35
Çizelge 3.3 Üre (kan üre azotu) ölçüm bilgileri 36
Çizelge 3.4 Serum kreatinin ölçüm bilgileri 37
Çizelge 3.5 Beta-trace protein ölçüm bilgileri 38
Çizelge 4.1 İncelenen hasta ve kontrol gruplarının yaş aralıklarının karşılaştırılması ... 39
Çizelge 4.2 Çalışma grupları içindeki biyokimyasal parametreler arasındaki karşılaştırma 41

1. GİRİŞ

Diyabet (Şeker hastalığı), çoklu etiyolojiye sahip yaygın bir kronik metabolik bozukluk grubudur ve karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki düzensizliğe bağlı kronik hiperglisemi ile karakterizedir. Kandaki glukoz konsantrasyonundaki artış temel olarak vücuttaki yetersiz veya verimsiz insülin üretiminden kaynaklanır, bu da insan vücudunun başlıca sistemlerine, özellikle de kan damarlarına ve sinirlere zarar verir (World Health Organization 2004, Mehta *et al.* 2006). Daha az glisemik kontrol, hareketsiz yaşam tarzı, diyet değişiklikleri, genetik mutasyonlar, sigara, yüksek tansiyon, yüksek kolesterol seviyeleri, obezite ve düzensiz egzersiz yapma, diyabet insidansında ciddi bir artışa neden olan risk faktörleri olarak kabul edilir. Tip 2 diyabet tüm diyabet vakalarının yaklaşık % 85-95'ini oluşturan en yaygın olanıdır.

Diyabet, 21. yüzyılda dünya nüfusunun yaklaşık % 6-7'sini etkileyen yaygın ve zorlu sağlık sorunlarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, diyabet dünya çapında 170 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Önleyici tedbirler alınmadığı takdirde 2030 yılına kadar 438 milyon kişinin şeker hastası olacağı tahmin edilmektedir (Caramori *et al.* 2006, Elfaki *et al.* 2014, Adeghate *et al.* 2006). Diyabet genellikle dislipidemi, hipertansiyon ve viseral adipozite ile ilişkilidir. Bu da birlikte kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar geliştirme riskini artırır (Whaley-Connell *et al.* 2009). Diyabet ayrıca böbrek yetmezliğinin en önemli nedenlerinden biridir. Diyabetik nefropati (DN), yaşam süreleri boyunca böbrek fonksiyonlarında ve yapısında progresif bozulma olan diyabetli hastalarda en sık görülen klinik durumdur. DN, tüm şeker hastalığına sahip kişilerin % 30'unu etkiler ve birçok ülkede son dönem böbrek hastalığının başlıca önde gelen nedenidir (Atkins 2005, Stewart *et al.* 2007, Boddana *et al.* 2008). Diyabetik nefropati, makro albüminüri, kan, üre ve serum kreatininde bir anormallikle temsil edilen anormal böbrek fonksiyonu ile karakterize edilen bir ifadedir. Kan üre ve serum kreatinininin, kontrolsüz şeker hastalığının hiperglisemi ile yükseldiği bilinmektedir ve bu genellikle böbrek hasarı şiddeti ile ilişkilidir. Kan üre ve serum kreatinin ölçümleri, diyabetik böbrek hastalıklarının erken bir aşamada saptanmasına ve önlenmesine yardımcı olabilen ve böylelikle böbrek hastalığının son aşamasına ilerlemeyi sınırlayan, kolaylıkla elde edilebilen testlerdir (Shlomo *et al.* 2011, Zimmet

vd. 2001). Biyokimyasal belirteçler, doğru tanıda, riskin değerlendirilmesinde ve klinik sonucu iyileştirmek için uygun tedavinin benimsenmesinde önemli bir rol oynar. Kandaki üre ve serum kreatinin, böbreğin normal işleyişinin göstergeleridir ve bu parametrelerin serum içerisindeki artışı böbrek fonksiyon bozukluğunun göstergesidir (Kamal 2014).

Diyabetin kronik hiperglisemisi, özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları olmak üzere çeşitli organlarda uzun vadeli hasar, işlev bozukluğu ve yetmezlik ile ilişkilidir. Tip 2 diyabet, hızla artan nüfus artışı, yaşlanma, kırsal alandan ziyade kentsel alanlarda yaşmada artış ve artan obezite prevalansı ve fiziksel hareketsizlik nedeniyle hızla küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu nedenle, diyabeti ve komplikasyonlarını önlemeye acil ihtiyaç vardır. Diyabet, tüm dünyada son dönem böbrek hastalığının (SDBY) başlıca nedenidir. Diyabet, böbreği aşamalı olarak etkiler. Diyabetin başlangıcında böbrek büyür ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) bozulur. En son temel ve klinik araştırmalar, skleroz ve böbrek yetmezliğine işaret etmiştir. Düzenli tarama, erken teşhis ve kronik komplikasyonların uygun tedavisi ile diyabetin neden olduğu hastalık ve ölüm oranı azaltılabilir.

Küresel diyabet prevalansının 1995 yılında % 4'ten 2025 yılında % 5,4'e çıkması beklenmektedir. Şu anda en fazla diyabet hastası olan ülkeler Hindistan, Çin ve Amerika Birleşik Devletleri'dir. Diyabetin akut ve kronik komplikasyonları, hastaneye başvuruların başlıca nedenleridir. Asyalı hastalar, Avrupalılarla karşılaştırıldığında, diyabet teşhisi sırasında makro ve mikro vasküler hastalık kanıtları da göstermiştir. Yeni vakaların yaklaşık yüzde 44'ünü oluşturan diyabet, böbrek yetmezliğinin en yaygın nedenidir (King *et al.* 1998, Chowdhury and Lasker 2002).

Diyabetik nefropati, yaklaşık olarak Tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık üçte birinde görülür ve bu oran artmaktadır. Üre ve kreatinin, böbreğin işleyişini teşhis eden parametrelerdir. Serum kreatinin konsantrasyonundaki değişimler, serum üre konsantrasyonlarındaki değişimlerle karşılaştırıldığında daha güvenilir şekilde sonuçlar verir. Kreatinin, kreatininden sabit bir oranda kendiliğinden oluşur ve kan konsantrasyonları neredeyse yalnızca GFR'ye bağlıdır. Üre oluşumu, karaciğer

fonksiyonu, protein alımı ve protein katabolizması hızı gibi bir dizi faktörden etkilenir (Griffin *et al.* 2008, Puepet *et al.* 2003).

Diyabetik böbrek hastalığı, şeker hastalığının neden olduğu bir tür böbrek hastalığıdır. Yüksek kan şekeri, böbreklerin kan damarlarında hasara neden olur (Mikrovasküler komplikasyonlar). Aynı zamanda, diyabetli birçok insanda yüksek tansiyon da gelişir ki bu da böbrek hasarını daha da kötüleştirebilir. Özellikle kontrolsüz diyabetli hastalarda uzun süreli hiperglisemi görülmesi sonucunda böbrek fonksiyon testinde değişikliklere neden olduğu görülmüştür. Plazma üre ve kreatinin ölçümü, yaygın bir şekilde böbrek fonksiyonun testleri olarak kabul edilir ve serum albümini, son dönem böbrek hastalığına sahip hastalarda bağımsız bir risk faktörüdür.

Bu çalışmada, diyabete (şeker hastalığına sahip) sahip erkeklerde serum üre ve kreatinin konsantrasyon düzeylerini belirlemek amaçlanmıştır. Kan şekeri seviyesinin uygun ve zamanında düzenlenmesi, diyabetin böbrek yetmezliğine ilerlemesini önleyecektir. Serum üre ve serum kreatinin düzeylerinin, kontrolsüz diyabet hastalarında böbreklere verilen hasarın ve işleyişin değerlendirilmesinde bu çalışmada elde edilen sonuçların bilim dünyasında ileride yapılacak çalışmalara ışık tutacağını düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabet

Diyabet, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki düzensizliğe bağlı kronik hiperglisemi ile karakterizedir. Diyabet, insülinde mutlak veya göreceli eksikliklerle ilişkilidir (Kanwar *et al.* 2015). Diyabetik nefropati, tüm diyabetiklerin % 30'unu etkiler ve son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenidir. Bir hastanın böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi iki farklı amaç için kullanılabilir. Birincisi bozulmuş böbrek fonksiyonunu belirlemek, diğeri ise gelecekte meydana gelecek bir böbrek fonksiyon kaybının varlığını önceden ortaya çıkarmaktır. Diyabetik nefropati, 24 saatlik idrar birikiminde 300 mg'dan fazla makro albüminüri (proteinler spesifik olarak albümin) veya makro albüminüri ve serum kreatinin ve serum üresinde bir anormallikle temsil edilen anormal böbrek fonksiyonu ile karakterize edilir. Klinik olarak diyabetik nefropati, proteinüri, GFR'de düşüş, hipertansiyon ve yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile kanıtlanır.

Diyabetik nefropatide, serum, üre ve kreatinin kontrolsüz diyabetiklerde hiperglisemi ile yükseldiği ve bunun nedeninin genellikle böbrek hasarının ciddiyeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Serum üre ve kreatinin ölçümü, diyabetik böbrek hastalığının erken bir aşamada saptanmasına ve önlenmesine yardımcı olabilecek ve son dönem böbrek hastalığına ilerlemeyi sınırlayabilen, bu amaçla kolayca elde edilebilen testlerdir (Shlomo *et al.* 2011, Zimmet *et al.* 2001). Kreatinin, iskelet kasından sabit bir hızda salınan kreatinin fosfatın parçalanma ürünüdür. Glomerulus tarafından filtrelenir ve küçük bir miktar da proksimal tübül tarafından glomerüler filtrata salgılanır. Bu nedenle düşük GFR'lerde, mevcut karşılıklı ilişki bozulur. Diyabetli olan hastalar daha yüksek GFR seviyelerine sahiptir, bu da onları ilerleyici böbrek fonksiyon kaybının incelenmesi için uygun bir popülasyon haline getirir (Rosing *et al.* 2004).

2.2 Diyabetin Sınıflandırılması

Diyabet, insülin sekresyonundaki, insülin etkisindeki veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan yüksek kan glukoz seviyeleri (hiperglisemi) ile karakterize edilen bir grup metabolik hastalıktır. İnsülin, enerji kaynağı olarak sindirilmiş gıdalardaki glikozu kullanmak için gerekli olan, pankreasın β hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. Kronik hiperglisemi, görme bozukluğu, körlük, böbrek hastalığı, sinir hasarı, kalp hastalığı ve felce yol açabilen mikro vasküler ve makro vasküler komplikasyonlarla ilişkilidir (International Diabetes Federation 2013). Genellikle diyabet; Tip 1 diyabet (T1DM), Tip 2 diyabet (T2DM) ve GDM (Gebelik diyabet) olarak bilinen üç ana forma ayrılmıştır.

T1DM mevcut bilgilerle önlenemez ve daha önce insüline bağımlı, genç veya çocukluk çağında başlayan diyabet olarak tanımlanır. T1DM, pankreasın β hücresinin otoimmün yıkımı ile karakterizedir. T1DM'nin nedeni hala bilinmemektedir. Bununla birlikte, T1DM gelişme riski, bazı viral enfeksiyonlara veya çevresel faktörlere maruz kalma ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, hastalığı olan bir aile üyesi varsa, hastalığa yakalanma riski biraz daha fazladır (International Diabetes Federation 2013). T1DM, pankreas tarafından insülin üretiminin olmaması ile karakterizedir ve günlük insülin uygulanmasını gerektirir. T1DM semptomları arasında poliüri (aşırı idrar), polidipsi (aşırı susama), kilo kaybı, görme değişiklikleri, yorgunluk ve sürekli açlık bulunur. Tip 1 diyabet görülmesi, diğer diyabetlerin % 5-10'unu oluşturmaktadır (World Health Organization 2015).

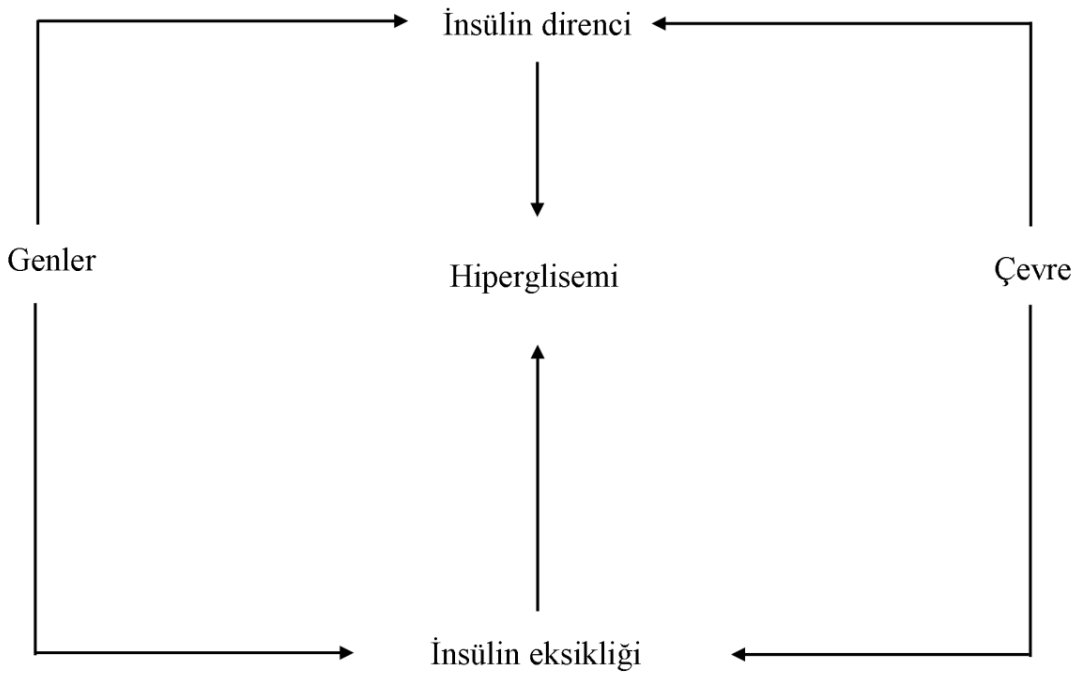
Diyabetin en yaygın şekli olan diyabet T2DM, eskiden insüline bağımlı olmayan diyabet veya yetişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılan T1DM'ye zıt yönde bir fonksiyona sahiptir. Bu formda pankreasın otoimmün yıkımı yoktur. T2DM'li kişiler insülin üretirler, ancak ya yetersizdir ya da etkisine karşı direnç geliştirmişlerdir. Sıklıkla hastalar, olumsuz komplikasyonlar ortaya çıkana kadar yıllarca teşhis edilmezler. Bunun nedeni, hipergliseminin önemli semptomlar yaratacak kadar yüksek olmamasıdır. Ne yazık ki, T2DM'li hastaların çoğu obezdir ve aşırı kilo insülin direncini tetikler. T2DM için bilinen diğer risk faktörleri kötü beslenme, fiziksel

hareketsizlik, ilerleyen yaş, diyabetin kalıtımı, etnisite ve gebelik sırasında fetüsü etkileyen yüksek kan şekeridir (International Diabetes Federation 2013). T2DM genellikle komplikasyonlar (örneğin böbrek yetmezliği, körlük, alt ekstremite ampütasyonu, kardiyovasküler hastalık) ortaya çıktığında veya rutin kan veya idrar glikoz testi yapıldığında teşhis edilir. Erken aşamalarda, T2DM sağlıklı beslenme ve düzenli fiziksel aktivite ile yönetilebilir, ancak ilerledikçe oral ilaç veya insüline ihtiyaç duyulacaktır (International Diabetes Federation 2014). T2DM, teşhis edilen tüm diyabet vakalarının % 90 ile % 95'ini oluşturur. Bu tür diyabet genellikle insülin direnci olarak başlar ve vücut direnci karşılamaya yetecek kadar insülin üretemediğinden, pankreas insülin üretimini azaltabilir veya sonunda üretmeyi durdurabilir (American Diabetes Association 2001).

GDM, hamilelik sırasında kadınlarda görülür. Normal kan şekeri seviyelerinin üzerinde ancak diyabet tanısının altında olan hiperglisemi ile gösterilir. Bu olduğunda, hamilelik sırasında ve doğumda komplikasyon riski artar. Ayrıca ileride Tip 2 diyabet olma olasılığı daha yüksektir. Tüm gebeliklerin yaklaşık % 2-5'inde ortaya çıkar ve doğumdan sonra düzelebilir veya kaybolabilir (World Health Organization 2015).

2.3 Tip 2 Diyabetin Patofizyolojisi

T2DM karmaşıktır ve birden fazla organ ve doku tipini içeren çeşitli farklı işlev bozuklukları içerir. Önceki anlayışa göre, T2DM'nin patofizyolojisi büyük ölçüde iskelet kası ve karaciğerdeki hücre disfonksiyonu ve insülin direncine odaklanmıştır ve bu anlayış, son yıllarda yağ dokusu, pankreas α-hücreleri, gastrointestinal sistem, beyin, kalp kusurlarını içerecek şekilde genişlemiştir (Lorenzo *et al.* 2010). T2DM, hipergliseminin gelişmesine ve sürdürülmesine çeşitli derecelerde katkıda bulunan çoklu metabolik anormalliklere sahip çok sistemli bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi, T2DM'nin patofizyolojisinde birincil faktördür, çünkü her ikisi de insülin direnci ve hücre disfonksiyonunun gelişimine katkı sağlar ve sonuç olarak hiperglisemiyi şiddetlendirir (Herrera-Arellano *et al.* 2004). T2DM'nin patogenezi Şekil 2.1'de verilmiştir.



Şekil 2.1 Tip 2 diyabetin patogenezi (Giorgino *et al.* 2005)

İnsülin vücuttaki başlıca pankreas bezinin adacık hormonudur. İnsülin, glikoz metabolizmasını düzenler, iskelet kası tarafından glikoz alımını uyarır ve adipositlerde hepatik glikoz üretimini (HGP) ve lipolizi baskılar (Neeland *et al.* 2012). İnsülin direncinin varlığında, tüm bu insülin fonksiyonları önemli ölçüde bozulur, bu da insülin aracılı kas glukoz alımını bozarak HGP ve lipoliz oranlarında artışa yol açar (Sachin *et al.* 2009). Hepatik insülin direncine ek olarak, aşağıdaki birçok faktörde hızlandırılmış HGP oranına katkıda bulunur:

- Dolaşımdaki glukagon düzeylerinde artış ve glukagona karşı hepatik duyarlılıkta artış
- Laktat, alanin ve gliserol gibi glukoneojenik öncüllerin dolaşımının artması
- Artmış serbest yağ asidi (FFA) oksidasyonu (Ismail-Beigi 2012).

2.4 Diyabetin Prevalansı

21. yüzyılda bulaşıcı olmayan hastalıklar başlıca sağlık ve sosyoekonomik tehditlerden birini oluşturmaktadır (Rudasingwa *et al.* 2012). Buna paralel olarak, DM şu anda

küresel olarak en yaygın bulaşıcı olmayan hastalıklardan biridir. Gelişmiş dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden biri haline gelmektedir ve gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı önemli ölçüde artmaktadır (International Diabetes Federation 2013).

DM, farklı etnik gruplar arasında değişen yaygınlığa sahip heterojen bir hastalıktır. DM'nin 2013 yılında dünya çapında 408 milyon kadar insanı etkilediği tahmin edilmektedir ve 2035 yılına kadar 776 milyon kişiye ulaşması beklenmektedir. 2020 yılı verilerine göre, daha yüksek diyabet prevalansına sahip ilk 10 ülke Nauru (%30,9), Birleşik Arap Emirlikleri (%18,7), Suudi Arabistan (%18,9), Mauritius Cumhuriyeti (%19,8), Bahreyn (%17,3), Reunion Adası (%18,1), Kuveyt (%16,9), Umman (%14,9), Tonga (%15,7) ve Malezya (%13,8)'dir (International Diabetes Federation 2013).

Afrika, diyabet prevalansının daha düşük olduğu bölgedir (% 4,9), Reunion (% 15,4), Seyşeller (% 12,1) ve Gabon (% 10,7) daha yüksek prevalansa sahip ilk üç ülkedir ve 48 ülkeden 10'u üst çeyrek (% 6,3) prevalansından daha yüksek diyabete sahiptir. 2011 raporuna göre, Etiyopya'da DM ile yaşayan yetişkin sayısı % 3,5'dir (International Diabetes Federation 2013). Bulgular, DM'nin her yıl dünya çapında 4 milyondan fazla insanın hayatına mal olduğunu ve önemli bir oranın gelişmekte olan ülkelerde olduğunu göstermektedir. T2DM prevalansı dünya çapında hızla artmaktadır. Dünya genelinde KVH (Kardiovasküler hastalık) yaygınlığındaki en önemli demografik değişiklik, 65 yaşın üzerindeki nüfus oranındaki artış olarak görünmektedir (Wild *et al.* 2004).

2.5 Diyabetin Komplikasyonları

DM, akut veya kronik olabilen ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir. Akut komplikasyonlar, tıbbi bir acil durum olan ve kontrolsüz diyabetin bir sonucu olarak vücutta aşırı keton üretimine neden olur (Rask-Madsen and King 2013). Kronik bir hastalık olarak, DM komplikasyonları çeşitli organ sistemlerinin işleyişini etkileyebilir ve bu hastalıkla ilişkili morbidite ve mortalitenin çoğunu açıklayabilir. Bu kronik komplikasyonlar vasküler ve vasküler olmayan olarak iki ana kategoriye ayrılabilir. Vasküler komplikasyonlar, mikrovasküler (retinopati, nöropati ve nefropati) veya makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler

hastalık) olup olmadıklarına göre ayrılabilir ve enfeksiyonlar ve deri değişiklikleri gibi durumlar diyabetin vasküler olmayan komplikasyonlarını oluşturur (International Diabetes Federation 2014).

Vasküler ve vasküler olmayan hastalıkların artan riskleri, hipergliseminin süresi ile doğrudan ilişkilidir. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların başlıca nedeni kronik hiperglisemidir (Fowler 2008). Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır ve ayrıca T2DM'li hastalarda koroner arter hastalığında iki ile dört kat artış bildirilmiştir (Turnbull *et al.* 2009). T2DM hastalarında yoğun glisemik kontrol ve makrovasküler komplikasyonların bir meta-analizi, majör kardiyovasküler olay riskini azalttığını göstermektedir (Turnbull *et al.* 2009). Dislipidemi ve hipertansiyon gibi faktörler de T2DM'nin makrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde önemli rol oynar (Fowler 2008).

2.6 Diyabet Yönetimi

DM tedavisinin amacı, kan şekeri seviyesini düşürmek, bu seviyeyi kontrol etmek, hastalığın semptomlarını hafifletmek ve komplikasyonları önlemektir. Yoğun tedavi ve kan şekeri seviyesinin dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi, DM'den kaynaklanan komplikasyon riskini azaltabilir (American Diabetes Association 2003a). Amerika Diyabet Derneği, hastayla işbirliği içinde kişiselleştirilmiş bir DM yönetim planının formüle edilmesini önermektedir. Kendi kendine tedaviye yüksek derecede hasta katılımı, ayrıca kan şekerinin sık sık kendi kendine izlenmesi gibi çeşitli planlamalar diyabet yönetiminin bir parçasıdır. Kan glikoz seviyelerinin uzun süreli kontrolü, glikozun hemoglobinin HA1c bileşenine ne ölçüde bağlandığı ölçülerek, kan glikoz seviyelerinin uzun süreli kontrolü değerlendirilebilir. Bu glikozlatılmış hemoglobin değeri yüzde olarak ifade edilir ve DM'li hastalarda % 7'den az olmalıdır (American Diabetes Association 2003a).

DM'tan başarılı bir şekilde kurtulmak için hasta, diyet, egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri yapması gerekmektedir. Hasta karar verme sürecine katılmalı ve diyabet semptomlarının neden ortaya çıktığı ve kan şekeri seviyelerinin kontrol edilmesiyle

nasıl hafifletilebileceği dâhil olmak üzere diyabet hakkında mümkün olduğunca çok şey öğrenmelidir. Hastaların eğitimi, sahip oldukları hastalıklarını yönetmeye motive etmek, yaşam tarzındaki değişiklikleri teşvik etmek ve hastalığın sonuçlarını iyileştirmek için gereklidir. Hastalık yönetimi programları ve eğitimi, hastalığın yönetimine katılmak için mükemmel bir yol sağlar (American Diabetes Association 2003b).

2.6.1 Farmakolojik olmayan müdahaleler

Tıbbi beslenme tedavisi (yani diyet) ve egzersiz, DM için farmakolojik olmayan önemli tedavi yöntemleridir. Kilo verilmesi, T2DM tedavisinin çok önemli bir parçasıdır çünkü hücrelerin insüline duyarlılığını ve hücreler tarafından glikoz alımını iyileştirmeye yardımcı olabilir. Tıbbi beslenme tedavisinin bir amacı, kan şekeri seviyelerini normal aralıkta veya mümkün olduğu kadar normale yakın tutmaktır. T2DM'li hastalarda tipik olarak dislipidemi vardır ve bu hastalar için diyet uygulanmasının bir başka amacı da lipid profilini iyileştirmektir (American Diabetes Association 2003b).

2.6.2 Farmakolojik müdahaleler

Yaşam tarzı değişikliği, glisemik kontrolü iyileştirmek ve kardiyovasküler komplikasyon riskini azaltmak için yetersiz kaldığında, T2DM tedavisinde farmakolojik müdahaleler veya ilaç tedavisi gereklidir. T2DM'de önemli risk faktörleri arasında obezite, yaş ve fiziksel aktivite eksikliği bulunmaktadır (Capriotti 2005).

Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE), T2DM yönetimi için kılavuzlar sunmaktadır. T2DM için ilaç tedavisinde birinci basamakta, metformin, insülin sekretagodları ve akarboslar gibi bir oral antidiyabetik ajan sınıfı olduğu belirtilir. T2DM için ikinci sıra ilaç tedavisi, diğer oral ajanlar (örneğin di peptidilpeptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü, tiazolidindionlar) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistidir. Bu ilaçlar, kandaki glukoz seviyesi yetersiz kaldığında veya hasta birinci basamak ilaç tedavilerini tolere etmediğinde hastaya verilir. Son aşama, insülin tedavisinin başlatılması ve oral tedaviler başarısız olduğunda insülinin

oral bir ajanla birleştirilmesidir.

2.6.2.1 Sıklıkla kullanılan farmakolojik tedavi yöntemleri

Tip 2 DM'yi karakterize eden kronik hiperglisemi, azalmış insülin sekresyonu veya insülin direnci ile birbirini etkileyen iki patojenik mekanizmanın kombinasyonundan kaynaklanır. Ek olarak, pankreas α hücrelerinin hasar görmesi nedeniyle, glukoz veya karbonhidratların alınmasından sonra paradoksal olarak artan yüksek bir glukagon konsantrasyonu vardır (Baggio and Drucker 2007). İnkretine dayalı tedavilerin bulunması ve T2DM'deki patojenetik rolü, diyabetin patogenezinde ve yönetiminde önemli bir gelişmeye neden olmuştur. GLP-1 reseptör agonistleri, endojen GLP-1'in etkilerine benzerken, DPP-4 inhibitörleri hormonun hızlı bozulmasını önler. Hem GLP-1 reseptör agonistleri hem de DPP-4 inhibitörleri, insülinde ve diğer bazı oral anti-diyabetik ilaçlarda görülen hipoglisemi riskini en aza indirir. GLP-1 reseptör agonisti veya bir DPP-4 inhibitörü ile tedavi, insanlarda β hücre fonksiyonunda bir ilerleme sağlayabilir. İnkretinler, glukoza bağımlı bir şekilde yemek yedikten sonra insülin salgılanmasını artıran bağırsak hormonlarıdır. Sırasıyla ince bağırsaktaki 'L' ve 'K' hücreleri tarafından dolaşıma salgılanan iki ana inkretin hormonu olan GLP-1 ve glukoza bağımlı insülin tropik polipeptid (GIP), vücuttaki insülin salınımının % 50 ile % 70'inden sorumludur (Baggio and Drucker, 2007). İnsülinotropik etkilerin yanı sıra GLP-1, glukagon salınımını bastırır, hepatik glukoneogenezi azaltır, mide boşalmasını geciktirir ve tokluğu artırarak gıda alımını azaltır (Zander *et al.* 2002).

2.6.2.2 İnsülin bazlı olmayan tedaviler

Diyabet T2DM'nin oral anti-diyabetik ajanlarla tedavisi, açlık ve tokluk sonrası hiperglisemiyi azaltmanın yanı sıra iyi bir glisemik kontrolün yeniden sağlanması ve sürdürülmesi üzerinde yoğunlaşır. Bu diyabetik ajan sınıfları, insülin sekresyonunu, insülin etkisini artıran ve hepatik glikoz üretimini en aza indiren ve bağırsak karbonhidratlarının sindirimini ve emilimini geciktiren ajanları içerir. Oral anti diyabetik ajanlara düşük dozla başlanmalı, ardından bazı hastalar tarafından kapiller kan şekerinin kendi kendine takibi ile yapılan glikozlanmış hemoglobin (HbA1c) ölçümü

yapıldıktan sonra glisemik yanıta göre doz ayarlanabilir. Oral anti-diyabetik ajanlar genellikle karşılaştırılabilir bir ortalama glikoz düşürücü etkiye sahiptir ve HbA1c'de yaklaşık % 1-2'lik bir azalma meydana getirirler (Krentz and Bailey 2005).

A) Sülfonilüre

Sülfonilüre, T2DM tedavisi için yarım yüzyıldır kullanılmaktadır. Bu ajanlar, pankreas adacığının P-hücresinden insülin salgılanmasını uyararak kan glikoz seviyelerini düşürür. T2DM tanısından sonra erken aşamada kullanıldıklarında çok etkilidirler ve ayrıca farmakolojik olmayan önlemler (örneğin diyet, egzersiz) uygulamalarına rağmen istenen glisemik indeksi elde edemeyen veya sürdüremeyen ve aşırı kilolu hastalar için oldukça iyi oral ilaçlardır. Ucuzdurlar ve diğer anti-diyabetik ajanlarla kombine edilerek tedavi için kullanılabilirler. Bununla birlikte, glikoz üretimini engelleme ve düşük glikoz seviyesinde insülin salınımını uyarma yeteneklerinden dolayı hipoglisemiye neden olabilirler. Ayrıca iştah artışı, istenmeyen kilo alımı ve uzun vadeli kardiyovasküler hastalık riski gibi bir yan etkiye de sahiptirler (Krentz and Bailey 2005).

B) Biguanidler

Metformin, T2DM tedavisi için mevcut olan en ucuz ve en tanınmış oral anti-diyabetik ilaçlardan biridir. Metformin, sülfonilüre gibi T2DM hastaları için reçete edilen diğer oral anti-diyabetik ilaçlarla kombinasyon halinde temel oral tedavide kullanılabilir. Metformin, karaciğer duyarlılığını artırır, hücresel enerjinin yanı sıra glikoz ve lipid metabolizmasını koordine eder. Açık hipoglisemiye ve kilo alımına neden olmadan glikoz düşürücü eylemler sergiler. Bazı durumlarda obez hastalarda kilo kaybını artırır. İskelet kası tarafından glikoz alımı da metformin tarafından artırılır (Capriotti 2005).

C) Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri

Mevcut alfa-glukozidaz inhibitörleri arasında en yaygın olarak miglitol, vogliboz ve

akarboz bulunur. Kilo alımına veya hipoglisemiye neden olmadan karbonhidrat sindirimini yavaşlatarak yemek sonrası hiperglisemiyi azaltma konusunda iyi bir güvenlik siciline sahiptirler. Alfa-glukozidaz inhibitör ajanlarının en yaygın yan etkisi gastrointestinal ajandır (Krentz *et al*. 2005).

D) Tiazolidindionlar

Tiazolidindionlar, nükleer reseptör peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör-(PPARG) için agonist olan bir insülin duyarlılaştırıcı ilaç sınıfıdır. İlk TZD, troglitazon (Rezulin ©), 1997'de Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmak üzere onaylanmıştır ve hemen ardından pioglitazon (Actos ©) ve rosiglitazon (Avandia ©) onaylanarak kullanılmaya başlanmıştır (Yki-Järvinen 2004).

2.7 Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi

Yetişkinler arasında yaşa göre standartlaştırılmış diyabet prevalansı, AB ülkelerinde 2017 yılında ortalama % 6 bulunmuştur. Bu oran ülkemiz için %11,9'dur. 2020 yılındaki verilere göre diyabet hastası en fazla olan ülkeler Hindistan, Çin ve Amerika Birleşik Devletleri'dir. Diabetes mellitusun akut ve kronik komplikasyonları, hastaneye yatışların başlıca nedenleridir. Asyalı hastalar, Avrupalılarla karşılaştırıldığında, diyabet teşhisi sırasında makro ve mikro vasküler hastalık kanıtları gözlenmiştir. Günümüzde yeni vakaların yaklaşık yüzde 44'ünü oluşturan diyabet, böbrek yetmezliğinin en yaygın nedenidir. Diyabet kontrol altına alındığında bile, kronik böbrek hastalığına (KBH) ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Böbrek yetmezliği, kronik böbrek hastalığının son aşamasıdır. Hindistan'da nefropati prevalansı, Birleşik Krallık'taki Asya Kızılderililerindeki % 22,3 prevalansına kıyasla daha azdır (Vellore'de % 8,9, Chennai'de % 5,5). Kronik böbrek yetmezliği hastalarında diyabetik nefropati prevalansı % 30,3'dür ve bunu kronik interstisyel nefrit (% 23) ve kronik glomerülonefrit (% 17,7) izlemektedir (Chowdhury and Lasker 2002).

2.8 Diyabetik Komplikasyonların Gelişiminde Risk Faktörleri

Diyabetik nefropati, şeker hastalığının bir sonucu olarak ortaya çıkan böbrek hastalığıdır. Nefropati, dünya çapında kronik böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenidir ve diyalize giren hastaların yaklaşık üçte birinde böbrek yetmezliğinden sorumludur. Daha uzun süre diyabet, hipertansiyon, zayıf metabolik kontrol, sigara içme, obezite ve hiperlipidemi gibi ortak risk faktörlerine sahip hastaların diyabetik komplikasyonlara daha yatkın olduğu öne sürülmektedir. Klag *et al.* (2005) tarafından yapılan geriye dönük bir çalışmada, kan basıncındaki yükselmelerin son dönem böbrek hastalığı için güçlü bir bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Daha düşük vücut kitle indeksine rağmen Asya Kızılderili Fenotipi" insülin direnci, daha yüksek bel çevresi, daha düşük adiponektin ve daha yüksek C-reaktif protein seviyelerini içeren Hintliler ile karşılaştırıldığında bazı benzersiz klinik ve biyokimyasal anormallikleri göstermektedir. Bu fenotip, Asyalıları diyabete ve erken komplikasyonlara daha yatkın hale getirmektedir. Avrupalılar, Amerikalılar ve Asyalılar arasında toplam kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri çok benzerdir. Ancak Asyalı hastalarda HDL kolesterol önemli derecede daha düşük ve trigliserid seviyesi oldukça yüksektir.

Sowers (2002) diyabetin böbrek hastalığı ile ilişkisini incelemiş, KBH ve albüminürinin artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) ve ölüm oranları ile ilişkili olduğunu ve diyabetli kişilerde kardiyovasküler risk faktörlerinin bir parçası olarak kabul edilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Lorenzo *et al.* (2010) glomerüler filtrasyon hızının 1,73 µ'de <60 mL/dak. olduğu durumlarda, trigliseridler, serbest yağ asitleri ve ürik asit ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu durum, KBH (Kronik böbrek hastalığı) ile diyabet gelişme riskinin ilişkisini işaret etmektedir (Go *et al.* 2004).

2.9 Böbrek Yetmezliğinin Patojenezi

Glomerular endotelyal bariyer anormallikleride dahil olmak üzere, aşırı filtrasyona ve

azalmış renal tübüler hücre albümin bozunmasına ve yeniden emilimine neden olan çeşitli albüminüri mekanizmaları vardır. Glomerüler hipertansiyon, inflamasyon ve oksidatif stres anjiyotensin-II ve bu süreçlere katkıda bulunan mekanik stres faktörleri ile albüminüriyi kötüleştirir. Diyabette böbrek hastalığının vazodilatasyon anormallikleriyle ilişkili olduğu ve endotelden türetilen nitrik oksit (NO)'in aracılık ettiği reaktif oksijen türleri oluşturduğu bulunmuştur. Bu da vasküler ve metabolik anormallikler arasında bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Anjiyotensin II, NO'nun peroksinitrite metabolizmasını arttırır ve bu da endotelden türetilen vazodilatasyonu daha da bozar (Coresh *et al.* 2003).

Başka bir mekanizmada, hücresel işaretleyici CD 34 ile nicelendirilebilen endotelyal progenitör hücrelerin (EPC'ler) üretme yeteneğindeki azalmanın, KVH riskinin artmasına yol açtığı ortaya konmuştur. Kemik iliğinden türetilen bu hücreler, hasarlı endotelyumun yerini almada rol oynar ve azalmış endotele bağlı vazodilatasyonu olan kişilerde azalır. Hem anjiyotensin II hem de aldosteron, EPC'lerin üretimini inhibe ederken, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI'ler) seviyelerini yükseltir (Hill *et al.* 2003).

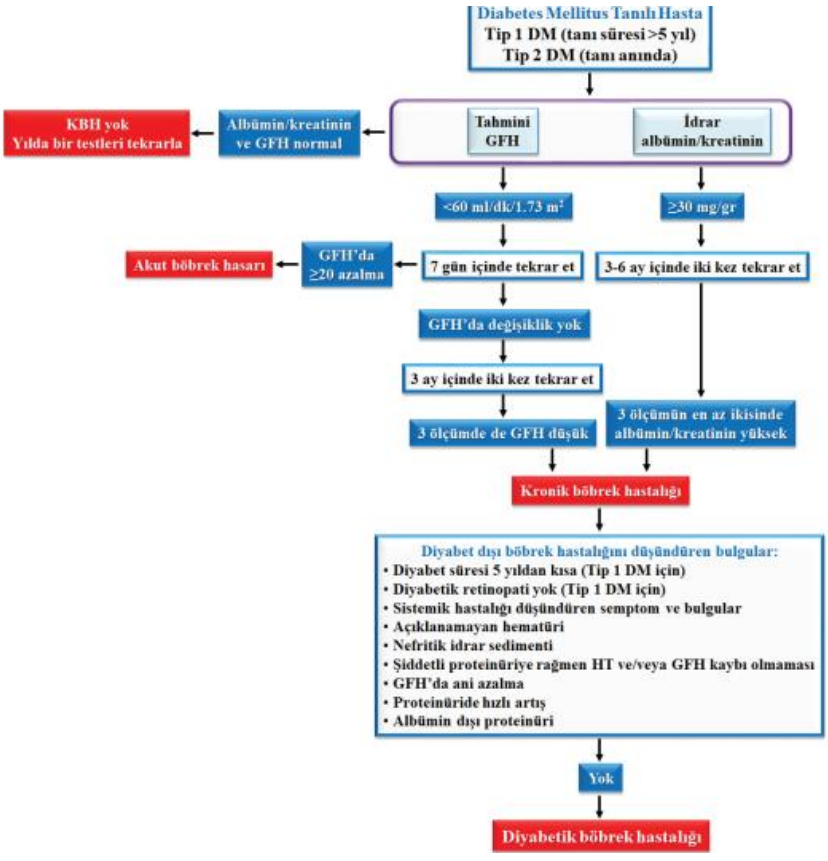
Sowers (2002), statinlerin etki mekanizmasının, fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) yolu ile endotelyal nitrik oksit sentaz transkripsiyonunda bir artış ve küçük moleküler ağırlık G'nin mobilizasyonunun statin ile indüklenen inhibisyonu olduğunu hipotez ederek dislipidemi ve KVH arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Ayrıca, Sowers (2002) doğrudan renin inhibitörü aliskiren'in böbrek hastalığında anjiyotensin reseptör bağlayıcılarına benzer faydalara sahip olduğunu ileri sürmüştür.

Charles and Brosius (2005) renal glikoz taşıyıcı ekspresyonunun diyabetik nefropati gelişimi ile ilişkisini araştırmışlardır. Başlıca mezanjiyal glukoz aktarıcı olan GLUT1'in ekspresyonu, hücre dışı matris üretimini düzenler. GLUT1'i aşırı eksprese eden mezanjiyal hücreler, hem Tip I hem de IV kollajen üretimini arttırır ve ayrıca fibronektin ve laminin üretimini artırarak, diyabetinkine benzer bir fenotipe yol açar. Hayvan modellerinde, glomerüllerde aşırı GLUT1 ekspresyonu, artan ortalama glomerüler hacim, mezanjiyal genişleme ve skleroz ile diyabetik böbrek hastalığına

benzeyen bir nefropati fenotipi yaratır (Heilig et al. 2006, Heilig *et al.* 2008).

2.9.1 Böbrek hastalığında glikoz homeostazı

Glikoz homeostazı, hem hiperglisemi hem de hipoglisemi açısından yüksek riske maruz kalan KBH hastalarında aşırı derecede değişmiştir. Hem yüksek hem de düşük glisemik seviyeler, bu hasta grubunda artmış morbidite ve kısalmış ömür ile ilişkilidir. KBH hastalarında artmış hipoglisemi riski ile ilişkili faktörler arasında azalmış renal glukoneogenez, bozulmuş metabolik yollar (ilaçların metabolizmasının değişmesi dâhil) ve azalmış insülin klirensi bulunur. Hemodiyalize bağlı hipoglisemiden ve diğer glisemik düzensizliklerden kaçınmak için diyabetik hastalar için uyarlanmış uygun glisemik kontrol gereklidir (Abe and Kalantar-Zadeh 2015). Şekil 2.2'de hiperglisemi ve hipoglisemiye yatkın kronik böbrek hastalığı olayları detaylı bir şekilde şematik olarak verilmiştir.



Şekil 2.2 Hiperglisemi ve hipoglisemiye yatkın kronik böbrek hastalığı olayları

2.9.2 Kronik böbrek hastalığında glisemik izleme

Glisemik kontrol eksikliği böbrek yetmezliğinin ilerleme oranını artırdığından, KBH'nin erken evrelerinde uygun glisemik kontrol çok önemlidir. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS), daha sık tıbbi takip ile birlikte belirlenen yoğun glisemik kontrolün DM2'nin neden olduğu uzun vadeli komplikasyonları azaltabileceğine dair ilk kanıtı sağlamıştır. Hiperglisemi, DM'nin biyokimyasal belirteci olmasına rağmen, hemoglobin A1c (HbA1c)'in, 1976'da rutin klinik uygulamaya girmesinden bu yana, DM'nin teşhisi ve izlenmesinde yavaş yavaş temel taşı haline gelmiştir. HbA1c ölçümünü etkileyen bazı faktörler vardır ve bunlar; hücre içi-hücre dışı glikoz homeostazı, kırmızı kan hücrelerinin hayatta kalma süresi (hemolitik anemi) ve hemoglobin glikasyonunun glisemik olmayan genetik belirleyicilerindeki farkıdır. Bu nedenle, bireylerde DM tanısı için tek kriter olarak HbA1c'nin kullanılması yanlış sınıflandırmaya yol açabilir. Bir tanısal belirteç olarak HbA1c ayrıca diyabetiklerde metabolik kontrol derecesini değerlendirmek ve vasküler komplikasyon riskini tahmin etmek için de kullanılır (Herman and Cohen, 2012, Koenig *et al.* 1976).

Kronik böbrek hastalarında uzun dönem glisemik kontrolü yansıtmada HbA1c'nin rolü konusunda çelişkili bulgular vardır. Dahası, glisemik kontrol ve sonuçlar arasındaki ilişki, KBH olan veya olmayan hastalarda farklı olabilir. Üremi, her vakayı kişiselleştirilmiş bir şekilde değerlendirme ihtiyacını yaratan benzersiz bir iç ortama neden olur. Bu nedenle, özellikle KBH'li bireylerde glisemik kontrolün izlenmesine yönelik belirteçlerin değerlendirilmesi gerekir.

2.10 Kan Şekeri Konsantrasyonu

Biyolojik varyasyona göre, hastaların yanlış sınıflandırılmasından kaçınmak için, glikoz ölçümünün analitik tutarsızlığı % 2,9 dan az ve toplam hata ≤% 6,9 olmalıdır. Yapılacak analizde, glikoz analizi toplam analitik hatayı en aza indirmeli ve yöntemler ölçülebilir sıkıntı içermemelidir.

Glikoz analizi için enzimatik yöntemler iyi standardize edilmiştir. College of American Pathologists (CAP) tarafından yürütülen bir araştırma, ABD'de birkaç laboratuvarda glikoz dehidrojenaz kullanıldığını hemen hemen tüm analizlerde heksokinaz veya glikoz oksidazın kullanıldığını ortaya koymaktadır. Glikoz, bir antiglikolitik ajan ile toplanan numunelerde 8 saat boyunca sabit kalmaktadır. Plazma, serum ve hücrelerden ayrılmış diğer sıvılarda, bakteriyel kontaminasyon yoksa glikoz seviyesi 2-8 °C'de 3 gün boyunca sabit kalmaktadır (Selvin *et al.* 2007).

2.11 Glikoz Ölçümünü Engelleyen Önemli Faktörler

Bilirubin seviyeleri > 10 mg/dL, uç nokta yöntemi kullanıldığında negatif etkileşim üretir. Trigliserid konsantrasyonları > 1100 mg/dL içeren numuneler için bulanıklık etkisi, NaCl 150 mmol/L (% 0,85) ile seyreltilerek ve ölçüm tekrarlanarak en aza indirilebilir. Bilirubin seviyeleri ≤10 mg/dL, hemoglobin ≤150 mg/dL ve trigliseridler ≤3500 mg/dL değerlerinde olduğu zaman kinetik yöntem kullanımı önemli etkileşim oluşturmaz. >100 mg/dL konsantrasyonlardaki askorbik asit de reaksiyona müdahale ederek hatalı şekilde düşük sonuçlar verir.

2.12 Evde Glikoz İzleme veya Kendi Kendine İzleme (SM)

Kendi kendine izleme (SM) hem hasta hem de doktor için önemli bir kaynaktır. Çünkü SM günlük beslenme ve bunun sonucunda oluşan glisemik tepkiler hakkında en fazla bilgiyi sağlayan glisemik kontrol belirteçleri arasındadır. Pimazoni-Netto *et al.* (2011) olumlu sonuçlar elde etmek için SM kullanımını optimize ederek takip edilmesi gereken birkaç kriter belirlemişlerdir. Bu kriterler şöyle sıralanabilir:

- Hastaya, doğru SM uygulaması ve faydaları konusunda talimat verilmelidir.
- Hasta, sadece hastalığın ilk tanısında değil, aynı zamanda hastalık ilerledikçe de DM (Diabetus mellutus) eğitim uygulamasına devam etmelidir.
- Tüm hastalara önerilebilecek test yöntemi yoktur. Aksine, bu yöntem kişiselleştirilmeli ve her hastanın klinik koşullarına uyarlanmalıdır.

Bununla birlikte, bir glisemik varyasyon modeli oluşturmanın temel olduğuna şüphe

yoktur. Kardiyovasküler risk için izole bir faktör olarak glisemik değişkenliğin önemi iyi bilinmektedir. SM ile ilgili bir diğer önemli parametre, belirli bir yazılımla ilgili bilgilere ulaşma, anlama ve karar vermeyi kolaylaştıran grafikler oluşturma potansiyelidir.

2.13 Glikozlanmış Hemoglobin

Glikasyon, bir şekerin bir protein veya lipide kovalent olarak bağlanmasıdır. Glikasyona katılan tipik şekerler, glikoz, fruktoz ve bunların türevleridir. Bu düşünceye uygun olarak, glikosile hemoglobin terimi yanlıştır. Genel "glikozlanmış hemoglobin" terimi, hemoglobin A (HbA) ile belirli şekerler arasındaki reaksiyonlardan oluşan bir grup maddeyi ifade eder. Bu süreç konsantrasyona ve zamana bağlıdır. Bu durum mevcut glikoz konsantrasyonu ne kadar yüksekse, HbA1c konsantrasyonunun o kadar yüksek olduğu anlamına gelir. Aksine, zamanla glikozun hemoglobine bağlanması daha düşüktür. HbA1c, plazma glikozunun aksine intra-eritrositik bölmedeki glikoz konsantrasyonuna bağlı olan enzimatik olmayan glikasyonu temsil eder. Bazı çalışmalarda, KBH olan ve olmayan diyabetik hastalarda HbA1c ve glikoz konsantrasyonları arasında iyi bir pozitif korelasyon bulunsa da, HbA1c ile ortalama glukoz arasındaki değişken ilişki potansiyel bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir.

Normalde hemoglobinin %97'si HbA'dır. HbA'nın yalnızca %6'sı glikasyon sürecinden geçer ve HbA1c oluşur. HbA'nın %94'ü herhangi bir şekerin neden olduğu hiçbir eyleme katılmaz ve HbA0 olarak adlandırılır. Sırasıyla, HbA1c glikasyonu üreten şekerin türüne göre alt tiplere ayrılır. HbA1c'nin %20'si HbA1a ve HbA1b'yi oluşturan fruktoz-1,6-difosfat ve glikoz-6-fosfattan etkilenir. HbA1c'nin geri kalan % 80'i glisemik varyasyona bağlıdır ve HbA1c olarak adlandırılır (Lenters-Westra *et al.* 2013).

2.14 Kullanılan Ana Laboratuvar Yöntemleri

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC, diyabet kontrol ve komplikasyon

denemesinde uygulanan bir yöntem), boronik asit afinite kromatografisi, enzimatik, immünolojik test ve kapiler elektroforez yöntemleri Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından onaylanmıştır. Farklı yöntemler farklı glikolize hemoglobin oranlarını ölçtüğü için sonuçlar farklıdır. Bununla birlikte, hemoglobin varyantları veya etki eden faktörlerin bulunmadığı bir örnekte mükemmel bir korelasyon gözlenmektedir. NGSP aracılığıyla, glikolize hemoglobin değerleri, kullanılan yöntemden bağımsız olarak, hastanın glisemik durumunun eşdeğer sonuçlarını sağlamak için ifade edilebilir, böylece aynı kriterler geniş çapta uygulanabilir. Bu yöntemler ile HbA1c seviyeleri, açlık ve tokluk kan glukozu, kreatinin, trigliserid, total kolesterol ve HDL kolesterol seviyeleri fotometrik, idrar protein ve mikroalbumin düzeyleri türbidimetrik, TSH, sT3, sT4, B12 vitamini ve folik asit seviyeleri elektrokemilüminesans yöntemle ölçülmektedir.

2.14.1 Teknik müdahaleye neden olan önemli faktörler

HbA1c dozajında etkileşim meydana gelebilir ve bu kullanılan yönteme bağlıdır. HbA1c ölçümlerini artıran faktörler arasında böbrek yetmezliği, asetilsalisilik asit kullanımı, hipertrigliseridemi ve hiperbilirubinemi sayılabilir. Son olarak, HbA1c ölçüm sonuçlarını düşüren faktörler, örneğin C ve E vitaminleri gibi hemoglobin glikasyon inhibisyon faktörlerini içerir (Gallagher *et al.* 2009).

2.14.2 Laboratuvardaki klinik durumlar

Yönteme bağlı olarak HbA1c dozajı ile etkileşim meydana gelebilir. HbA1c ölçümlerini artıran faktörler arasında polisitemi, demir eksikliğine bağlı anemi, folik asit veya B12 vitamini, kronik alkolizm ve opiatlar sayılabilir. HbA1c ölçümlerini azaltan faktörler arasında kırmızı kan hücrelerinin yarı ömrünü kısaltan durumlar kurşun zehirlenmesi, böbrek yetmezliğine bağlı eritropoetin eksikliği, multipl miyelom, hipertiroidizm, lösemi ve sıvı kaybı ile şiddetli yanıklar ve proteinler şeklinde sıralanabilir (Gallagher *et al.* 2009).

2.14.3 KBH'de glikolize hemoglobinin sınırlamaları

HbA1c, son 90 gündeki ortalama kan şekeri düzeyinin bir ölçüsüdür. Glikoza ek olarak, diğer faktörler de HbA1c'yi etkileyebilir. KBH hastalarında HbA1c dozunun sorgulanmasının ana nedeni budur. HbA1c'yi etkileyen faktörler arasında birkaç tanesine dikkat edilmesi gerekir. İlk olarak, HbA1c oluşumu, glikoz ve kan eritrositlerinin konsantrasyonları arasındaki etkileşime (yoğunluk ve süre) bağlıdır. Ortalama olarak, eritrositler erkeklerde 117 gün ve kadınlarda 106 gün hayatta kalır (Gallagher *et al.* 2009).

HbA1c ile diğer glisemik kontrol ölçümleri arasındaki tutarsızlık, eritrositlerin kısmen farklı yaşam sürelerinden dolayı olabilir. Demir veya B12 vitamini eksikliği veya aplastik aneminin neden olduğu azalmış eritropoez, artan sayıda yaşlanmış kırmızı kan hücresine ve ardından glisemik kontrolle ilişkili olmayan HbA1c'de ilerleyici bir artışa yol açar (Gallagher *et al.* 2009).

Demir eksikliğine bağlı anemi, HbA1c'yi % 2'ye kadar artırır ve bu, demir takviyesi ile geri döndürülebilir. Tersine, eritropoietin, demir ve vitamin B12 uygulamasından sonra hemolitik anemi vakalarında HbA1c'de azalma gözlenir. Canlı kırmızı kan hücrelerinin azalması nedeniyle, daha genç eritrositlerin glisemik ortama maruz kalma süresi daha kısadır ve bu nedenle daha az glikasyona uğrar. Bunun en yaygın örneği orak hücre anemisidir. Hücre anemisi durumunda, HbA1c'yi oluşturmak için normal HbA0 glikasyonuna ek olarak, HbC (Afrika popülasyonları), HbD (yerli popülasyonlar), HbE (Asya popülasyonları) veya HbS'den (orak hücre anemisi) türetilen diğer glikasyon ürünleri oluşabilir (Gallagher *et al.* 2009).

Yapılan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması Kongresinde gerçekleştirilen bir çalışma da alkol tüketimi, diyabetli 1024 yetişkinde düşük HbA1c seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, Tip 1 veya 2 diyabetli 38564 yetişkin hastadan oluşan geniş bir takip çalışmasında doğrulanmıştır. Alkol tüketiminin artışı, daha düşük HbA1c değerlerinin elde edilmesine neden olur. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, Hb'nin lipid peroksidasyonu hemoglobin glikasyonunu artırabilir.

Sürekli olarak aspirin kullanımı ve yüksek dozda antioksidan alımı glikasyonu inhibe ettiği için HbA1c'yi azaltabilir. Ek olarak, yeni yöntemlerin hemoglobinopatilerin varlığını farklı şekilde tespit ettiğini ve karbamile hemoglobinin varlığının dozajı etkileyebileceğinin vurgulanması önemlidir. Sonuç olarak, böbrek yetmezliği olan hastalarda, HPLC kullanılarak ölçülen HbA1c seviyeleri daha yüksektir (Gallagher *et al.* 2009).

2.15 Glikatlanmış Albümin

Glikatlanmış albüminin (GA) dozajı, glisemik kontrolün potansiyel bir belirteci olarak ilgi çekmektedir. GA, albüminin glikoz tarafından enzimatik olmayan oksidasyonu ile oluşan bir ketoamindir. GA ölçümü için afinite kromatografisi, iyon değişim kromatografisi, HPLC, immünolojik test teknikleri, kapiler elektroforez ve diğer elektroforetik ve enzimatik testler dâhil olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılabilir. Cinsiyet, kırmızı kan hücresi ömrü veya eritropoietin tedavisinden etkilenmez. Bununla birlikte, sonuçlar yaş, beslenme durumu, albüminüri, siroz, tiroid disfonksiyonu ve sigaradan etkilenebilir. GA, vücut kitle indeksi, vücut yağ kütlesi ve viseral yağ dokusundan ters olarak etkilenir (Speeckaert *et al.* 2014).

2.16 Glikatlanmış Fruktozamin

Fruktozamin, hemoglobinden sonra ana plazma fraksiyonu albümin olan glikolize edilmiş tüm proteinlere verilen genel bir isimdir. Fruktozaminin dozajı sürekli hale getirmesi ve dolayısıyla HbA1c ölçümünden daha ucuz ve daha hızlı olmasına rağmen, klinik kullanımı konusunda fikir birliği yoktur (Cohen *et al.* 2003). Fruktozamin seviyesi, son gün ile önceki 10-14 gündeki ortalama glikoz seviyeleri ile daha iyi ilişkilidir. Bu, glikolize albüminin yaklaşık % 90'ını temsil ettiği toplam glikolize serum proteinlerinin bir ölçüsü olduğundan, fruktozamin konsantrasyonları serum proteinlerinin konsantrasyonlarından ve farklı proteinlerin profilinden etkilenebilir. Ayrıca fruktozamin, bilirubin konsantrasyonundan, üre ve ürik asit gibi moleküler ağırlığı düşük maddelerden etkilenir. GF, hemoglobin metabolizmasındaki değişiklikler ile etkilenmez. Ancak, protein dönüşümündeki bozukluklardan etkilenir. Referans

değerler yaşa, cinsiyete, örnek popülasyona ve uygulanan test yöntemine bağlıdır. Veriler KBH hastalarında fruktozamin ve glikoz konsantrasyonları arasındaki korelasyonla ilgili çelişkili sonuçlar göstermektedir. Değerler nefrotik sendrom, tiroid hastalıkları, glukokortikoidlerin uygulanması, karaciğer sirozu ve sarılıktan etkilenebilir (Cohen *et al*. 2003).

2.17 Böbrek Hastalığının Gelişimi

Diyabetik nefropatinin gelişmesi uzun yıllar alır. Bazı insanlarda, böbreğin filtreleme işlevi, şeker hastalığının ilk birkaç yılında normalden daha yüksektir. Böbrek hastalığı gelişen kişilerde, mikroalbüminüri adı verilen bir durum olan az miktarda kan protein albümini idrara sızmaya başlar. Böbreğin filtreleme işlevi bu dönemde genellikle normal kalır. Hastalık ilerledikçe, idrara daha fazla albümin sızar, bu da makroalbüminüri veya proteinüri olarak bilinen bir durumdur. İdrardaki albümin miktarı arttıkça, böbreğin filtreleme işlevi genellikle düşmeye başlar ve bu durum vücudun çeşitli atıkları tutmasına neden olur. Böbrek hasarı geliştikçe, kan basıncı da sıklıkla yükselir veya hipertansiyon böbrek hasarı sürecini azaltabilir. Böbrek hasarının erken tespiti süreci geciktirmeye yardımcı olabilir. Bu süreçler yavaş olduğundan, böbrek hasarı nadiren şeker hastalığının ilk 10 yılında meydana gelir ve 15-25 yıl genellikle böbrek yetmezliği oluşmadan önce geçer. Hiçbir böbrek yetmezliği belirtisi olmaksızın 25 yıldan fazla şeker hastalığı ile yaşayan kişilerde, diyabet hastalığına yakalanma riski azalır.

2.18 Kronik Tübüler Disfonksiyonunun Biyo Belirteçleri

Diyabetik nefropatinin erken tespitinde, kan basıncı kontrolü, glisemik kontrol, sigarayı bırakma ve kardiyovasküler riskin artmasını engelleme ile uzun vadeli sonuçlar iyileştirilebilir. Tübüler proteinüri, glomerüler fonksiyon normal olduğunda, ancak proksimal tübüllerin emme kapasitesi azaldığında ortaya çıkar. Bu sürecin biyolojik belirteçleri Çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.1 Diyabetik nefropatide kronik tübüler disfonksiyon için çeşitli testler

Test ismi	Kullanımı
Kan üre nitrojeni (serum veya plazma) Yöntem: Spektrofotometri	Akut veya kronik böbrek hastalığının ilk teşhisi
Kreatinin (serum veya plazma) Yöntem: Spektrofotometri	Akut veya kronik böbrek hastalığının ilk teşhisi
Mikroalbümin (idrar) Yöntem: İmmünotürbidimetrik	● Tarama testi olarak kullanılabilir ● Diyabetik hastalarda başlangıçtaki böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için kullanışlıdır ● İnsüline bağımlı diabetes mellitusta diyabetik nefropatinin izlenmesinde faydalıdır
Kreatinin bazlı glomerüler filtrasyon hızı (tahmini) Yöntem: Spektrofotometri	Böbrek fonksiyonunu tahmin edilir ve izleme aracı olarak kullanılır. (Test, serum kreatinin referans aralıklarını bildirir)
Sistatin-C bazlı glomerüler filtrasyon hızı (tahmini) Yöntem: Nefelometri	Böbrek hastalığı için yararlı belirteci olabilir; ancak, test, referans aralığının bulunmaması nedeniyle spesifiklikten yoksundur
Retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4) Yöntem: Ticari olmayan enzime bağlı immünosorbant testi (ELISA)	Erken diyabetik nefropati için bir belirteç olarak kullanılabilir. Sınırlı çalışmalar mevcuttur
Adiponektin Yöntem: Rekabetçi radyoimmünoassay	Tip 2 diyabette böbrek fonksiyon bozukluğu ile ters korelasyon gösterir
Bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) Yöntem: ELISA	CTGF atılımı GFR ile ters orantılıdır
Alfa-1-mikroglobulin (idrar) Yöntem: Nefelometri	Diyabetik hastalarda böbrek tutulumuna işaret edebilir
Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP) Yöntem: ELISA	Proksimal tübüler hücrelerde ifade edilir ve diyabetik nefropatinin şiddeti ile ilişkili olabilir. Daha büyük ve kesin çalışmalar gereklidir

2.19 Böbrek Fonksiyon Testleri

Böbrekler, hücre dışı sıvı hacminin düzenlenmesi, serum ozmolalitesi ve elektrolit

konsantrasyonlarının yanı sıra eritropoietin ve 1,25-dihidroksi D vitamini ve renin gibi hormonların üretimi, üre, kreatinin ve ürik asit gibi toksinlerin atık ürünlerin atılmasında hayati bir rol oynar. Böbreğin fonksiyonel birimi, glomerulus, proksimal ve distal tübüller ve toplama kanalından oluşan nefrondur. Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi, böbrek hastalığı olan veya böbrek fonksiyonunu etkileyen patolojileri olan hastaların tedavisinde önemlidir. Böbrek fonksiyon testleri, böbrek hastalığının varlığının belirlenmesinde, böbreklerin tedaviye tepkisinin izlenmesinde ve böbrek hastalığının ilerlemesinin belirlenmesinde faydalıdır. Ulusal Sağlık Enstitüleri'ne göre, kronik böbrek hastalığının (KBH) genel prevalansı yaklaşık % 14'tür. Dünya çapında KBH'nin en yaygın nedenleri hipertansiyon ve diyabettir (Okoro and Farate 2019, Nwose *et al.* 2019, Damiati 2019, Rodríguez-Cubillo *et al.* 2019).

2.19.1 Örnek toplama

Örnek toplama gereksinimleri, uygulanacak prosedür veya yapılacak teste bağlıdır. Genel olarak, serum kreatinin ve kan üre nitrojen (BUN) seviyeleri için, ek hasta hazırlığı gerekmez ve rastgele bir kan örneği yeterlidir. Bununla birlikte, yakın zamanda yüksek miktarda tüketilen proteinin sindiriminin etkisi, serum kreatinin ve üre düzeylerini önemli ölçüde artırabilir. Ayrıca hidrasyon durumu, BUN ölçümü üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. 24 saatlik idrar kreatinin klirensi gibi zamanlı idrar toplama işlemleri için, idrarın gerekli süre boyunca doğru bir şekilde toplanması önemlidir. Çünkü eksik veya fazla toplanması nihai sonuçları etkileyecektir. Bu nedenle, 24 saatlik bir örnek toplamaya göre 5 ila 8 saatlik zamanlanmış bir toplama tercih edilir. Numunenin epitel hücreleri ve komensal bakteriler tarafından kontamine olma olasılığı daha düşük olduğundan, idrar analizi için orta akım idrarın toplanması gerekir (Gai *et al.* 2019, Kamianowska *et al.* 2019, Wiles *et al.* 2019).

2.19.2 Böbrek fonksiyon test yöntemleri

2.19.2.1 Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi

Böbrek fonksiyonunu araştırmak ve değerlendirmek için yararlı olan birkaç klinik

laboratuvar testi bulunmaktadır. Klinik olarak, böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için en pratik testler, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) belirlemek ve proteinüriyi (albüminüri) kontrol etmektir.

2.19.2.2 Glomerüler filtrasyon hızı

Glomerüler fonksiyonun en genel göstergesi, glomerüler filtrasyon hızı(GFR)'dır. GFR, plazmadaki maddelerin glomerulustan süzüldüğü dakika başına mililitre cinsinden hızdır. Yetişkin bir erkek için normal GFR dakikada 90 ile 120 mL'dir. İdeal bir GFR belirtecinin özellikleri aşağıdaki gibidir:

- Sabit bir hızda plazmada endojen olarak görünmelidir
- Glomerülde serbestçe filtrelenmelidir
- Renal tübül tarafından ne yeniden absorbe edilebilir ne de salgılanabilir
- Ekstrarenal eliminasyona uğramamalıdır.

Şu anda böyle bir endojen belirteç bulunmadığından, GFR'nin eksojen belirteçleri kullanılmaktadır. Bir polisakkarit olan inülin kullanılarak GFR'nin değerlendirilmesi, GFR'nin tahmini için referans yöntem olarak kabul edilir. İnülin infüzyonunu ve ardından belirli bir süre sonra inülinin klirens oranını belirlemek için kan seviyelerinin ölçülmesini içerir. Kullanılan diğer eksojen belirteçler, krom-51 etilen-diamin-tetra-asetik asit (51Cr-EDTA) ve teknesyum-99-etiketli dietilen-triamin-pentaasetat (99 Tc-DTPA) gibi radyoizotoplardır. En ümit verici eksojen belirteç, özellikle çocuklarda radyoaktif olmayan kontrast madde olan iyoheksoldür. Eksojen belirteçlerin kullanımıyla ilgili rahatsızlık, özellikle testin özel merkezlerde yapılması gerekmesi ve bu maddeleri test etmenin zorluğu, endojen belirteçlerin kullanımını arttırmaktadır.

2.12.2.2.1 Kreatinin

Glomerüler fonksiyonun değerlendirilmesi için en yaygın olarak kullanılan endojen belirteç kreatininindir. Hesaplanan kreatinin klirensi, bir GFR göstergesi sağlamak için kullanılır. Bu, idrarın 24 saatlik bir süre boyunca veya tercihen 24 saatlik birikimin güvenilir olmaması nedeniyle 5 ile 8 saatlik doğru bir zaman diliminde toplanmasını

içerir. Kreatinin klirensi daha sonra aşağıdaki eşitlik-1 kullanılarak hesaplanır:

$$C = (U \times V) / P \quad (1)$$

Burada; C = klirens, U = idrar konsantrasyonu, V = idrar akış hızı (ml/dak) ve P = plazma konsantrasyonunu ifade eder. Kreatinin klirensi vücut yüzey alanı için düzeltilmelidir. Yanlış veya eksik idrar toplama, bu testin doğruluğunu etkileyen en önemli sorunlardan biridir. Bu nedenle belli zamanlarda toplama avantajlıdır. Ayrıca, tübüler sekresyon nedeniyle, kreatinin GFR değeri yaklaşık olarak % 10 ile % 20 oranında fazla hesaplanır.

Kreatinin kandan tamamen böbrek tarafından uzaklaştırılır. Böbrek tarafından klirensin azalması kan kreatinininde artışa neden olur. Günde üretilen kreatinin miktarı kas hacmine bağlıdır. Bu nedenle, çocuklarda ve kas hacmi azalmış olanlarda daha düşük kreatinin değerleri gözlenir. Aynı zamanda erkekler ve kadınlar arasında kreatinin değerleri arasında bir fark vardır. Kreatinin değerlerini diyetde etkiler. Kreatinin, kırmızı et tüketildikten sonra % 30 oranıda kadar değişiklik gösterebilir. Gebelikte GFR arttıkça, daha düşük kreatinin değerleri ortaya çıkar. Ek olarak, serum kreatinin, böbrek yetmezliğinin daha sonraki bir göstergesidir. Böbrek yetmezliği, serum kreatininde bir artış gözlenmeden önce % 50 oranında azalır.

Serum kreatinini, Renal Hastalıkta Modifiye Diyet (RHMD) ve KBH-EPİ (Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği) denklemi gibi eGFR hesaplama denklemlerinde de kullanılır. Bu GFR denklemleri, ırk, yaş ve cinsiyet değişkenlerini içerdikleri için tek başına serum kreatininden üstündür.

2.19.2.2.2 Kan üre nitrojen (KÜN)

Üre veya BUN, karaciğerde protein metabolizmasının ve üre döngüsünün son ürünü olarak oluşan azot içeren bir bileşiktir. Ürenin yaklaşık % 85'i böbrekler yoluyla atılır. Geri kalanı gastrointestinal (GI) sistem yoluyla atılır. Böbrek temizliğinin azaldığı

durumlarda (akut ve kronik böbrek yetmezliği/yetmezliğinde) serum üre seviyeleri artar. Üre ayrıca üst GI kanaması, dehidratasyon, katabolik durumlar ve yüksek proteinli diyetler gibi böbrek hastalıkları ile ilgili olmayan diğer durumlarda da artabilir. Üre açlık, düşük proteinli beslenme ve şiddetli deri hastalıklarında azalabilir. Serum kreatinin, böbrek fonksiyonunun değerlendirmeside üreden daha doğru bir belirteçtir, ancak böbrek hastalığında üre daha erken artar. Böbrek hastalığı öncesi bu oran 20/1'e yakınken, intrinsik böbrek hastalığında 10/1'e yakındır. Üst GI kanaması, çok yüksek bir BUN/kreatinin oranı (bazen > 30:1) ile ilişkilendirilebilir.

2.19.2.2.3 Sistatin C

Sistatin C, vücuttaki tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilen bir proteaz inhibitörü olarak işlev gören düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Sabit bir hızda oluşur ve böbrekler tarafından serbestçe filtrelenir. Serum sistatin C seviyeleri, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile ters orantılıdır. Başka bir deyişle, yüksek değerler düşük GFR'leri gösterirken, düşük değerler kreatininine benzer şekilde daha yüksek GFR'leri gösterir. Sistatin C'nin renal kullanımı kreatininden farklıdır. Glomerüller hem serbestçe süzülürken, hem de sistatin C süzüldükten sonra, kreatininin aksine proksimal renaltübüller tarafından yeniden emilir ve metabolize edilir. Bu nedenle, normal koşullar altında, sistatin C, son atılan idrara önemli bir düzeyde değildir. Sistatin C, serum ve idrarda ölçülür. Sistatin C'nin kreatinine göre avantajları yaş, kas hacmi veya diyetten etkilenmemesidir ve çeşitli raporlar, özellikle erken dönem böbrek yetmezliğinde kreatininden daha güvenilir bir GFR belirteci olduğunu göstermiştir. Sistatin C, kombine kreatinin-sistatin KDIGO CKD-EPI denklemi gibi eGFR eşitliğine de dâhil edilmiştir. Sistatin C konsantrasyonu kanser, tiroid hastalığı ve sigara içme alışkanlığından etkilenebilir.

2.19.2.2.4 Albüminüri ve proteinüri

Albüminüri, idrarda anormal albümin varlığını ifade eder. Böyle bir biyokimyasal molekül olmadığı için eski bir terim olarak kabul edilen mikroalbumin, şimdi sadece idraralbümin olarak anılmaktadır. Albüminüri, diyabetiklerde yeni başlayan

nefropatinin saptanmasında bir belirteç olarak kullanılır. Artmış endotel geçirgenliğini ifade ettiği için kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir belirteçtir ve aynı zamanda kronik böbrek yetmezliği için bir belirteçtir. İdrar albümini, analbumin/kreatinin oranı olarak 24 saatlik idrar koleksiyonlarında veya sabah erken/rastgele örneklerde ölçülebilir. Auriner sistem enfeksiyonu hariç iki durumda albüminüri varlığı glomerüler disfonksiyonu gösterir. Üç ay veya daha uzun süredir albüminüri varlığı, kronik böbrek hastalığının göstergesidir. Frank proteinüri, günde 300 mg'dan fazla protein olarak tanımlanır. Normal idrar proteini günde 150 mg'a kadardır (%30 albümin, %30 globülinler, %40 Tamm Horsfall proteini). İdrarda artan protein miktarı şunlara bağlı olabilir:

- Glomerüler proteinüri: Glomerüler filtrasyon bariyerinin plazma proteinlerine kalıcı seçiciliğindeki kusurlardan kaynaklanır (örneğin, glomerülonefrit veya nefrotik sendrom)
- Tübüler proteinüri: Proteinlerin eksik tübüler yeniden absorbsiyonundan kaynaklanır (örneğin, interstisyel nefrit)
- Taşma proteinüri: Artmış plazma protein konsantrasyonundan kaynaklanır (örneğin, multipl miyelom-Bence Jones proteini, miyoglobinüri)
- İdrar yolu iltihabı veya tümörü

İdrar proteini, 24 saatlik bir idrar toplama veya rastgele idrar proteini/kreatinin oranı kullanılarak ölçülebilir (24 saatlik numunenin neredeyse temsilcisi olduğu için sabah erken alınan numunesi tercih edilir). Albüminürinin üç kreatin düzeyi şu şekildedir:

- A1: 30 mg/g kreatininin altında
- A2: 30 ila 300 mg/g kreatinin
- A3: 300 mg/g kreatininden fazla

Nefrotik sendromda, idrarla protein atılımı günde 3,5 g'ı aşar ve ödem, hipoalbüminemi ve hiperkolesterolemi ile ilişkilidir.

2.19.3 Tübüler fonksiyon testleri

Renal tübüller, elektrolitlerin, suyun yeniden emilmesinde ve asit-baz dengesinin

korunmasında hayati bir rol oynar. Elektrolitler, sodyum, potasyum, klor, magnezyum, fosfat ve glukoz idrarda ölçülebilir. İdrar osmolalitesinin ölçülmesi, idrar tübüllerinin yoğunlaşma yeteneğinin değerlendirilmesine izin verir. 750 mOsmol/kg H_2O'dan daha yüksek bir idrar osmolalitesi, tübüllerin normal bir konsantre olma kabiliyetine işaret eder. Bir su yoksunluğu testi, frojenik diyabet insipidusu hariç tutmak için kullanılabilir. Ayrıca, distal renal tübüler asidozda (RTA), idrarı 5,3'ten daha düşük bir pH'a asitlendirememe ile distal RTA tanısını doğrulamak için bir amonyumklorür testi kullanılabilir. Fanconi sendromunda aminoasidüri, glikozüri, fosfatüri ve bikarbonat kaybı (proksimal RTA) vardır.

2.19.3.1 İdrar analizi

İdrar analizi, hastalık teşhisine yardımcı olmak için idrar özelliklerinin değerlendirilmesini içerir. Fiziksel gözlem, kimyasal ve mikroskobik incelemeden oluşur. Fiziksel inceleme, renk ve netliğin değerlendirilmesini içerir. Normal idrar saman rengindeyken dehidratasyon durumunda idrar daha koyu renktedir. Kırmızı idrar, hematüriyi gösterebilir, porfirya veya pancar gibi besinlerin diyetle alımını temsil edebilir. İdrar yolu enfeksiyonuna bağlı piyüri varlığında bulanık idrar görülebilir. Refraktometri kullanılarak veya kimyasal olarak idrar ölçme çubuğu kullanılarak ölçülebilir. Normal idrar dansitesi 1003-1030 arasında kabul edilir. Spesifik ağırlık, konsantre idrarda artar ve seyreltik idrarda azalır. İdrar ölçüm çubuğu, kimyasal analiz kullanarak idrardaki farklı analitlerin kalitatif analizini sağlar. Daldırmalı seviye ölçme çubuğu, protein, glikoz, kan, ketonlar, bilirubin, ürobilinojen, nitrit ve lökosit esterazın varlığını tespit etmek için kuru kimyasal yöntemlerini kullanır. Ölçme çubuğu, bakım noktası testi olarak gerçekleştirilebilir. İdrarın, ölçme çubuğunun kâğıdına emdirilmiş kimyasal reaktiflerle etkileşimini takiben renk değişimleri gözlenir. İdrar ölçüm çubuğu ile test edilen analitler, sağlıklı idrar örneklerinde tespit edilemez. Bilirubin normal idrarda tespit edilmez. Sağlıklı hastalarda glukoz saptanmaz. Ancak, askorbik asit (C vitamini) ve bazı antibiyotiklerin varlığı sonuçları etkileyebilir. Kan, böbrek yolu hasarı veya enfeksiyonundan sonra idrarda görülebilir. İdrar çubuğu, sadece hemoglobinin globin kısmını tespit eder ve bu nedenle idrarda miyoglobin veya hemoglobin varlığı arasındaki farkı göstermez. Ek olarak, hem sağlam kırmızı kan hücreleri (RBC) hem de

hemoglobinüri tespit edilir. Normal RBC ile idrar ölçme çubuğu testinde "kan" bulunması rabdomiyolize işaret eder ve bunu, idrar çubuğunda eritrositlerin de tespit edildiği hematüriden ayırt etmeye yardımcı olabilir. Ketonlar açlık, şiddetli kusma ve diyabetik ketoasidozda gözlenir. İdrar ölçüm çubuğu keton beta-hidroksibutiratı değil sadece asetoasetat ve asetonu saptar. Bilirubin, konjuge hiperbilirubinemi varlığında tespit edilir. Ürobilinojen tipik olarak mevcut olabilir, ancak konjuge hiperbilirubinemide yoktur ve prehepatik sarılık ve hemoliz varlığında artar. Nitrit ve lökosit esteraz, idrar yolu enfeksiyonunun göstergeleridir. Enterobakterler gibi bazı bakteriler nitratları nitritlere dönüştürür.

Mikroskobik analiz, mikroorganizmaların yanı sıra hücrelerin, kalıpların ve kristallerin varlığını değerlendirmek için idrarın ıslak hazırlık analizini içerir. Kırmızı kan dökümü genellikle glomerülonefriti gösterirken, beyaz kan hücresi kalıpları piyelonefrit ile tutarlıdır. RBC dökümleri tübüler hasarı veya glomerülonefriti gösterir. Hiyalin kalıpları proteinden oluşur ve glomerüler hastalıkta ortaya çıkabilir. Nefrotik sendromda yağlı yapıda maddeler görülür. Kristaller ayrıca idrarda da belirlenebilir ve bu aşağıdaki durumların göstergesidir:

- Üçlü fosfat kristalleri "tabut kapağı" görünümündedir ve alkali idrar ve idrar yolu enfeksiyonunda görülebilir.
- Ürik asit kristalleri iğne şeklindedir ve gut ile ilişkilidir.
- Oksalat kristalleri zarf şeklindedir ve etilen glikol zehirlenmesinde veya birincil ve ikincil hiperoksalüride bulunur.
- Sistin kristalleri altıgendir ve sistinüride görülür.

Bu çalışmada, Tip 2 kontrolsüz diyabetli erkek hastalarda serum üre ve kreatinin seviyelerinin böbrek fonksiyonları üzerine etkileri incelenmiştir. Kontrolsüz diyabet hastalarında serum üre ve serum kreatinin düzeyleri, böbreklere verilen hasarın değerlendirilebilmesi bakımından önemlidir. Kan şekeri seviyesinin zamanında düzenlenmesi, diyabet hastalığının böbrek yetmezliğine ilerlemesini önleyecektir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 Hastaların Seçimi

Çalışma Irak'ın Bağdat Vilâyeti'nde yer alan Bağdat Valiliği Al Kindi Eğitim Hastanesi'nde yapıldı. Çalışma kapsamında hastanenin dâhiliye polikliniğine başvuran ayaktan hastalar arasından Ocak 2021-Mayıs 2021 tarihleri arasında, WHO kriterlerine göre Tip 2 Diyabet tanısı konulmuş 100 adet erkek hasta seçilmiştir. Çalışmaya 50 sağlıklı erkek kontrol grubu dahil edilmiştir. Literatürde sadece kadın hastalar seçilerek yapılan çalışmalar bulunmasından dolayı bu çalışmada erkek hasta grubu seçilmiştir. Hastaların seçimi aşağıda verilen kriterlere göre yapılmıştır:

- En az beş sene önce Tip 2 diyabet tanısı almış olmak.
- Düzenli olarak doktor kontrolüne gelmiyor olmak (Kontrolsüz diyabet).
- 18 yaşından büyük olmak (Yaş üst sınırı aranmamıştır).
- Tip-2 Diyabet tanısı hâlihazırda uzman hekim tarafından doğrulanmış olmak.
- Çalışmayı ve araştırmayı etkileyecek herhangi bir hastalık, ilaç kullanımı, tedavi halinin olmaması.

Yukarıdaki niteliklere uygun olarak toplam 247 hastaya erişilmiştir. Bu hastalardan 122 tanesi, yukarıda belirtilen koşullara uygun olmadığı için değerlendirilme dışı bırakılmıştır. Kalan 125 hastanın 21 tanesi çalışmaya katılmayı kabul etmemiştir. Kan şekeri değerleri normale yakın düzeyde olan 4 hasta ise katılımcı sayısının 100 ile sınırlandırılması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma grubu, 18 yaşın üstünde, en az beş sene önce Tip 2 diyabet tanısı alan, çalışmayı etkileyecek herhangi bir hastalığı, ilaç kullanımı gerektiren bir durumu ya da devam eden bir tedavi süreci bulunmayan 100 erkek hasta, Tip 2 diyabet tanısı uzman hekim tarafından teyit edildikten sonra oluşturulmuştur. Hastaların hiçbiri alkol, uyuşturucu ve tütün ürünleri kullanımı bildirmemiştir. Çalışma grubundaki hastaların ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan kişilerin yaş, cinsiyet ve uyrukları Ek 1 ve Ek 2'de sunulan çizelgelerde verilmiştir.

3.2 Numunelerin Toplanması ve Ölçümler

Açlık durumunda kan örnekleri, kan şekeri seviyesi (BSL) ile ilişkili olarak kan üre ve serum kreatinin gibi parametreleri incelemek için toplandı. Her bir hastadan, sarı kapaklı - jelli tüpte 10 mL ve ayrıca mor kapaklı K-EDTA tüpte 10 mL olmak üzere toplam 20 mL kan numunesi alındı. Aseptik koşullar altında, serum kreatinini, glikozu ve üreyi ölçmek için hastanın intravenöz kanından 2 ml alındı. Biyokimyasal incelemeler için serum 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek ayrıldı ve analize kadar -4 °C'de tutuldu. Kan şekeri seviyeleri glukoz oksidaz ve peroksidaz (GOD-POD) son nokta tahlil yöntemi ile kan üresi enzimatik üreaz yöntemiyle ve serum kreatinini alkalin Jaffe'nin Picrate yöntemi ile belirlenmiştir. Kan şekeri seviyesi (BSL) için normal aralıklar, açlık 70 - 110 mg/dL, yemek sonrası (PP) <140 mg/dL'dir. Benzer şekilde, kan üresi için normal aralık, erkekler ve kadınlar için sırasıyla 15-40 mg/dL ve serum kreatinin için 0,6 - 1,4 mg/dL ve 0,5 - 1,2 mg/dL'dir (Trinder 1969, Fawcett and Scott 1960, Owen *et al.* 1954).

Açlık kan şekeri, yemek sonrası kan şekeri, kan üre ve serum kreatinin parametreleri için tüm bu laboratuvar parametreleri, insan reaktif kitleri kullanılarak ve yarı otomatik analizör (Humalyser 3500, Almanya) yardımıyla analiz edildi. Diyabet hastalarını kategorize etmek için DSÖ kriterleri olan rastgele kan şekeri ≥ 200 mg/dL takip edildi. Böbrek hastalığının varlığı, yalnızca anormal kan üre ve serum kreatinin değerlerine dayanılarak belirlenmiştir. Kit üreticisine göre çeşitli parametrelerin referans aralıkları aşağıdaki gibidir; FBG (70-110 mg/dL), PPBG (<140 mg/dL), üre (15-40 mg/dL), kreatinin (0,6-1,4 mg/dL).

Aşağıdaki kan bileşenleri kontrol edilmiştir:

1. Açlık Glikoz (Açlık Kan Şekeri)
2. HbA1c
3. Üre
4. Kreatin
5. Beta-trace protein

3.2.1 Açlık glikoz (açlık kan şekeri)

Normal açlık kan şekeri konsantrasyonu için beklenen değerler 70 mg/dL (3,9 mmol/L) ile 100 mg/dL (5,6 mmol/L) arasındadır. Açlık kan şekeri 100 ile 125 mg/dL (5,6 ila 6,9 mmol/L) arasında olduğunda yaşam tarzı değişiklikleri ve gliseminin izlenmesi önerilir. Açlık kan şekeri iki ayrı testte 126 mg/dL (7 mmol/L) veya üzerinde ise diyabet tanısı konur. Düşük açlık kan şekeri konsantrasyonuna (hipoglisemi) sahip bir kişi 70 mg/dL'nin (3,9 mmol/L) altında - baş dönmesi, terleme, çarpıntı, bulanık görme ve izlenmesi gereken diğer semptomlar yaşayacaktır. Artan açlık kan şekeri konsantrasyonu (hiperglisemi), diyabet için daha yüksek riskin bir göstergesidir. Bireyin açlık kan plazma glukozu (AKG), bireyin diyabetik olmaması veya diyabetiklerde glukoz düşürücü ilaçlarla etkili tedavi nedeniyle normal aralıkta olabilir. Ulusal düzeyde ortalama AKŞ, hem sağlıklı beslenme ve davranışların teşviki hem de diyabet tedavisi için bir vekil olarak kullanılmaktadır. Bu çalışma kapsamında tüm vakarın açlık glikoz ölçüm şartlarına ait bilgiler Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1 Açlık glikoz ölçüm bilgileri

Test Adı	Serum Glikoz
Numune Toplama Saati	09:00
Laboratuvar İntikal Saati	09:15
Sonuç Saati	10:15
Numune Türü	Serum
Numune Kabı	Sarı kapaklı jelli tüp
Numune Hacmi	10 mL
Numune Analiz Yöntemi	Spektrofotometrik
Referans Aralık (mg/dL)	74 - 106
Numune Kullanım Amacı	Tip-2 diyabet tespiti
Numune Sayısı	100
Sonuç Onay Sayısı	100 / 100

3.2.2 HbA1c testi

Bir hemoglobin A1c (HbA1c) testinde, hemoglobine bağlı kan şekeri (glikoz) miktarı ölçülür. Hemoglobin, akciğerlerinizden vücudunuzun geri kalanına oksijen taşıyan kırmızı kan hücrelerinin bir parçasıdır. HbA1c testi, son üç ayda hemoglobine bağlı ortalama glikoz miktarının ne olduğunu gösterir. Test sonucu üç aylık bir ortalamadır çünkü tipik olarak bir alyuvar hücresinin ömrü bu kadardır. HbA1c düzeyi yüksekse, kalp hastalığı, böbrek hastalığı ve sinir hasarı gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olabilen kronik bir durum olan diyabet belirtisi olabilmektedir. Tüm hastaların HbA1c ölçüm şartlarına ait bilgiler Çizelge 3.2'de verilmiştir.

Çizelge 3.2 HbA1c ölçüm bilgileri

Test Adı	HbA1c
Numune Toplama Saati	09:00
Laboratuvar İntikal Saati	09:15
Sonuç Saati	10:15
Numune Türü	EDTA tam kan
Numune Kabı	Mor kapaklı EDTA tüp
Numune Hacmi	10 mL
Numune Analiz Yöntemi	Türbidimetrik inhibisyon
Referans Aralık (mg/dL)	4,8 - 5,9
Numune Kullanım Amacı	Tip 2 diyabet tespiti / glikoz ve diyabet kontrol durumu
Numune Sayısı	100
Sonuç Onay Sayısı	100 / 100

3.2.3 Üre (Kan Üre Azotu) testi

Kan üre azotu testinin sonuçları, uluslararası olarak litre başına milimol (mmol/L) cinsinden ölçülür. Genellikle kan üre azotu seviyesi 7 ile 20 mg/dL (2,5 ila 7,1 mmol/L) normal kabul edilir. Ancak normal aralıklar, laboratuvar tarafından kullanılan referans

aralığına ve yaşa bağlı olarak değişebilir. Üre nitrojen seviyeleri yaşla birlikte artma eğilimindedir. Bebeklerin seviyeleri diğer insanlardan daha düşüktür ve çocuklardaki aralık değişiklik göstermektedir. Bu çalışmada tüm hastaların üre ölçüm şartlarına ait bilgiler Çizelge 3.3'de verilmiştir.

Çizelge 3.3 Üre (kan üre azotu) ölçüm bilgileri

Test	Üre (Kan Üre Azotu)
Numune Toplama Saati	09:00
Laboratuvar İntikal Saati	09:15
Sonuç Saati	10:15
Numune Türü	Serum
Numune Kabı	Sarı kapaklı jelli tüp
Numune Hacmi	10 mL
Numune Analiz Yöntemi	Spektrofotometrik
Referans Aralık (mg/dL)	6 - 23
Numune Kullanım Amacı	Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi
Numune Sayısı	100
Sonuç Onay Sayısı	100 / 100

3.2.4 Serum kreatinin testi

Kreatinin genellikle kan dolaşımınıza girer ve kan dolaşımından genellikle sabit bir oranda süzülür. Kandaki kreatinin miktarı nispeten sabit olmalıdır. Artan kreatinin seviyesi, zayıf böbrek fonksiyonunun bir işareti olabilir. Serum kreatinin, miligram kreatinin ile bir desilitre kan (mg/dL) veya mikromol kreatinin ile bir litre kan (mikromol/L) olarak rapor edilir. Serum kreatinin için tipik aralık, yetişkin erkekler için 0,74 ile 1,35 mg/dL (65,4 ila 119,3 mikromol/L), yetişkin kadınlar için 0,59 ile 1,04 mg/dL (52,2 ile 91.9 mikromol/L) aralığındadır. Bu çalışmada tüm hastaların serum kreatinin ölçüm şartlarına ait bilgiler Çizelge 3.4'de verilmiştir.

Çizelge 3.4 Serum kreatinin ölçüm bilgileri

Test	Serum Kreatinin
Numune Toplama Saati	09:00
Laboratuvar İntikal Saati	09:15
Sonuç Saati	10:15
Numune Türü	Serum
Numune Kabı	Sarı kapaklı jelli tüp
Numune Hacmi	10 mL
Numune Analiz Yöntemi	Spektrofotometrik
Referans Aralık (mg/dL)	0,7 - 1,2
Numune Kullanım Amacı	Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi
Numune Sayısı	100
Sonuç Onay Sayısı	100 / 100

3.2.5 Beta-trace protein testi

Lipokalin tipi prostaglandin D sentaz olarak da bilinen beta trace proteini (BTP), esas olarak beyin omurilik sıvısından izole edilen küçük bir proteindir (molekülün farklı glikozilasyonuna bağlı olarak 23-29 kDa). BTP, tübüler hücreler tarafından alınır ve N-terminali kesilmiş formu üretmek için lizozomları içinde aktif olarak bozunur. Beta-trace proteini (BTP), BOS varlığını saptamak için insan vücut sıvılarında beta iz proteini tayini için düşük moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. BOS sızdıran fistüllerin erken teşhisi, hayatı tehdit eden bir hastalık olan bakteriyel menenjite yol açabileceğinden büyük önem taşımaktadır. Donadio *et al.* (2003) ilerlemiş kronik böbrek hastalığı olan 60 hastada beta trace proteini inceledi ve böbrek infiltrasyon hızının bir belirteci olarak beta trace proteininin kullanılabilirliğini doğruladı. Kobata *et al.* (2004) beta trace proteininin Tip 2 diyabetik nefropatili hastalarda kronik böbrek hastalığının erken evrelerini öngörebileceğini öne sürdü. Bu çalışmada tüm hastaların beta-trace protein ölçüm şartlarına ait bilgiler Çizelge 3.5'de verilmiştir.

Çizelge 3.5 Beta-trace protein ölçüm bilgileri

Test	Serum beta trace protein
Numune Toplama Saati	09:00
Laboratuvar İntikal Saati	09:15
Sonuç Saati	10:15
Numune Türü	Serum
Numune Kabı	Sarı kapaklı jelli tüp
Numune Hacmi	10 mL
Numune Analiz Yöntemi	Spektrofotometrik
Referans Aralık (mg/dL)	<0,003-0,12
Numune Kullanım Amacı	Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi
Numune Sayısı	100
Sonuç Onay Sayısı	100 / 100

3.3 İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada ölçüm sonuçlarından elde edilen verilerin analizinde istatistiksel değerlendirmeler için SPSS® Model 16.0 paket programından yararlanılmıştır. Sonuçların ortalamaları ± SD olarak ifade edilmiştir. Karşılaştırma SPSS sürüm 16 kullanılarak öğrenci t testi ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Diyabet, özellikle erkeklerin kadınlara kıyasla obezite, insülin direnci ve hiperglisemiden daha fazla etkilendiği orta yaşlı popülasyonlarda, dünyanın birçok yerinde erkeklerde kadınlardan daha yaygındır (Tramunt *et al.* 2020). Çalışma kapsamında deney ve kontrol gruplarında 100 Tip 2 diyabet hastası ve 50 sağlıklı kişi ek hastalık varlıkları dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Diyabetli erkek hastalar ve kontrol grubuna ait bireylerin yaş aralıklarının karşılaştırılması Çizelge 4.1'de verilmiştir. Hem Tip 2 diyabetli erkek hastalar hem de diyabet hastalığı bulunmayan kontrollerin yaş ortalamaları sırasıyla 57,67 ±12,62 ve 54,68 ±11,20 olarak belirlenmiştir. Çizelge 4.1'de gösterildiği gibi gruplar arası yaş aralıklarına göre en yüksek yaş aralığına sahip hastalarda (60-69 yaş) ve kontrol grubunda (60-69 yaş), en düşük yaş aralığına sahip hastalarda (20-29 yaş) ve kontrol grubunda (20-29 yaş) yaş aralıklarına göre gruplar arasında yüksek anlamlı farklılık bulunmaktadır.

Çizelge 4.1 İncelenen hasta ve kontrol gruplarının yaş aralıklarının karşılaştırılması

Yaş Aralığı		Gruplar		Toplam	P değeri
		Hastalar (N=100)	Kontroller (N=50)		
20-29	N	4	-	4	0,004
	%	%4	-	%4	
30-39	N	6	12	18	
	%	%6	%24	%12	
40-49	N	14	6	20	
	%	%14	%12	%13	
50-59	N	21	10	31	
	%	%21	%20	%21	
60-69	N	38	15	60	
	%	%38	%30	%35	
69>	N	17	7	24	
	%	%17	%14	%16	
Yaş ortalaması		57,67	54,68		
Yaş SD		12,62	11,20		

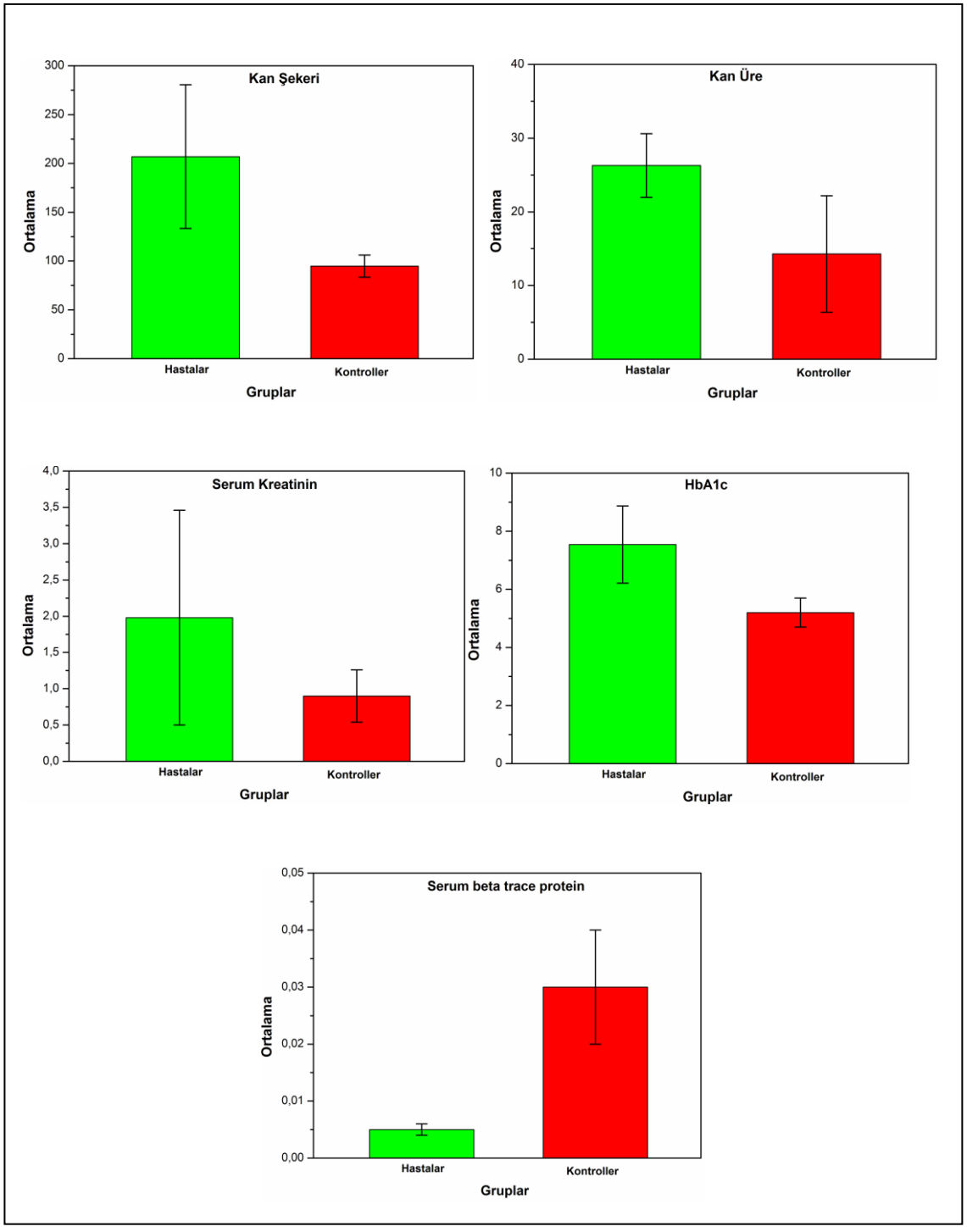
Çalışmada, Tip 2 diyabet tanısı konmuş 60-69 yaş arasındaki yaş grubunun diyabetten ciddi şekilde etkilendiği bulunmuştur. Şeker hastalığı hem yaşlıları hem de gençleri etkiler ve hastalar, aileleri ve ülkeleri için morbidite, mortalite ve yüksek sağlık maliyeti ile yakından ilişkilidir (Nwaokoro *et al.* 2014). Nüfusun yaşlanması, genel olarak, diyabet hastalığının ana itici gücüdür. Diyabetin yükü genellikle çalışma çağındaki yetişkinler üzerindeki etkisi açısından reçete edilse de, yaşlılarda diyabet daha yüksek ölüm oranı, azalmış fonksiyonel durum ve artan akıl hastanesine yatırma riski ile ilişkilidir (Brown *et al.* 2003). Diyabetli yaşlı erişkinlerde, hastalığın mikrovasküler ve kardiyovasküler düzeylerinde akut ve kronik komplikasyonlar gelişme riski yüksektir. Diyabet hem yaşlılarda hem de gençlerde Tip 2'yi etkiler ve hastalar, sağlık maliyetleri, aileleri ve ülkeleri için önemli ölçüde daha yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Dünyada, Tip 1 diyabet nüfusun yaşlanması, diyet değişiklikleri ve fiziksel aktivitenin azalması ve diğer yaşam tarzı değişiklikleri ile bağlantılıdır (Srivastava *et al.* 2013). Dünyada 20-79 yaş arası diyabetli kişi sayısının erkeklerde %8 olduğu tahmin edilmektedir. 2017 yılında 4225 milyon ve 2030 yılında 552 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Al-Quwaidhi *et al.* 2014).

Mevcut çalışmada, hasta ve kontrol gruplarının açlık kan şekeri, kan üre, serum kreatinin HbA1c ve serum beta trace protein seviyelerinin karşılaştırılması Çizelge 4.2 ve Şekil 4.1'de verilmiştir. Çizelge 4.2'den görülebileceği gibi elde edilen bulgular hastalarda açlık kan şekeri (206,93 ±73,54) parametreleri için ortalama değerin kontrollere (90,2 ±8,4) göre yüksek olduğunu ve çalışma grupları arasında oldukça anlamlı bir fark ($P<0,05$) bulunduğunu göstermektedir. Hastalarda kan üre (26,29 ±4,32) parametreleri için ortalama değer kontrollere (14,28 ±7,9) göre yüksektir ve çalışma grupları arasında oldukça anlamlı bir fark ($P<0,05$) vardır. Ayrıca hastalarda serum kreatinin (1,98 ±1,48) parametreleri için ortalama değer kontrollere göre (0,9 ±0,36) yüksektir ve çalışma grupları arasında Çizelge 4.2 ve Şekil 4.1'de gösterildiği gibi oldukça anlamlı bir fark ($P<0,05$) bulunmuştur. Çeşitli çalışmalar, kan üre düzeylerinin serum kreatininindeki artışla orantılı olarak arttığını göstermiştir. Bu sonuçlar, diyabetli hastalarda yüksek serum kreatinin ve kan üre düzeylerinin böbrek öncesi bir sorunu işaret edebileceğini gösteren farklı çalışmalarla uyumludur (Adler *et al.* 2003).

Çizelge 4.2 Çalışma grupları içindeki biyokimyasal parametreler arasındaki karşılaştırma

Gruplar (Hastalar = 100 Kontroller = 50)		N	Ortalama	SD	Referans Değer	P değeri
Açlık kan şekeri (mg/dL)	Hastalar	100	206,93	73,54	74-106	0,001
	Kontroller	50	90,2	8,4		
Kan üre (mg/dL)	Hastalar	100	26,29	4,32	6-23	0,001
	Kontroller	50	14,28	7,9		
Serun kreatinin (mg/dL)	Hastalar	100	1,98	1,48	0,7-1,2	0,001
	Kontroller	50	0,9	0,36		
HbA1c (%)	Hastalar	100	7,54	1,33	4,8-5,9	0,001
	Kontroller	50	5,2	0,5		
Serum beta trace protein (mg/L)	Hastalar	100	0,005	0,001	0,003-0,12	0,001
	Kontroller	50	0,03	0,01		

Bu çalışmada Tip 2 diyabete bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu, her iki test grubunda (diyabetli denekler ve diyabetik olmayan kontroller) serum kreatinin ve üre plazma konsantrasyonlarının ölçülmesiyle değerlendirildi. Plazma kreatinin ve üre, glomerüler filtrasyon hızının yerleşik belirteçleridir, ancak plazma kreatinin böbrek fonksiyonunun daha hassas bir indeksidir. Böbreğe zarar geldiğinde veya böbrek düzgün çalışmadığında üre seviyesinde bir artış görülür. Kan şekeri düzeyinin artmasıyla birlikte kan üre düzeyinin artması, kan şekeri düzeyinin artmasının böbrekte hasara yol açtığını açıkça gösterir. Anjaneyulu and Chopra (2004) tarafından yürütülen araştırmada, diyabetik sıçanlarda üre ve serum kreatinin artışının ilerleyici böbrek hasarına işaret ettiği bulunmuştur.



Şekil 4.1 Çalışma gruplarının incelen biyokimyasal parametreleri arasındaki karşılaştırma grafikleri

Çalışmada, açlık kan şekeri konsantrasyonunun, serum kreatinin ve üre konsantrasyonlarının Tip 2 diyabetli hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Bu sonuç, erkek ve kadınlarda, serum kreatinin ve üre düzeylerinin arttığını

gösteren çalışmalar ile uyumludur. Diyabetli hastalar prerenal bir soruna işaret edebilir. Bu sonuç, cinsiyete dayalı varyasyonun sadece serum kreatinin düzeyinde meydana geldiğini ancak kan şekeri ve üre düzeyinde olmadığını gösteren çeşitli araştırmacılar tarafından desteklenmektedir. Özellikle Tip 2 diyabetle ilişkili diyabetik nefropati, dünya çapında son dönem böbrek hastalığının en önemli tek nedeni haline gelir. Kardiyovasküler ve renal sonuçları iyileştirmek için hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara gibi geleneksel risk faktörlerinin yönetimi, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda önemli olmaya devam etmektedir.

Diyabetli hastalarda böbrek yetmezliği sık görülür ve HbA1c bu hastalarda ortalama kan şekeri indeksi olarak yaygın olarak kullanılır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda HbA1c ölçümlerinin yorumlanmasını birçok faktör etkileyebilir. Birkaç rapor, kronik böbrek yetmezliği olan hastaların çoğunda eritrosit sağkalımının önemli ölçüde azaldığını ileri sürmüştür. Bunun HbA1c sonuçlarını düşürmesi beklenir (Inaba *et al.* 2007, Peacock *et al.* 2008, Freedman *et al.* 2010). Kısaltılmış bir eritrosit ömrü muhtemelen HbA1c ölçümünü etkilemese de, HbA1c sonuçlarının yorumlanmasını olumsuz etkileyebilir.

Diyabetik nefropati için yüksek kan basıncı ile artmış HbA1c seviyeleri risk faktörüdür. Kan şekeri seviyesinin kontrolu, diyabetli hastalarda kalp ve böbrek hastalığını önlemede önemli bir rol oynamaktadır. Çizelge 4.3'den görülebileceği gibi hastalarda HbA1c seviyeleri için ortalama değer (7,54 ±1,33) kontrollere (5,2 ±0,5) göre yüksektir ve çalışma grupları arasında oldukça anlamlı bir fark ($P<0,05$) vardır. Bu sonuçlara göre literatürdeki çalışmalara paralel olarak HbA1c seviyeleri ile böbrek hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Zarini *et al.* (2011) tarafından Tip 2 diyabetli hastalar üzerine yapılan bir çalışmada kandaki şeker seviyesinin kötü kontrolü ve hipertansiyonun böbrek hastalığı ilerlemesine katkıda bulunduğunu rapor edilmiştir.

Beta trace proteini, böbrek fonksiyonunun alternatif bir belirteci olarak önerilmiştir. Diğer popülasyonlarda veriler sınırlı olsa da, böbrek nakli hastaları ve kronik böbrek hastaları üzerine yapılan çalışmalarda serum beta trace protein seviyeleri glomerüler filtrasyon hızı ile güçlü bir şekilde koreledir. Bu çalışmada, diyabet hastalarında beta

trace protein parametreleri için ortalama değer (0,005 ±0,001) kontrollere (0,03 ±0,01) göre yüksektir ve çalışma grupları arasında oldukça anlamlı bir fark (P<0,05) bulunmaktadır (Çizelge 4.2). Literatüre göre erkeklerde normal serum beta trace protein seviyeleri 0,37 ile 0,77 mg/L arasında, kadınlarda ise 0,40-0,70 mg/L arasında değişmektedir (Donadio 2010, White *et al.* 2015). Diyabetik hastaların %70'inin beta trace proteini seviyesi 260 ng/ml'den, kontrol katılımcılarının %20'sinin beta trace proteini seviyesi 260 ng/ml'den fazladır. Beta trace proteini seviyesi 30 mg/g'nin altında olan normoalbüminürileri olsa bile diyabetik vakalar ve kontrol arasında anlamlı istatistiksel fark vardır (P= 0,001). Kobata *et al.* (2004) diyabet hastalığı evreleri ile serum beta trace proteini seviyeleri arasındaki ilişkiyi göstermiş ve serum kreatinin düzeyi yüksek olmayan makroalbüminürik hastalarda beta trace proteini seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek olmaya başladığını rapor etmişlerdir. Araştırma grubu 68 normoalbüminürik diyabetli hastada ortalama ±SD beta trace proteini seviyesinin 0,475 ±70,135 mg/dL olduğunu bulmuşlardır. Bu seviye, diyabetik nefropatinin ilerleyen aşamalarında artmıştır. Çalışmada kontrollerde serum beta trace proteini seviyesi 0,460 ±0.130 mg/dL olarak belirlenmiştir. Çalışmalarında kontroller, normoalbuminürik veya mikroalbüminürik gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Serum beta trace proteini düzeylerinin Tip 2 diyabetik nefropatili hastaların erken prognostik evresini öngörebileceği sonucuna varmışlardır.

5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliğini önlemenin yollarından biri, diyabetik nefropatinin yanı sıra ilerleyici böbrek yetmezliğinin önlenmesine yardımcı olan kan şekeri seviyesini kontrol etmektir. Yapılan çalışmadan elde edilen bulgular aşağıda belirtilmektedir.

1. Tip 2 şeker hastası 100 erkek hastadan oluşan çalışma grubunun açlık kan şekeri değeri ortalaması 206,93 ±73,54 olarak tespit edilmiştir. Bu ortalama değer, referans değer üst limiti olan 106 mg/dL değerinden yüksektir.
2. Çalışma grubunun üre (kan üre azotu) değeri ortalaması 26,29 ± 4,31 olarak tespit edilmiştir. Bu ortalama değer, referans değer üst limiti olan 23 mg/dL değerinden yüksektir.
3. Çalışma grubunu oluşturan 100 erkek hastanın serum kreatinin değeri ortalaması 1,98 ±1,48 olarak tespit edilmiştir. Bu ortalama değer, referans değer üst limiti olan 1,2 mg/dL değerinden yüksektir.
4. Hasta grubunun HbA1c değeri ortalaması 7,54 ±1,33 olarak belirlenmiştir. Bu ortalama değer, referans değer üst limiti olan %5,9 değerinden yüksektir.
5. Hasta grubunda serum beta trace protein değeri ortalaması 0,005± 0,001 olarak belirlenmiştir. Bu ortalama değer, referans değer üst limiti olan <0,003-0,12 mg/L değerinden yüksektir.

Mikroalbüminüri, böbrek yetmezliğinin en erken klinik belirtilerinden biridir. Mikroalbüminüri testi, American Diabetes Association (2009) tarafından Tip 2 diyabetli bireylerde diyabet teşhisi sırasında ve sonrasında her yıl yapılması önerilmiştir. Diyabetin diyabet nefropatisine dönüşmesini önlemek için, serum üre ve kreatinin düzeylerinin izlenmesine ihtiyaç vardır. Bunlar proteinüri hastalarında mikroalbüminüri görüntüleme ölçümü yapılamıyorsa elde edilebilecek kolay biyobelirteçlerdir. Bu çalışmada, kan üre ve serum kreatinin düzeylerinin, böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için yeterince kontrol edilmeyen şeker hastalarına yardımcı olan zahmetsiz testler olduğu sonucuna varmıştır.

Diyabetik hastalarda böbrek hasarının tahmini, böbrek hasarının prognostik belirteçleri

ve öngörücüleri olarak yararlı oldukları kanıtlandığından, serum üre ve kreatinin düzeylerinin analiz edilmesiyle verimli bir şekilde tamamlanabilir. Kan glukoz düzeylerinin etkin kontrolü, diyabetik nefropati ilerlemeyi durdurabilir ve bu metabolik bozuklukla ilişkili morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltabilir. Tip 2 diyabette böbrek fonksiyon testlerinin daha yüksek değerlerinin ortaya çıkma eğilimi, nefropati değişikliklerinin başladığını gösterir. Tip 2 diyabet yönetiminin izlenmesinde anahtar faktör olarak kabul edilen böbrek fonksiyon testi basit, güvenilir, ekonomik ve duyarlıdır.

Yapılan birçok çalışma da yüksek serum kreatininin erkeklerde kadınlara göre daha fazla görüldüğü gözlenlenmiştir. Bunun nedeni kreatinin'in kas kütlesinde atık ürün olarak depolanması ve erkeklerde yüksek kas kütlesinin varlığı olabilir. Cinsiyet ile kan şekeri düzeyleri arasında ilişki olmadığı gibi cinsiyet ile üre düzeyi arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Kan şekeri seviyesinin uygun ve zamanında düzenlenmesi, diyabetin böbrek yetmezliğine ilerlemesini önleyecektir. Serum üre ve serum kreatinin düzeylerinin, kontrolsüz diyabet hastalarında böbreklere verilen hasarı ve işleyişini değerlendirmede yardımcı olan basit testler olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

Abe, M. and Kalantar-Zadeh, K. 2015. Hemodialysis induced hypoglycemia and glucose disarrays. Nat. Rev. Nephrol., 11: 302-13.

Adeghate, E., Schattner, P. and Dunn, E. 2006. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1084: 1-29.

Adler, A.I., Stevens, R.J., Manley, S.E., Bilous, R.W., Cull, C.A., Holman, R.R. and UKPDS Group. 2003. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney international, 63: 225-232.

Al-Quwaidhi, A.J., Pearce, M.S. and Sobngwi, E. 2014. Comparison of type 2 diabetes prevalence estimates in Saudi Arabia from a validated Markov model against the International Diabetes Federation and other modelling studies. Diabetes Research and Clinical Practice, 103: 496-503.

Anjaneyulu, M. and Chopra, K. 2004. Quercetin, an anti-oxidant bioflavonoid, attenuates diabetic nephropathy in rats. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 31(4): 244-248.

American Diabetes Association. 2001. Diabetes mellitus and exercise. Diabetes Care, 24: 51-55.

American Diabetes Association. 2003a. Report of expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 25: 5-20.

American Diabetes Association. 2003b. Screening for type 2 diabetes. Position statement, Diabetes Care, 26: 21-24.

American Diabetes Association. 2009. Standards of medical care in diabetes-2009. Diabetes Care, 32: 13-61.

Atkins, R.C. 2005. The epidemiology of chronic kidney disease. Kidney Int., 67: 14-18.

Baggio, L.L. and Drucker, D.J. 2007. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology, 132(6): 2131-2157.

Boddana, P., Caskey, F., Casula, A. And Ansell D. 2008. UK renal registry 11th annual report chapter 14 UK renal registry and international comparisons. Nephron Clin. Pract., 111: 269-276.

Brown, A.F., Mangione, C.M., Saliba, D. and Sarkisian, C.A. 2003. California

healthcare foundation/american geriatrics society panel on ımproving care for elders with diabetes guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. J. Am. Geriatr. Soc., 51(5): 265-280.

Capriotti, T. 2005. Type 2 diabetes epidemic increases use of oral anti-diabetic agents. Medsurg. Nursing, 14(5): 341.

Caramori, L.M., Fioretto, P. and Mauer, M. 2006. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol., 17: 339-352.

Charles, H.W. and Brosius, F.C. 2005. 3rd, Cunningham C. Role for GLUT1 in diabetic glomerulosclerosis. Expert Rev. Mol. Med., 8: 1-18.

Chowdhury, T.A. and Lasker, S.S. 2002. Complications and cardiovascular risk factors in South Asians and Europeans with early-onset type 2 diabetes. QJM, 95: 241-246.

Cohen, R.M., Holmes, Y.R., Chenier, T.C. and Joiner, C.H. 2003. Discordance between HbA1c and fructosamine: evidence for a glycosylation gap and its relation to diabetic nephropathy. Diabetes Care, 26: 163-7.

Coresh, J., Astor, B.C., Greene, T., Eknoyan, G. and Levey, A.S. 2003. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am. J. Kidney Dis., 41: 1-12.

Damiati, S. 2019. A pilot study to assess kidney functions and toxic dimethyl-arginines as riskbiomarkers in women with low vitamin D levels. J. Med. Biochem., 38(2): 145-152.

Donadio, C., Lucchesi, A., Ardini, M., Donadio, E. and Giordani, R. 2003. Serum levels of beta-trace protein and glomerular filtration rate-preliminary results. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 32(4-5): 1099-1104.

Donadio, C. 2010. Serum and urinary markers of early impairment of GFR in chronic kidney disease patients: diagnostic accuracy of urinary β-trace protein. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 299(6): 1407-1423.

Elfaki, M.E., Raheem, A.M. and Ahmed, E.S. 2014. Evaluation of lipid metabolism among sudanese patients with type 2 diabetes mellitus. Int. J. Pure Appl. Sci. Technol., 23(1): 28-33.

Fawcett, J.K. and Scott, J.E. 1960. A rapid and precise method for the determination of

urea. J. Clin. Pathol., 13: 156-159.

Freedman, B.I., Shenoy, R.N., Planer, J.A., Clay, K.D., Shihabi, Z.K., Burkart, J.M. and Bleyer, A.J. 2010. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c concentrations in diabetic subjects on peritoneal and hemodialysis. Peritoneal Dialysis International, 30(1): 72-79.

Fowler, M.J. 2008. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clinical diabetes, 26(2): 77-82.

Gai, Z., Wang, T., Visentin, M., Kullak-Ublick, G.A., Fu, X. and Wang, Z. 2019. Lipid Accumulation and Chronic Kidney Disease. Nutrients. 11(4): 722-728.

Gallagher, E.J., Le Roith, D. and Bloomgarden, Z. 2009. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. J. Diabetes, 1: 9-17.

Giorgino, F., Laviola, L. and Leonardini, A. 2005. Pathophysiology of type 2 diabetes: rationale for different oral antidiabetic treatment strategies. Diabetes Research and Clinical Practice, 68: 22-29.

Go, A.S., Chertow, G.M., Fan, D., McCulloch, C.E. and Hsu, C.Y. 2004. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N. Engl. J. Med., 351: 1296-1305.

Griffin, K.A., Kramer, H. And Bidani, A.K. 2008. Adverse renal consequences of obesity. American Journal of Physiology - Renal Physiology, 294: 685-696.

Heilig, C.W., Brosius, F.C. and Cunningham, C. 2006. Role for GLUT1 in diabetic glomerulosclerosis. Expert Reviews in Molecular Medicine, 8(4): 1-18.

Heilig, C.W., Deb, D.K., Abdul, A., Riaz, H., James, L.R., Salameh, J. and Nahman Jr, N.S. 2008. GLUT1 regulation of the pro-sclerotic mediators of diabetic nephropathy. American Journal of Nephrology, 38(1): 39-49.

Herman, W.H. and Cohen, R.M. 2012. Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: implications for the diagnosis of diabetes. J. Clin. Endocrinol Metab., 97: 1067-72.

Herrera-Arellano, A., Aguilar-Santamaria, L., Garcia-Hernandez, B., Nicasio-Torres, P. and Tortoriello, J. 2004. Clinical trial of cecropia obtusifolia and marrubium vulgare leaf extracts on blood glucose and serum lipids in type 2 diabetics. Phytomedicine, 11(7): 561- 566.

Hill, J.M., Zalos, G., Halcox, J.P., Schenke, W.H., Waclawiw, M.A., Quyyumi, A.A.

and Finkel, T. 2003. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. N. Engl. J. Med., 348: 593-600.

Inaba, M., Okuno, S., Kumeda, Y., Yamada, S., Imanishi, Y., Tabata, T. and Osaka CKD Expert Research Group. 2007. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. Journal of the American Society of Nephrology, 18(3): 896-903.

International Diabetes Federation. 2013. Atlas of diabetes (Sixth Edition), pp. 71-82, Brüksel, Belçika.

International Diabetes Federation Guideline Development Group. 2014. Global guideline for type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 104(1): 1-52.

Ismail-Beigi, F. 2012. Pathogenesis and glycemic management of type 2 diabetes mellitus: a physiological approach. Archives of Iranian Medicine, 15(4): 1-4.

Kamal, A. 2014. Estimation of blood urea (BUN) and serum creatinine level in patients of renal disorder. Indian J. Fundam. Appl. Life Sci., 4(4): 199-202.

Kamianowska, M, Szczepański, M. and Wasilewska, A. 2019. Tubular and glomerular biomarkers ofacute kidney ınjury in newborns. Curr. Drug Metab., 20 (5): 332-349.

Kanwar, G., Jain, N., Sharma, N., Shekhawat, M., Ahmed, J. and Kabra, R. 2015. Significance of serum urea and creatinine levels in type 2 diabetic patients. IOSR J. Dent. Med. Sci., 14: 65-7.

King, H., Aubert R.E., Herman W.H. 1998. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care, 21: 1414-1431.

Klag, M.J., Hunter, J.Y., Yen-Pei, C.C., James, D.K., Jean-Paul, C., Michael, A.L., Christopher, B.R., Nae-Yuh, W. and Aravinda, C. 2005. Differential susceptibility to hypertension is due to selection during the out-of-africa expansion, PLoS Genetics, 1(6): 730-738.

Kobata, M., Shimizu, A., Rinno, H., Hamada, C., Maeda, K., Fukui, M. and Tomino, Y. 2004. β-trace protein, a new marker of GFR, may predict the early prognostic stages of patients with type 2 diabetic nephropathy. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 18(4): 237-239.

Koenig, R.J., Peterson, C.M., Jones, R.L., Saudek, C., Lehrman, M. and Cerami, A. 1976. Correlation of glucose regulation and hemoglobin AIc in diabetes mellitus. New England Journal of Medicine, 295(8): 417-420.

Krentz, A.J. and Bailey, C.J. 2005. Oral anti-diabetic agents. Drugs, 65(3): 385-411.

Lenters-Westra, E., Schindhelm, R.K., Bilo, H.J. and Slingerland, R.J. 2013. Haemoglobin A1c: Historical overview and current concepts. Diabetes Research and Clinical Practice, 99(2), 75-84.

Lorenzo, C., Wagenknecht, L.E., D'Agostino, R.B., Rewers, M.J., Karter, A.J. and Haffner, SM. 2010. Insulin resistance, β-cell dysfunction, and conversion to type 2 diabetes in a multiethnic population the ınsulin resistance atherosclerosis study. Diabetes Care, 33(1): 67-72.

Mehta, R.S., Karki, P. and Sharma S.K. 2006. Risk factors, associated health problems, reasons for admission and knowledge profile of diabetes patients admitted in BPKIHS. Kathmandu Univ. Med. J., 4(1): 11-13.

Neeland, I.J., Turer, A.T., Ayers, C.R., Powell-Wiley, T.M., Vega, G.L., Farzaneh-Far, R., Grundy, S.M., Khera, A., McGuire, D.K. and de Lemos, J.A. 2012. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. Jama, 308(11): 1150-1159.

Nwaokoro, J.C., Okokon, B.E., Nwaokoro, A.A., Emerole, C.O., Ibe, S.N.O., Onwuliri, V.A. and Chukwuocha, U.M. 2014. Problems associated with treatment compliance among type 2 diabetic patients at a tertiary health institution in Nigeria. African Journal of Diabetes Medicine, 22(1): 56-70.

Nwose, E.U., Obianke, J., Richards, R.S., Bwitit, P.T. and Igumbor, E.O. 2019. Prevalence and correlations of hepatorenal functions in diabetes and cardiovascular disease among stratified adults. Acta Biomed., 90 (1): 97-103.

Okoro, R.N. and Farate, V.T. 2019. The use of nephrotoxic drugs in patients with chronic kidney disease. Int. J. Clin. Pharm., 41 (3): 767-775.

Owen, J.A., Iggo, B., Scandrett, F.J. and Stewart CP. 1954. The determination of creatinine in plasma or serum, and in urine; a critica1examination. Biochem. J., 58(3): 426- 437.

Peacock, T.P., Shihabi, Z.K., Bleyer, A.J., Dolbare, E.L., Byers, J.R., Knovich, M.A., and Freedman, B.I. 2008. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c

levels in diabetic subjects on hemodialysis. Kidney International, 73(9): 1062-1068.

Pimazoni-Netto, A., Rodbard, D. and Zanella, M.T. 2011. Rapid improvement of glycemic control in type 2 diabetes using weekly intensive multifactorial interventions: structured glucose monitoring, patient education, and adjustment of therapy-a randomized controlled trial. Diabetes Technol. Ther., 13(10): 997-1004.

Puepet, F.H., Agaba, E. and Chuhwak, C. 2003. Some metabolic abnormalites in type 2 diabetes in JOS North Central Nigeria. Nig. J. Med., 12: 193-197.

Rask-Madsen, C. and King, GL. 2013. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. Cell Metabolism, 17(1): 20-33.

Rodríguez-Cubillo, B., Carnero-Alcázar, M., Cobiella-Carnicer, J., Rodríguez-Moreno, A. ,Alswies, A., Velo-Plaza, M., Pérez-Camargo, D., Sánchez Fructuoso, A. and Maroto-Castellanos, L. 2019. Impact of postoperative acute kidney failure in long-term survival after heart valve surgery. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg., 29 (1): 35-42.

Rosing, K., Christensen, P. K. and Hovind, P. 2004. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. Kidney International, 66: 1596-1605.

Rudasingwa, G.J., Amendezo, E. and Twagirumukiza, M. 2012. Clinical patterns and complications of African diabetes patients: preliminary data from Kigali University Teaching Hospital, Rwanda. African Journal of Diabetes Medicine, 20: 39-42.

Sachin, A., Kumar, O. and Divya, V. 2009. Characterisation of streptozotocin induced diabetes mellitus in swiss albino mice. Global J. Pharmacol., 3(2): 81-84.

Selvin, E., Crainiceanu, C.M., Brancati, F.L. and Coresh, J. 2007, Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. Arch. Intern. Med., 167:1545-51.

Shlomo, M., Polonsky, K.S., Larsen, P.R. and Kronenberg, H.M. 2011. Diabetes mellitus. willams textbook of endocrinology, 12th Ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, pp. 1371-1435.

Shrivastava, S.R., Shrivastava, P.S. and Ramasamy, J. 2013. Role of self-care in management of diabetes mellitus. Journal of Diabetes and Metabolic Disorders, 12(1): 1-5.

Sowers, J.R. 2002. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. N. Engl. J. Med., 346: 1999-2001.

Speeckaert, M., Van Biesen, W., Delanghe, J., Slingerland, R., Wiecek, A., Heaf, J. and Nistor, I. 2014. European renal best practice guideline development group on diabetes in advanced ckd. Are there better alternatives than haemoglobin A1c to estimate glycaemic control in the chronic kidney disease population. Nephrol. Dial. Transplant, 29(12): 2167-2177.

Stewart, J.H., McCredie, M.R., Williams, S.M., Jager, K.J., Trpeski, L. and McDonald, S.P. 2007. ESRD incidence study group. Trends in incidence of treated end-stage renal disease, overall and by primary renal disease, in persons aged 20- 64 years in Europe, Canada and the Asia-Pacific region, 1998-2002. Nephrology (Carlton), 12: 520-527.

Tramunt, B., Smati, S., Grandgeorge, N., Lenfant, F., Arnal, J.F., Montagner, A. and Gourdy, P. 2020. Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. Diabetologia, 63(3): 453-461.

Trinder P. 1969. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann. Clin. Biochem., 6: 24-7.

Turnbull, F.M., Abraira, C., Anderson, R.J., Byington, R.P., Chalmers, J.P., Duckworth, W.C., Evans, G.W., Gerstein, H.C., Holman, R.R., Moritz, T.E. and Neal, B.C. 2009. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia, 52(11): 2288-2298.

Whaley-Connell, A., Sowers, J.R., McCullough, P.A., Roberts, T., McFarlane, S.I. and Chen, S.C. 2009. Diabetes mellitus and CKD awareness: the kidney early evaluation program (keep) and national health and nutrition examination survey (NHANES). Am. J. Kidney Dis., 53(4): 11-21.

White, C.A., Ghazan-Shahi, S. and Adams, M.A. 2015. β-Trace protein: a marker of GFR and other biological pathways. American Journal of Kidney Diseases, 65(1): 131-146.

Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. and King, H. 2004. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care, 27(5): 1047-1053.

Wiles, K., Bramham, K., Seed, P.T., Nelson-Piercy, C., Lightstone, L. and Chappell,

L.C. 2019 Serum creatinine in pregnancy: A systematic review. Kidney Int. Rep., 4 (3): 408-419.

World Health Organization, The diabetes program. 2004. http://www.who.int.diabetes.en. Erişim Tarihi: 21.09.2004.

World Health Organization. 2015. Diabetes. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en. Erişim Tarihi: 27.09.2016.

Yki-Järvinen, H. 2004. Thiazolidinediones, N. Engl. J. Med., 9, 351(11):1106-18.

Zarini, G. G., Exebio, J. C., Gundupalli, D., Nath, S. and Huffman, F. G. 2011. Hypertension, poor glycemic control, and microalbuminuria in Cuban Americans with type 2 diabetes. International Journal of Nephrology And Renovascular Disease, 4: 35-42.

Zander, M., Madsbad, S., Madsen, JL. and Holst, JJ. 2002. Effect of 6-week course of glucagonlike peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. The Lancet, 359(9309): 824-830.

Zimmet, P., Alberti, K.G. and Shaw, J. 2001. Global and societal implications of the diabetes. Nature, 414: 782-787.

EKLER

EK 1. Hasta grubundaki katılımcıların yaş, cinsiyet ve uyruk bilgileri

EK 2. Kontol grubundaki katılımcıların yaş, cinsiyet ve uyruk bilgileri

EK 1. Hasta grubundaki katılımcıların yaş, cinsiyet ve uyruk bilgileri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Uyruk
1	75	Erkek	Irak
2	29	Erkek	Irak
3	45	Erkek	Irak
4	72	Erkek	Irak
5	61	Erkek	Irak
6	64	Erkek	Irak
7	36	Erkek	Irak
8	62	Erkek	Irak
9	78	Erkek	Irak
10	27	Erkek	Irak
11	33	Erkek	Irak
12	28	Erkek	Irak
13	29	Erkek	Irak
14	41	Erkek	Irak
15	32	Erkek	Irak
16	64	Erkek	Irak
17	58	Erkek	Irak
18	52	Erkek	Irak
19	55	Erkek	Irak
20	63	Erkek	Irak
21	41	Erkek	Irak
22	62	Erkek	Irak
23	58	Erkek	Irak
24	44	Erkek	Irak
25	42	Erkek	Irak
26	72	Erkek	Irak
27	61	Erkek	Irak
28	60	Erkek	Irak
29	58	Erkek	Irak

EK 1. Devamı

30	62	Erkek	Irak
31	61	Erkek	Irak
32	64	Erkek	Irak
33	71	Erkek	Irak
34	65	Erkek	Irak
35	47	Erkek	Irak
36	62	Erkek	Irak
37	66	Erkek	Irak
38	43	Erkek	Irak
39	52	Erkek	Irak
40	52	Erkek	Irak
41	54	Erkek	Irak
42	56	Erkek	Irak
43	57	Erkek	Irak
44	54	Erkek	Irak
45	54	Erkek	Irak
46	58	Erkek	Irak
47	62	Erkek	Irak
48	59	Erkek	Irak
49	61	Erkek	Irak
50	62	Erkek	Irak
51	47	Erkek	Irak
52	65	Erkek	Irak
53	31	Erkek	Irak
54	69	Erkek	Irak
55	60	Erkek	Irak
56	40	Erkek	Irak
57	74	Erkek	Irak
58	65	Erkek	Irak
59	74	Erkek	Irak

EK 1. Devamı

60	62	Erkek	Irak
61	54	Erkek	Irak
62	74	Erkek	Irak
63	86	Erkek	Irak
64	72	Erkek	Irak
65	74	Erkek	Irak
66	65	Erkek	Irak
67	62	Erkek	Irak
68	68	Erkek	Irak
69	59	Erkek	Irak
70	71	Erkek	Irak
71	75	Erkek	Irak
72	61	Erkek	Irak
73	66	Erkek	Irak
74	74	Erkek	Irak
75	75	Erkek	Irak
76	36	Erkek	Irak
77	49	Erkek	Irak
78	47	Erkek	Irak
79	75	Erkek	Irak
80	66	Erkek	Irak
81	67	Erkek	Irak
82	52	Erkek	Irak
83	37	Erkek	Irak
84	64	Erkek	Irak
85	71	Erkek	Irak
86	48	Erkek	Irak
87	57	Erkek	Irak
88	63	Erkek	Irak
89	67	Erkek	Irak

EK 1. Devamı

90	63	Erkek	Irak
91	63	Erkek	Irak
92	60	Erkek	Irak
93	47	Erkek	Irak
94	62	Erkek	Irak
95	55	Erkek	Irak
96	60	Erkek	Irak
97	61	Erkek	Irak
98	53	Erkek	Irak
99	47	Erkek	Irak
100	50	Erkek	Irak

EK 2. Kontol grubundaki katılımcıların yaş, cinsiyet ve uyruk bilgileri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Uyruk
1	32	Erkek	Irak
2	33	Erkek	Irak
3	34	Erkek	Irak
4	34	Erkek	Irak
5	34	Erkek	Irak
6	36	Erkek	Irak
7	36	Erkek	Irak
8	37	Erkek	Irak
9	37	Erkek	Irak
10	37	Erkek	Irak
11	39	Erkek	Irak
12	39	Erkek	Irak
13	45	Erkek	Irak
14	46	Erkek	Irak
15	47	Erkek	Irak
16	47	Erkek	Irak
17	48	Erkek	Irak
18	49	Erkek	Irak
19	52	Erkek	Irak
20	52	Erkek	Irak
21	52	Erkek	Irak
22	53	Erkek	Irak
23	54	Erkek	Irak
24	55	Erkek	Irak
25	56	Erkek	Irak
26	57	Erkek	Irak
27	57	Erkek	Irak
28	59	Erkek	Irak
29	60	Erkek	Irak

EK 2. Devamı

30	**60**	**Erkek**	**Irak**
31	61	Erkek	Irak
32	61	Erkek	Irak
33	62	Erkek	Irak
34	63	Erkek	Irak
35	63	Erkek	Irak
36	63	Erkek	Irak
37	64	Erkek	Irak
38	65	Erkek	Irak
39	65	Erkek	Irak
40	66	Erkek	Irak
41	67	Erkek	Irak
42	69	Erkek	Irak
43	69	Erkek	Irak
44	70	Erkek	Irak
45	71	Erkek	Irak
46	73	Erkek	Irak
47	74	Erkek	Irak
48	75	Erkek	Irak
49	76	Erkek	Irak
50	80	Erkek	Irak

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı **:** Inas Mokhles AHMED AHMED

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü	2019-Halen
Lisans	Al-Mustansiriya Üniversitesi Kimya Bölümü	1996-1997