T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA

NORMOTANSİF TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA ERKEN RENAL TÜBÜLER HASARIN GÖSTERGESİ OLARAK FRAKSİYONEL MAGNEZYUM, SODYUM VE POTASYUM ATILIMININ DEĞERİ

Şerif Kaçtaş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA

NORMOTANSİF TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA ERKEN RENAL TÜBÜLER HASARIN GÖSTERGESİ OLARAK FRAKSİYONEL MAGNEZYUM, SODYUM VE POTASYUM ATILIMININ DEĞERİ

Şerif Kaçtaş

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fatih Özçelik

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
SİMGELER VE KISALTMALAR ii
TABLO LİSTESİ iv
ŞEKİLLER LİSTESİ v
ÖZET vi
ABSTRACT vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. DİYABET 3
2.1.1. Tanımı 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Diyabette Sınıflama 3
2.1.4. Diyabet İçin Risk Faktörleri 4
2.2. DİYABETİK NEFROPATİ 5
2.2.1 Epidemiyoloji 5
2.2.2.Patogenez 6
2.2.3. Klinik Evreler 7
2.2.4. Böbrek Hasarının Tespitinde Kullanılabilen Belirleyiciler: 10
2.2.4.1. Sistatin-C 10
2.2.4.2. RBP (Retinol Bağlayıcı Protein) 10
2.2.4.3. KIM 1 (Böbrek Hasar Molekülü 1) 10
2.2.4.4. NGAL (Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin). 10
2.2.4.5. Oksidatif stres. 10
2.2.4.6. L-FABP (Karaciğer-Tip Yağ Asit Bağlayıcı Protein) 11
2.2.4.7. NAG (N-asetil-β-D glukozaminidaz):……. 11
2.2.4.8. TNF α (Tümör Nekrozis Faktör Alfa) 11
2.2.4.9. MCP 1 (Monosit Kemoatraktant Protein 1). 11
2.2.4.10. Transferrin. 12
2.3. ELEKTROLİTLERİN FRAKSİYONEL ATILIMI 13

2.3.1. Magnezyum 14
2.3.1.1.Hipomagnezemi 15
2.3.1.2. Hipermagnezemi 16
2.3.1.3. Magnezyumun fraksiyonel atılımı (FEMg). 17
2.3.2. Sodyum (Na) 17
2.3.2.1. Hiponatremi 18
2.3.2.2. Hipernatremi 19
2.3.2.3. Sodyumun fraksiyonel atılımı (FENa) 20
2.3.3.Potasyum 21
2.3.3.1.Hipopotasemi (Hipokalemi) 22
2.3.3.2. Hiperpotasemi (Hiperkalemi) 22
2.3.3.3. Potasyumun fraksiyonel atılımı (FEK) 23
3. GEREÇ VE YÖNTEM 24
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 46
6. SONUÇLAR 54
7. KAYNAKLAR 56
8. ÖZGEÇMİŞ 66
9. EKLER 67

TEŞEKKÜR

Uzmanlık ihtisasımın büyük bir döneminde bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, çalışmalarıma destek veren emekli hocam Sayın Uz. Dr. Ahmet Rıza URAS'a, Eğitim sorumlumuz ve Tez danışmanım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Fatih ÖZÇELİK'e, İdari sorumlumuz Sayın Uz. Dr. Saadet KURÇENLİ'ye, çalışmamın hazırlık aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan dahiliye kliniği eğitim görevlisi Sayın Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ'a, dahiliye kliniği idari sorumlusu Sayın Doç. Dr. Kadir KAYATAŞ'a, çalışma aşamasında gerekli yardımları benden esirgemeyen dahiliye asistanları Sayın Asistan Dr. Taylan KAPLAN'a, Faruk AKSU'ya, Ömer İLERİ'ye ve Nursel AKBAY'a, kliniğimde birlikte görev yaptığım ve çalışmamda yardımlarını eksik etmeyen çok değerli asistan arkadaşlarım Sayın Asistan Dr. Nagehan Esra AYDIN'a, Büşra EFEM TOY'a, Alper KÜTÜKCÜ'ye ve Hilal YALÇIN ÖZTÜRKERİ'ye, laboratuarda çalışan çok kıymetli tekniker ve teknisyenlere ve ayrıca çalışma için gerekli tüm masrafları karşılayan AVEA Sağlık A.Ş.'ye teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme minnettarım.

Şerif Kaçtaş

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

ADH: Anti Diüretik Hormon

AGE: İleri Glikasyon Ürünleri

AKI: Akut Tübüler Hasar

BMI: Beden Kütle İndeksi

BUN: Kan Üre Azotu

CREDİT: Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması

DCCT: Diabetes Control And Complications Trial

DM: Diabetes Mellitus

DN: Diyabetik Nefropati

ECM: Ekstrasellüler Matriks

eGFR: Tahmini GFR

FE: Fraksiyonel Atılım

FEK: Fraksiyonel Potasyum Atılımı

FEMg: Fraksiyonel Magnezyum Atılımı

FENa: Fraksiyonel Sodyum Atılımı

GBM: Glomerüler Bazal Membran

GFR: Glomerüler Filtrasyon Oranı

HbA1C: Hemoglobin A1C

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HT: Hipertansiyon

İ-AlbA: Albümin Atılım Oranı

K: Potasyum

KB: Kan Basıncı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KDİGO: Kidney Disease İmprowing Outcomes

KIM 1: Böbrek Hasar Molekülü 1

Kr: Kreatinin

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

L-FABP: Karaciğer Tip Yağ Asit Bağlayıcı Protein

MA: Mikroalbümin

MAU: Mikroalbüminüri

MCP 1: Monosit Kemoatraktant Protein 1

MDRD: Modification of Diet in Renal Diseases Study

Mg: Magnezyum

Na: Sodyum

NAG: N-Asetil β-D Glukozaminidaz

NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması

NGAL: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin

PTH: Paratiroid Hormon

RAS: Renin Anjiyotensin Sistemi

ROC: Receiver Operating Characteristic

ROS: Reaktif Oksijen Ürünleri

RTA: Renal Tübüler Asidoz

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

TIN: Tübülo-İnterstisyel Nefropati

TNF-α: Tümör Nekrozis Faktör Alfa

TND: Türk Nefroloji Derneği

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

8-OHdG: 8-Hidroksi Deoksi Guanozin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. KBH aşamaları..... 9
Tablo 2. Albümin atılımdaki anormallikler 9
Tablo 3. Hipomagnezemi nedenleri 15
Tablo 4. Hipermagnezemi nedenleri 16
Tablo 5. Hiponatremi Nedenleri 19
Tablo 6. Hipernatremi nedenleri 20
Tablo 7. Hipokalemi nedenleri..... 22
Tablo 8. Hiperkalemi nedenleri 23
Tablo 9. Kontrol grubu ve diyabetli hastaların demografik dağılımı..... 29
Tablo 10. Serum parametrelerin dağılımı 30
Tablo 11. İdrar parametrelerin dağılımı 30
Tablo 12. Na, K ve Mg'nin fraksiyonel atılımı ve albüminüri düzeylerinin gruplara göre istatistiksel karşılaştırılması..... 31
Tablo 13. Erkek olguların albümin atılımı, elektroliklerin fraksiyonel atılımı ve eGFR değerlerine göre grupların istatistiksel karşılaştırılması..... 32
Tablo 14. Kadın olguların albümin atılımı, elektroliklerin fraksiyonel atılımı ve eGFR değerlerine göre grupların istatistiksel karşılaştırılması..... 33
Tablo 15. Tüm olguların idrar albümin atılımı, elektroliklerin fraksiyonel atılımı ve eGFR değerleri arasındaki ilişkinin derecesini gözlemlemek amacıyla yapılan Korelasyon Matrix sonuçları 34
Tablo 16. İdrar albümin atılımının tahmini için kullanılan 4 değişkenli model 35
Tablo 17. FEMg oranının ROC Ölçüt değerleri ve ROC eğrisinin koordinatları..... 37
Tablo 18. Fisher's Exact Testi ile FEMg oranının Rölatif Risk Analizi 40
Tablo 19. eGFR verilerinin ROC Ölçüt değerleri ve ROC eğrisinin koordinatları ... 41
Tablo 20. Fisher's Exact Testi ile eGFR oranının Rölatif Risk Analizi..... 44
Tablo 21. FEMg ve eGFR değerlerine ait ROC eğrilerinin karşılaştırılması 45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. DN'de patolojik yolların akış şeması. 7
Şekil 2. FEMg oranı ve İ-AlbA oranı arasında yapılan Spearman korelasyon grafiği 35
Şekil 3. FEMg oranının tahmini için kullanılan 3 bağımsız değişkenli model 36
Şekil 4. FEMg oranlarına ait ROC analizi grafiği 40
Şekil 5. eGFR oranlarına ait ROC analizi grafiği 44
Şekil 6. FEMg ve eGFR değerlerine ait ROC eğrilerinin karşılaştırılması 45

ÖZET

Amaç: Diyabetik nefropatinin erken evresinde albümin düzeyleri yükselmeyebilir. Bu yüzden böbreklerle ilgili hasarı önceden belirleyebilmek için daha iyi belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Elektrolit düzeyleri; tübüllerin işlevini, yeteneklerini ve reabsorbsiyon kapasitesini gösterdiğinden böbrek patolojilerinde albümin atılımından daha iyi belirteç olabilirler. Bu çalışmadaki amacımız; normotansif tip-2 diyabetli hastalarda böbreklerde tübüler hasarın belirteci olarak elektrolitlerin fraksiyonel atılımlarının kullanımını araştırmaktı.

Gereç ve Yöntem: Araştırma Eylül 2017- Mart 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi'ne Bağlı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Çalışmaya 40 sağlıklı gönüllü ve dahiliye polikliniğine başvuran normotansif tip 2 diyabetli 91 hasta alınmıştır. Hastaların 49'u normoalbüminürik ve 42'si mikroalbüminürik gruba ayrıldı. Tüm katılımcıların spot idrar ve serum örneklerinde Na, K, Mg ve kreatinin düzeyleri ölçüldü. Mikroalbümin spot idrarda ölçüldü. Fraksiyon elelektrolit atılımları hesaplandı. Elektrolitlerin fraksiyonel atılımları hesaplanarak eGFR arasındaki ilişkiyi belirlemek için korelasyon ve çoklu regresyon analizleri yapıldı. FEMg ve eGFR'nin mikroalbuminürik hastalardaki tanısal gücünün değerlendirilmesinde, ROC eğrilerinin karşılaştırılması analizi yapıldı. Ayrıca FEMg ve eGFR için böbrek hasarı ile ilişkili rölatif risk analizi uygulandı.

Bulgular: Normoalbüminurik ve albüminürik grubun FEMg değeri sağlıklı gruba göre daha yüksek saptandı ($P<0.05$). FEMg değerleri ile İ-AlbA arasında orta dereceye yakın doğru anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0,3215$, $P<0.05$). FEMg ve eGFR değerleri arasında ise hafif derece ancak ters orantılı bir korelasyon vardı ($r:-0.3603$, $P<0.05$). eGFR ve FEMg için yapılan ROC analizinde, eğri altında kalan alanlar sırasıyla 0.625 (cutoff 89.83; tanısal duyarlılığı %59.52 ve özgüllüğü 70.79, $P<0.05$) ve 0.732 (cutoff 3.67; tanısal duyarlılığı %66.67 ve özgüllüğü 77.53, $P<0.05$) olarak belirlendi. FEMg değeri 3,67'den büyük olan hastaların düşük olanlara kıyasla mikroalbüminüri riski 2.97 kat fazladır (95%CI:1.91-4.61, $P<0.0001$). eGFR değeri 89.83 ml/dk'dan küçük olan hastaların, büyük olanlara

kıyasla mikroalbüminüri saptanma riski 2.04 kat fazladır. (95%CI:1.35-3.06, P=0.0006).

Sonuç: Mikroalbüminüri ile tespit edilebilen renal tübüler hasarda, FEMg bir belirteç olarak yeterli bir tanısal ve prognostik değere sahiptir. Ayrıca tip 2 diyabetli hastalarda albüminüri ile saptanamayan renal tübüler patolojinin başlangıç safhalarında bile kullanılabileceği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Nefropati, Fraksiyonel Atılım, Tip 2 Diyabet

ABSTRACT

Aim: Albumin levels may not increase in the early phase of diabetic nephropathy. Therefore, better markers are needed to predict the damage to the kidneys in advance. Electrolyte levels may be a better predictor of renal pathology than albumin excretion because they show the function, ability, and reabsorption capacity of tubules. Our purpose in this study is; to investigated the fractional excretion of electrolytes as a marker of tubular damage in the kidneys with normotensive type-2 diabetes.

Materials and Methods: The research was carried out between September 2017 and March 2018 at Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital affiliated to Health Sciences University. To work were taken 91 patients with normotensive type 2 diabetes who were referred to internal medicine polyclinic and 40 healthy volunteers. The group were left 49 of the patients normoalbuminuric and 42 microalbuminuric. Na, K, Mg and creatinine levels were measured in spot urine and serum samples of all participants. Microalbumin was measured in spot urine. Fractional electrolite excretions were calculated. Correlations and multiple regression analyzes were performed to calculate the fractional excretion of electrolytes and to determine the relationship between eGFR. A comparison analysis of ROC curves was performed to evaluate the diagnostic power of FEMg and eGFR in microalbuminuric patients. Relative risk analysis was also performed for FEMg and eGFR associated with renal injury.

Results: FEMg values of normoalbuminuric and albuminuric group were higher than healthy group ($P < 0.05$). There was a right light moderately close correlation between FEMg values and I-AlbA ($r = 0.3215$, $P < 0.05$). There was a slight but inversely correlated correlation between FEMg and eGFR values (r: -0.3603, $P < 0.05$). In the ROC analysis for eGFR and FEMg, the respectively areas under the curve were determined 0.625 (cutoff 89.83, diagnostic sensitivity 59.52%, specificity 70.79, $P < 0.05$) and 0.732 (cutoff 3.67, diagnostic sensitivity 66.67% and specificity 77.53, $P < 0.05$). The risk of microalbuminuria is 2.97 times higher in patients with a FEMg greater than 3.67, compared with lower FEMg score of 3.67 (95%CI:1.91-4.61, $P<0.0001$). The risk of detection of microalbuminuria is 2.04

times higher Patients with an eGFR level less than 89.83 mL / min, than that of the older ones (95%CI:1.35-3.06, P=0.0006).

Conclusion: In tubular damage of the renal that can be detected with microalbuminuria, FEMg has an adequate diagnostic value as a marker. It has also been found that patients with type 2 diabetes can be used even at the beginning of the renal tubular pathology, which can not be detected by albuminuria

Keywords: Diabetic Nephropathy, Fractional Excretion, Type 2 Diabetes,

.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzün en büyük küresel sağlık problemlerinden biri olan diyabetes mellitus (DM), pankreasta yetersiz insülin üretimi ya da insülinin yetersiz kullanımı sonucu gelişen kronik bir hastalıktır (1). Yüksek kan glukoz düzeyleriyle seyreden DM zamanla yaygın ve kontrol edilemeyen komplikasyonlara neden olur. Her yıl giderek daha fazla insan kalp, göz, böbrek ve sinir dokusunda DM komplikasyonları nedeniyle ciddi zararlara maruz kalmaktadır.

Diyabetik nefropati (DN), diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biridir (2). DM gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen kronik böbrek yetmezliği nedenidir (3).

Klinik pratikte DN'nin erken tespiti ve evrelendirilmesi idrar albümin atılım (İ-AlbA) oranı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ölçümü kullanılarak yapılmaktadır. İdrarda mikroalbümin (MA), DN ve ilerleyici böbrek yetmezliği için bir belirleyici olarak kabul edilmesine karşın (4), sonuçların değişken olduğu ve altta yatan renal patoloji için düşük tahmini bir değere sahip olduğu da bildirilmektedir (5). Çünkü idrarda MA veya İ-AlbA oranında artış olmaksızın GFR <60 ml/dk/1.73 m^2'nin altında saptanabilmektedir (6). Yine idrarda MA yüksekliği olan bazı hastalarda normal böbrek yapısı gözlenirken, normoalbüminürisi olan bazı diyabetiklerde de belirlenmiş nefropatik lezyonlar gözlenmiştir (7).

DN gibi primer glomerülonefritte ve diğer glomerüler hasarlarda, glomerüllerde oluşan yapısal ve fonksiyonel (filtreleme etkinliği) bozuklukları göstermede idrar protein düzeyi, hematüri, serum kreatinin (Kr) düzeyi ve GFR kullanılabilir. Ancak serum Kr değerleri tübüler harabiyeti direkt olarak göstermez. Çünkü tübüllerde direkt hasar oluşabileceği gibi glomerüler ve interstisyel hasarın baskın olduğu bozukluklara ikincil olarak da gelişebilir (8). Ayrıca bazen ciddi interstisyel bozukluklarda idrar anomalisi saptanamayabilir ve serum Kr düzeylerinde ise sadece hafif yükseklik gözlenebilir. Şiddetli böbrek yetmezliği gelişene kadar glomerüler hasar ve tübülo-interstisyel nefropati (TIN) sıklıkla birbirinden bağımsız olarak gelişebilir (8). Renal hasarın prognozunun interstisyel bozukluk ile glomerüler hasardan daha belirgin bir korelasyon gösterdiği de genel olarak bilinmektedir (9).

Glomerüler fonksiyonlara kıyasla renal tübüler fonksiyonlar daha az araştırılmıştır. Renal tübüller, elektrolitlerin ve daha birçok bileşenin sekresyonundan ve geri emiliminden sorumludur. Bu bileşenlerden bazıları böbrek hastalıklarının ve böbrek nakillerinin değerlendirilmesinde son derece yararlı olabilir. Yapılan çalışmalarda, böyle bir değerlendirme için kullanılan belirteçler çoğunlukla elektrolitlerin fraksiyonel atılımlarıdır (FE) (7-10).

Normoalbüminürisi olan DN'nin erken evrelerindeki hastalarda, tübüler hasarın gelişip gelişmediği tam olarak bilinmemektedir. Bu yüzden özellikle tübül hasarını gösterebilecek belirteçlerin olması, klinik değerlendirme ve prognostik açıdan oldukça önemlidir. Normalde elektrolitler tübüllerin işlevini, yeteneklerini ve reabsorbsiyon kapasitesini göstermektedir. Buradan yola çıkılarak tübüler hasarda elektrolitlerin FE oranlarının hesaplanması ile tübüllerin işlev ve kapasitesi hakkında fikir edinilebilir. Bu yüzden idrarda albümin düzeyine ek olarak elektrolitlerin FE oranlarına bakılabilir. Böylece erken evrede tübülo-interstisyel fibrozis tahmin edilebilir ve ayrıca diğer renal hasar göstergelerinden daha yüksek çıkabilir.

Çalışmamızın amacı, DN'li hastalarda fraksiyonel magnezyum, sodyum ve potasyum atılım oranlarının, idrarda MA testi ve GFR baz alınarak yeterli tanısal güce sahip belirteçler olup olmadıklarını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABET

2.1.1. Tanımı

DM, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Hastalığın akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun dönemde tedavisi pahalı ve kronik (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) komplikasyonlarından korunmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli diyabet konusunda eğitimi şarttır (11).

2.1.2. Epidemiyolojisi

DM, 21. yüzyılın en büyük küresel sağlık durumlarından biridir. Her yıl giderek daha fazla insan bu durumla yaşamakta ve yaşamı değiştiren komplikasyonlara neden olabilmektedir. Şu anda diyabetli olduğu tahmin edilen 415 milyon yetişkine ek olarak, glukoz toleransı bozulmuş 318 milyon erişkin bulunuyor ve bu da gelecekte hastalığa yakalanma riskini artırıyor (12). Birçok ülke hala diyabetin sosyal ve ekonomik etkilerinden habersizdir. Bu anlayış eksikliği, tip 2 DM'nin daha da artmasına neden olmaktadır (12). Nüfus yoğunluğu ile birlikte sağlıksız beslenme, obezite ve fiziksel inaktivitede artışlar, gestasyonel diyabet oranında artma, yaşlanma ve plansız kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı da hızla artmaktadır (12,13).

Tip 1 DM daha az görülür, özellikle de çocuklar arasında her yıl yaklaşık % 3 oranında artmaktadır. Her yıl 86.000 civarında çocukta tip 1 DM gelişmekte ve insülin yoksa tip 1 DM'li bir çocuğun yaşam beklentisi çok kısa olmaktadır (12).

2.1.3. Diyabette Sınıflama

DM'nin sınıflandırılmasında fizyopatolojik mekanizmalar farklıdır. DM'nin bazı çeşitlerinde mutlak insülin eksikliği (tip 1 DM) veya bozuk insülin salgılanmasına neden olan genetik bir kusur varken, diğer bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı bir direnç vardır (tip 2 DM). DM'li tüm hastalar hemen her zaman tek bir sınıf içerisine uymaz. Örneğin, gebelikte diyabeti olan bir kişide doğumdan sonra diyabet devam edebilir ve tip 2 DM sınıfına girebilir. Ayrıca yüksek

doz eksojen steroid kullanan kişilerde tip 2 DM gelişebilir ve ilaç alımının durdurulmasıyla glisemik seviye normale gelebilir. Bu yüzden klinisyenler için önemli olan diyabet tipini belirlemekten ziyade hiperglisemi patogenezini anlayarak bunu efektif bir şekilde tedavi etmektir (14).

2.1.4. Diyabet İçin Risk Faktörleri

Tip 1 DM'nin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Genel olarak genler ve çevresel faktörler arasında bir etkileşim ile oluşur. Çevresel faktörler tam olarak belirgin değildir. Tip 2 DM'de ise genetik ve metabolik faktörler temel olarak rol alır.

Obezite ve aşırı kilo diyabet gelişiminde çok önemlidir. Kilo kontrolünün prediyabetten tip 2 DM'ye ilerlemeyi geciktirdiği ve vücut kitle indeksi (BMI) ≥25 kg/m^2 diyabet için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (15,16). DM hastalığı olanlarda hipertansiyonun (HT) eşlik etmesi, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini iki kat artırır. Kontrolsüz HT'si olan, mikro ve makrovasküler hastalıklar için risk taşımaktadır. Ayrıca kan basıncı (KB) kontrolüyle, retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonların azaldığı tespit edilmiştir (17).

DM'li hastalarda dislipidemi yaygın görülmektedir. Trigliserid düzeylerinin yüksek olması, düşük HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol değerleri ve yoğun LDL (Düşük dansiteli lipoprotein) partikülleri dislipidemi veya aterojenik dislipidemi olarak bilinir. Diyabet yönetimi açısından ADA (Amerikan Diyabet Birliği), LDL kolesterol düzeylerini düşürmek için doymuş ve trans-doymuş yağ asitlerinin alımını azaltmayı önermektedir (18).

Aşırı yağlı vücut, yüksek kalorili beslenme, hatalı diyet alışkanlığı ve fiziksel aktivitenin kısıtlanması, tip 2 DM için en güçlü risk faktörlerindendir. Egzersizin kan glukozunu düşürdüğü, kilo kaybına katkıda bulunduğu, kardiyovasküler risk faktörlerini azalttığı, bildirilmektedir. Ancak tip 1 DM'de fiziksel aktivite önemli olmasına karşın temel yaklaşım, kan glukozunun kontrolüdür. Tip 2 DM'de 8 haftalık egzersiz ile BMI'de önemli bir değişiklik yapmadan HbA1C'yi (Hemoglobin A1C) % 0.66 düşürdüğü gösterilmiştir (19-21).

Aktif sigara içiciler tip 2 DM için yüksek risk taşımaktadırlar (22). Sürekli sigara içen kişilerde KVH, mikrovasküler ve erken ölüm riski oldukça yüksektir (23). Sigarada olduğu gibi alkol alımı glisemik kontrolün bozulmasına ve buna bağlı

çeşitli sağlık sorunlarına (hipoglisemi, ketoz, pankreatit, karaciğer yağlanması gibi) yol açabilir. Genel inanışın aksine diyabetli kişilerin az miktarda alkol tüketmesinin, glukoz ve insülin düzeyleri üzerine etkisi saptanamamıştır (11).

2.2. DİYABETİK NEFROPATİ

Diyabetli kişilerdeki böbrek hastalığı sıklığı, diyabetli olmayanlara göre çok daha yaygındır ve kronik böbrek hastalığının (KBH) önde gelen nedenlerinden biridir. DN, böbreklerin daha az çalışmasına veya aktivitelerini tamamen kaybetmelerine neden olan küçük damarların hasarlaması sonucu ortaya çıkar (12). DN, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'ne neden olduğundan dolayı çok önemli bir sağlık sorunudur. ABD'de yeni gelişen SDBY'nin % 40'ını DN oluşturmaktadır (24).

DN'de, glomerül içi arteriollerin hasarına bağlı olarak böbrek fonksiyonları ilerleyici olarak bozulur. Bu durum Tip 1 DM'de genellikle 5-15 yıl arasında ortaya çıkarken, tip 2 DM'de tanı anında bile saptanabilir. DN genel olarak tüm diyabetiklerin % 20-40'ında görülür (25).

Tip 1 ve Tip 2 DM'de görülen böbrek lezyonlarının patolojisi benzerdir. Ancak tip 1 DM'de nefropatinin gelişmesinde ve ilerlemesinde kan glukozu yüksekliğinin payı büyüktür ve genellikle HT ve KVH, nefropati geliştikten sonra oluşur (24). Fioretto ve arkadaşları, idrarda MA düzeyi yüksek bulunan tip 2 DM'li hastalarda çoğunlukla normal veya normale yakın bir glomerüler yapı, tip 1 DM'li hastalarda ise aynı aşamada glomerülopati tespit etmişlerdir (26). Tip 1 DM'li hastalarda başarılı bir pankreas transplantasyonu sonrasında kan glukoz düzeyleri normal aralığa döndükten yaklaşık 10-15 yıl sonra nefropatinin gerilediği görülmüştür.

2.2.1. Epidemiyoloji

DM, SDBY'nin batılı toplumlarda önde gelen nedenlerinden biriyken, Asya toplumlarında ise başlıca nedendir. Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) 2013 kayıtlarında SDBY nedenleri arasında DN oranının %36 olduğu gösterilmiştir (27,28).

Diyabetli bir hastanın üç ile altı ay arasında en az iki idrar tahlilinde günlük 300 mg ve üzerinde albüminüri veya günlük 500 mg ve üzerinde proteinüri

saptanması ile DN tanısı konulur. Ayrıca idrar albüminindeki artışın yanında HT ve azalmış renal fonksiyonlar görülmektedir (29,30).

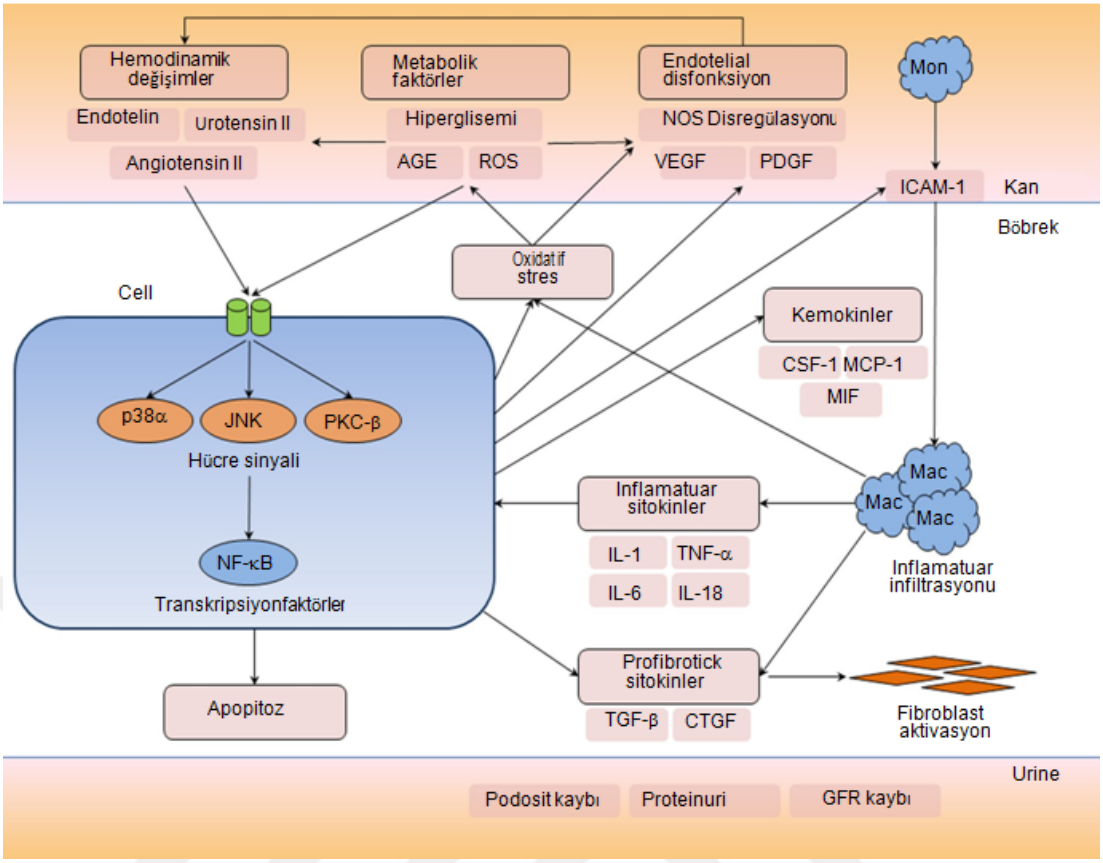
Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışmasın'a (CREDIT) göre, KBH prevalansı diyabetiklerle diyabetik olmayanlar arasında kıyaslandığında, farkın 2,5 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (31). KBH erken saptandığı zaman önlenebilir veya ilerlemesi geciktirilebilir. Ancak, farkındalığının ve erken tanısının düşük olması nedeniyle birçok durum buna imkan vermemektedir (32).

2.2.2. Patogenez

DN, yapısal ve fonksiyonel değişim ile karakterizedir. Glomerüllerde mezengial genişleme, bazal membran incelmesi ve nodüler glomerülosklerozis (Kimmelstiel-Wilson Nodülleri) gözlenmektedir. DN'nin erken dönemlerinde tübüler hipertrofi görülürken sonraki dönemlerde makrofajların ve T-lenfositlerin infiltrasyonu, interstisyel fibrozis ve arteriolar hyalinozis ile birlikte tübüler atrofi gelişmektedir. Ultrastrüktürel olarak fenestralı endotelyal hücrelerde azalma ve podosit kaybı görülür (33). Bu karakteristik değişimler patolojik olarak erken glomerüler hiperfiltrasyona ve albümin atılımında artışa neden olur. Nefropatinin ilerlemesiyle artan proteinüri ve GFR'de azalma görülür. Özetle hücrelerin işlevi normalin altındadır.

Diğer değişiklikler arasında, arteriollerin hiyalinizasyonu ve intrarenal arterlerin dallarının zayıflaması glomerüler mikrosirkülasyonda bozulmaya neden olur ve böbrek hasarını artırabilir (34).

Genelde hücre içinde polioller, heksozaminler, ileri glikasyon ürünleri (Advanced Glycation End-products: AGE), artan protein kinaz–c (PKC) aktivasyonu, TGF-β-Smad-MAPK ve G- proteinleri, değişikliğe uğrayan siklik kinaz ve inhibitörleri ve matriksten salınan enzimler ve inhibitörleri, ayrıca artan sinyallerle oluşan reaktif oksijen ürünleri (ROS) ile extraselüler matriks (ECM) sentezi artar (Şekil 1) (22). ROS'lar ister mitokondri ister membranlardan oluşsun, renin-anjiotensin sisteminin (RAS) aktivasyonuda ayrıca ROS üretiminden sorumlu olabilmekte ve renal fonksiyonlara zarar verebilmektedir (35).



AGE: İleri glikasyon son ürünleri. GBM: Glomerüler bazal membran, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, Mac: Makrofajlar, Mon: Monosit, NOS: Nitrik oksit sentaz, ROS: Reaktif oksijen türleri.

Şekil 1. DN'de patolojik yolların akış şeması.

2.2.3. Klinik Evreler

Tip 1 DM'li hastalarda renal hastalığın ortaya çıkışı ve ilerlemesi 5 evrede tanımlanmıştır;

Evre 1 (Hiperfiltrasyon Dönemi): Tip 1 DM'li hastalarda diyabet tanısı konulduğunda GFR değeri % 20-40 oranında artmış olarak bulunur. İdrar protein atılımı GFR'ye paralel olarak artmıştır. Ancak olgular mikroalbüminürik düzeyinde değildir (36).

Evre 2 (Sessiz Dönem): GFR değerlerinde artış devam etmekte, idrarda albüminüri çoğu kez normal sınırlarda bulunmaktadır. KB ise çoğu kez normaldir. Geleneksel insülin tedavisi ile bu dönem 5-15 yıl sürer. GBM'de (Glomerüler bazal membran) kalınlaşma, mezengium hacminde artma izlenir.

Evre 3 (Mikroalbuminüri (MAU) Dönemi): Bu dönem diyabetin başlangıcından 6-15 yıl sonra ortaya çıkar. Bu dönemde GFR yüksek veya normal

sınırlara inmiştir. İdrarda albümin miktarı 30-300 mg/gün arasındadır. KB normal veya artmış olabilir (36).

Evre 4 (Belirgin Nefropati Dönemi): Bu dönemde 500 mg/gün (>300 mg/gün albüminüri) ve daha fazla proteinüri saptanır. Proteinüri miktarında artma, GFR 'de geriye dönüşümsüz azalma ortaya çıkar. Çoğu hastada, HT saptanır (4).

Evre 5 (SDBY): Belirgin proteinüri vardır. Yaklaşık 7 yıl sonra hastalarda renal replasman tedavisi gerekli hale gelmektedir.

KBH, İ-AlbA, azalan GFR değerleri ya da diğer renal hasar bulgularıyla teşhis edilmeye çalışılır. İ-AlbA ve GFR zaman içinde insanlar arasında değişkenlik gösterebilir. KBH'ın evrelerini değerlendirirken anormal görülen sonuçlar doğrulanmalıdır (37). 2003 yılından bu yana, evre 1-2 KBH eGFR ≥ 60 ml/dak/1.73 m^2 olarak tanımlanmışken, evre 3-5 KBH sırasıyla daha düşük GFR aralıklarına sahiptir (Tablo 1).

Son zamanlarda KDİGO (Kidney Disease, Improwing Outcomes), KVH ve KBH progresyonunun risklerleriyle ilişkili olarak, KBH'ın evreleriyle birlikte albüminüri takibinininde yapılmasını önermektedir (37).

Tip 1 DM'li hastalarda yaklaşık % 20-30'unda ortalama 15 yıl içerisinde MAU gelişebilmektedir. Düzenli KB ve kan glukoz kontrolü ile % 35-58'inde MAU'nun gerilediği ya da sabit kaldığı görülebilir. Tanı konulan hastalarda yaklaşık 20 yıl sonra % 4-17, 30 yıl sonra % 16 oranında SDBY görülebilir. Aynı şekilde düzenli KB ve kan glukoz kontrolü ile SDBY insidansı da belirgin bir şekilde azalır (39).

Tip 2 DM'li hastalarda ise, DN gelişme riski oldukça artmıştır. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında, tanı alan hastalarda geçen 10. yılda MAU oranı % 25, makroalbuminüri % 5 ve renal replasman tedavi ihtiyacı % 0.8 olarak bildirilmektedir (40). Aynı çalışmada, normal albüminüri düzeyinden mikroalbüminürik düzeye % 2, mikroalbüminürik düzeyinden makroalbuminüriye % 2.8, makroalbuminürik düzeyden Kr yükselmesine veya diyalize başlamaya % 2.3 olarak yıllık ilerleme bildirilmiştir. Proteinürik hastaların % 10-50'sinde SDBY gelişirken, % 40-50'si kardiyovasküler komplikasyonlarla erken dönemde kaybedilir (41).

Tablo 1. KBH aşamaları.

Evre	Açıklama	eGFR mL/min/1.73 m^2
1	Böbrek hasarı (Normal veya artmış eGFR ile birlikte)	≥90
2	Böbrek hasarı (Hafif azalmış eGFR ile birlikte)	60–89
3	Orta derecede azalmış eGFR	30–59
4	Ciddi azalmış eGFR	15–29
5	Böbrek yetmezliği	15 veya diyaliz

Böbrek hasarı, İ-AlbA ≥30 mg/gr Kr veya patolojik, idrar, kan veya görüntüleme testlerinde diğer anormalliklerle birlikte tanımlanır (38).

İdrarda albümin miktarını hesaplayabilmek için rastgele spot idrar örnekleriyle, üriner İ-AlbA en kolay şekilde hesaplanabilir. 24 saatlik idrar örnekleri spot idrar örneklerine göre daha doğru sonuçlar verebilir. Ancak 24 saatlik idrar biriktirme, zorluğu ve çoğu zaman eksik idrar toplama nedeniyle çok fazla tercih edilen bir yöntem değildir (Normal İ-AlbA genellikle ≤30 mg/grKr'nin altındadır). DN, üriner albümin atılımına göre sınıflandırılması tablo 2'de gösterilmiştir (42).

eGFR (tahmini GFR), böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde oldukça sık kullanılan en değerli parametredir. Hesaplanmasında, idrar biriktirilmesine gerek kalmadan serum Kr miktarı ve bazı klinik değişkenler (vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet ve ırk) kullanılarak tahmini olarak hesaplanabilmektedir. Bu amaçla, direkt serum Kr düzeyine bağlı çeşitli hesapları içeren Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI gibi farklı formüller kullanılmaktadır (43).

Tablo 2. Albümin atılımdaki anormallikler (42)

Kategori	Spot idrar (µg/mgkreatinin)	24-saatlik idrar (mg/24saat)
Normal	< 30	< 30
Mikroalbüminüri	30-299	30-299
Klinik (makro) albüminüri	≥300	≥300

2.2.4. Böbrek Hasarının Tespitinde Kullanılabilen Belirleyiciler:

2.2.4.1. Sistatin-C: Çekirdekli hücreler tarafından üretilen düşük meloküler ağırlıklı bir proteinaz inhibitörüdür (44). Renal glomerüller tarafından filitre edilir ve proksimal tübüller tarafından metabolize edilir. Renal hasarda artan serum seviyeleri MA düzeyleri yükselmeden önce tespit edilebilir (45). Özellikle normoalbüminürik hastalarda renal disfonksiyonun erken tespitinde çok iyi bir belirteçtir.

2.2.4.2. RBP (Retinol Bağlayıcı Protein): Düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Glomerüller tarafından filitrelendikten sonra proksimal tübüller tarafından katabolize ve reabsorbe edilmektedir. Makroalbüminürik hastalarda iyi bir diyagnostik değer olarak görülür (46). Ancak yapılan çalışmalarda mikroalbüminürik hastalarda daha az yükseldiği gösterilmiştir.

2.2.4.3. KIM 1 (Böbrek Hasar Molekülü 1): Proksimal tübül hücrelerinin membranlarından ekprese edilen bu protein, tübüllerden lümen içine geçerek idrarla atılır (47,48). Bu biyomarkır normal bir renal fonksiyonda tespit edilmez (49). Proksimal tübül için spesifik ve sensitif olan bu biyomarkır, renal hastalıklar için prediktif bir biyomarkır olabilir (50-52). İdrar KİM-1'in akut renal yetmezlik tanısında diğer konvansiyonel biyobelirteçler ve tübüler enzimlerle karşılaştırıldığında erken bir indikatör olduğu gösterilmiştir (53,54).

2.2.4.4. NGAL (Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin): Lipokalin protein ailesine ait küçük bir proteindir. Renal tübüler hasarın bir belirteci olarak bir çok dokunun epitelyal hücrelerinde ve nötrofillerde üretilir (55).

2.2.4.5. Oksidatif stres: Oksidatif stres özellikle hiperglisemiden oluşan hücresel hasarın meydana gelmesinde önemli role sahiptir. Uzun süreli oksidatif stres sonucu endotelyel hücrelerde disfonksiyon, inflamatuar hücrelerin akışını sağlayarak ECM hücrelerinin sentezini arttırır. Diyabetik durumda oksidatif DNA hasarında 8-hidroksi-deoksi-guanozin (8-OHdG) ve protein hasarında pentosidin gibi yüksek düzeyde seyreden markırlar rapor edilmiştir (56-58). Farklı çalışmalarda 8-OHdG'nin diyabetle ilişkili nefropati ve çeşitli glomerüler lezyonlarda idrarda arttığı görülmüştür (59,60).

2.2.4.6. L-FABP (Karaciğer-Tip Yağ Asit Bağlayıcı Protein): L-FABP, 14 kDa (kilo dalton) molekül ağırlığına sahip serbest yağ asitlerinin hücre içi taşıyıcısı olan sitoplazmik küçük bir proteindir (61). L-FABP, böbrek hastalıklarının takibinde prognostik değere sahip bir belirteç olarak rol almaktadır (62). Hayvanlarda renal iskemi reperfüzyon hasarını tespit etme çalışmalarında, plazma BUN (Kan üre azotu) değeri reperfüzyondan 24 saat sonra yükselmeye başlarken, L-FABP'nin reperfüzyondan 1 saat sonra, 100 katı değerinde yükseldiği görülmüştür (63,64). Cerrahi operasyon sonrası akut böbrek hasarı gelişen kişiler içerisinde yapılan çalışmada, üriner L-FABP ile NGAL'in yükseldiği gözlemlenmiş, ancak farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu belirtilmiştir (65).

2.2.4.7. NAG (N-asetil-β-D glukozaminidaz): NAG yaklaşık 130 kDa molekül ağırlığına sahiptir. Normalde idrarda düşük düzeylerde görülebilen glikolitik bir enzimdir. Başlıca proksimal tübül hücrelerindeki lizozomlarda oldukça yüksek miktarda bulunur. Yüksek molekül ağırlığına sahip olduğu için glomerüllerden filtrasyonu çok düşüktür. Bu nedenle idrar konsantrasyonlarında bir artışın olması proksimal tübüler hasarı veya lizozomların bütünlüğünün kaybolduğunu gösterir (66). Renal hasara neden olan durumlarda idrar NAG seviyelerinde yüksek artışlar görülür.

2.2.4.8. TNF-α (Tümör Nekrozis Faktör Alfa): TNF-α, yüksek glukoz altında makrofajlar, renal tübüler hücreler ve glomerüler mesangial hücrelerden üretilen önemli bir sitokindir. İnflamasyonun teşvik edilmesinde, TNF-α'nın apopitozu indüklediği bilinmektedir. Ayrıca, glomerüler filtrasyon değişimine neden olan glomerüler ve tübüllerde ECM'nin birikimine neden olmaktadır (67,68). Özellikle tübüler reabsorbsiyon ve sekresyonda değişiklikler görülür. Klinik çalışmalarda, diyabetiklerde ve böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek idrar ve serum TNF-α düzeyleri görülmüştür (69,70). Ayrıca, dolaşımdaki TNF-α 1 ve 2 reseptör seviyelerinin diyabetik hastalarda albüminüri durumundan bağımsız olarak yükseldiği görülmüştür (71,72).

2.2.4.9. MCP 1 (Monosit Kemoatraktant Protein 1): MCP-1, mononükleer ve renal hücreler tarafından dolaşıma salınmaktadır. MCP-1'in DN gelişiminde ve

tübülo-interstisyel lezyon oluşumunda, makrofaj aktivasyonu ve makrofajların dolaşımdan renal dokuya migrasyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (73). DN'si olan bireylerle yapılan bir çalışmada MCP-1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (74). Ayrı bir çalışmada, DN'li hastalarda MCP-1'in idrar düzeylerinin arttığı ve bu artışın renal doku interstisyumuna infiltre olan CD-68 pozitif makrofaj sayısı ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur (75).

2.2.4.10. Transferrin: Karaciğer tarafından üretilen bir proteindir. DN patogenezinde üriner transferrin düzeyleri yükselmektedir. Yapılan bir çalışmada, üriner İ-AlbA ile pozitif, eGFR ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür (76). Ayrıca farklı çalışmalarda, mikroalbüminürik hastaların % 95'inde, makroalbüminürik hastaların ise % 100'ünde daha erken transferrin seviyelerine rastlanmıştır (77). Bu bulgular transferrinin DN teşhisinde oldukça sensitif ve spesifik olduğu görülmektedir.

2.2.5. DN'de Diğer Risk Faktörleri

Belirli ırka sahip olan kişiler DN için daha yüksek riske sahiptirler (örneğin Afrikan Amerikalılar, Meksikan Amerikalılar ve Pima yerlileri) (78). DN patogenezinde ayrıca genetiğin de rolü vardır. DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) aynı aile içinde birden fazla kişide görülebileceğini belirtmiştir (79). Genetik yatkınlığın yanında, hiperglisemi ve HT'nin rolü giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Birçok çalışmada, sistemik HT'nin kontrol edilmesiyle proteinürinin azaldığı ve böbrek yetmezliği gelişiminin yavaşladığı gösterilmiştir (80). Yine tip 2 DM'de yükselen serum kolesterol değerleri DN'nin gelişiminde bir risk faktörüdür (81). Tip 1 DM'li hastalarda yükselen serum trigliserid, total ve LDL kolesterol, MA ve makroalbümin ile ilişkili bulunmuştur (82). DN'de diğer bir risk faktörü olan sigaranın nefropatinin başlaması ve ilerlemesi üzerinde temel bir etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Buna göre böbrek yetmezliği olan ve sigara içen diyabetiklerdeki filtrasyon kaybı sigara içmeyenlerin iki katı olarak hesaplanmıştır (83). Cinsiyetle nefropati arasındaki ilişkiye bakıldığında ise nefropatinin erkeklerde kadınlara göre 1,7 kat daha fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca büyüme hormonu ve büyüme faktörünün artmasına bağlı olarak, 11-20 yaş arasında diyabet tanısı konanlarda nefropati riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir (84).

2.3. ELEKTROLİTLERİN FRAKSİYONEL ATILIMI

Özellikle glomerüllerden filitre edilen bir maddenin tübüler fizyolojinin araştırılmasında kullanılması, gündemini korumaktadır. FE'nin klinik kullanımı son 30 yıldır popülerlik kazanmıştır. İlk olarak klinik ikilem durumunda kalınan oligürik azotemili hastalarda, pre-renal ya da renal (intrinsik) azotemiyi ayrmak için fraksiyonel sodyum atılımı kullanılmıştır (85). O zamandan beri, diğer çözünen maddelerin FE oranları (magnezyum, potasyum, bikarbonat, klorür, kalsiyum ve fosfor) sırası ile siklosporin toksisitesi, distal tübüllerde asidifikasyon (86), proksimal tübüllerden bikarbonat kaybı (87), tübüllerde transport hataları (88), ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi ve hiperparatiroidizm ayrımında (89) ve D vitamini toksisitesini teşhis etmek amacıyla kullanılmaktadır.

DN gibi bozukluklarda; GFR, serum ve üriner belirteçler hastalığın aktivitesi ve prognoznun gelişimini incelemede araştırılmaktadır. Ancak bu parametreler TIN'de direkt olarak yükselmeyebilir ve hastalığın şiddetini yansıtmayabilir (8).

TIN, genelde glomerüler hasarı takip eden ikincil bir bozukluk olmasına rağmen, bazen de glomerüler hasar ve TIN, renal bozuklukların ileri aşamasına kadar sık sık bağımsız olarak da gelişebilirler (8). TIN'de hastalık şiddetinin doğru teşhisi ve değerlendirilmesi, çoğunlukla histopatolojik yaklaşıma bağlıdır. Ancak her zaman renal biyopsinin elde edilememesi nedeniyle, histopatolojik yolla klinik tanıyı saptamada sınırlamalar vardır. Bu nedenle, hastaların tedavisi için TIN'e duyarlı ve spesifik olan, daha pratik ve daha az invazif olan klinik parametreler gereklidir (90).

Tübüler epitelin yapısı ve işlevi ile ilgili çeşitli bozukluklar, elektrolitlerin geri emilimini etkileyebilir ve idrarda daha fazla atılmalarına neden olabilir. Bu nedenle, bir elektrolitin FE oranının normal değerlerin üstünde ya da altında olması, tübüler bir bozukluğun veya TIN gibi tübül işlevini etkileyen bir bozukluğun varlığına işaret edebilir.

Elektrolitlerin üriner konsantrasyonlarını yorumlamak oldukça zordur. Elektrolitler, idrarın atılım hacmine kısmi olarak bağlı olsa da, daha çok glomerüler filtrasyondan süzülen miktara ve plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Bu sebeplerden dolayı elektrolitlerin böbreklerden transportunu değerlendirmek için FE oranlarının hesaplanması en iyi gösterge olarak görülmektedir. Renal fizyolojide, çözünen bir

maddenin FE oranı şu şekilde tanımlanır: "İdrarda ölçülen günlük elektrolit düzeyinin glomerüler filtrata geçen oranına verilen isimdir".

Denklem;

$$\mathbf{FE}\ (\boldsymbol{\alpha})\ (\%) = \frac{\mathbf{İdrar}\ (\boldsymbol{\alpha})\ \mathbf{x\ Serum\ Kreatinin\ x\ 100}}{\mathbf{Serum}\ (\boldsymbol{\alpha})\ \mathbf{x\ İdrar\ Kreatinin}}$$

α: Fraksiyonel atılımı hesaplanan elektrolit

2.3.1. Magnezyum

Magnezyum (Mg), vücudun en bol bulunan dördüncü ve hücre içinin en yaygın ikinci katyonudur. Birçok enzimin kofaktörü olarak, membran stabilizasyonunda ve sinir iletiminde rol alır. Ayrıca, adenosin trifosfat (ATP) ve guanozin trifosfatın yıkımını sağlayan ATPaz, siklazlar ve kinazlar ile ilişkili metabolik yolaklarda Mg'ye ihtiyaç duyulur (91). Vücut normal olarak 21-28 g Mg içerir (92). Vücuttaki Mg'nin yaklaşık % 53'ü kemikte, % 46'sı kas ve diğer organlar ve yumuşak dokuda ve % 1'inden azı da serum veya eritrositte bulunur (93). Serum Mg'nin yaklaşık üçte biri başlıca albümin olmak üzere proteinlere bağlıdır. Geri kalan kısımda % 61 oranında serbest veya iyonize halde ve yaklaşık % 5'i ise fosfat ve sitrat gibi diğer iyonlarla kompleks yapar. Kalsiyuma benzer olarak vücutta aktif formu serbest formudur (94). Yetişkinlerde günlük Mg alımı normal olarak 6-10 mg/kg kadardır. Gebelik veya laktasyon döneminde ve ileri yaşlardaki bireylerin günlük Mg ihtiyacında artış olur (95).

Mg'den fakir beslenme böbreklerden atılan Mg düzeyinde azalmaya neden olur. Söz konusu etki parathormon (PTH) aracılıklı olarak gerçekleşir. Serum PTH düzeyi ile serum Mg düzeyi arasında negatif-feedback mekanizması işlerlik göstermektedir. Örneğin, hafif ve orta derecede hipomagnezemi durumları serum PTH düzeyini arttırır (8). Buna karşın, serum Mg düzeyinin 1 mg/dl'nin altına düştüğü ağır hipomagnezemi durumlarında ise, PTH'ın hem salgısı hem de etkisi baskılanır, sonuçta fonksiyonel hipoparatiroidizm ve hipokalsemi gelişir.

Toplam serum Mg konsantrasyonları laboratuvara ve ölçüm tekniğine bağlı olarak normal olarak 1.7-2.3 mg/dl (1,4-2,1 mEq/l) arasındadır (92).

Vücutta Mg'nin başlıca düzenleyicisi böbreklerdir. Glomerüler filtrasyon ve tübüler emilim hem Mg'nin tübüllerden geri emlimini hemde renal transportunu

etkiler (96). Glomerüller tarafından süzülen serbest Mg'nin % 25-30'u proksimal kıvrımlı tübüllerden geri emilir. Henle kulbu Mg için başlıca regülatör bölgedir. Çıkan kolonda % 50-60 oranında geri emilim gerçekleşir. Ek olarak distal tübüllerdende % 2-5 oranında emilim sağlanır (97). Burada, iyonik düzenleyiciler, hormonlar ve ilaçlar Mg ekstreksiyonunu etkileyebilir. Henle'nin çıkan ince kolunda Mg emilimi NaCl (Sodyum klorür) ile bağlı olarak taşınır ve böylece tübüler akım tarafından etkilenir (96). Mg'nin normal bir renal mekanizma boyunca korunması gerekir. Mg eksikliğinde FE değeri (FEMg) % 0,5'den (12 mg/gün) daha düşük çıkabilir (98). Aksine, artan alım veya aşırı Mg sırasında filtrelenen yük miktarına göre böbreklerden Mg atılımı artar (99). Böbrek hasarı ya da yetmezliği sırasında FEMg'de artış görülür (100). Ayrıca aldosteron ve tiroksin Mg'nin böbreklerden atılımını arttırırlar (94).

Mg'nin doğru sonuçları fizyolojik dengenin değerlendirmesi için gereklidir, özellikle kritik hastalarda katyonik üriner kayıplarda olacağından sirkadiyen ritmi hesaba katmak için 24 saatlik idrar toplaması önemlidir (98).

2.3.1.1. Hipomagnezemi: Serum Mg düzeyinin 1.7 mg/dl'nin altında olması olarak tanımlanır. Sıklıkla yoğun bakım servislerinde yatan hastalarda, diüretik ve dijital tedavisine bağlı olarak görülebilir. Ancak başta Mg'nin düşük alımına bağlı olarak birçok durumda da eksikliği görülebilir (Tablo 3). Hipomagnezemiye, hipokalsemi ve/veya hipokalemide eşlik edebilir (101).

Tablo 3. Hipomagnezemi nedenleri (102)

Gastrointestinal nedenler
• Malabsorbsiyon sendromları (İleumdan absorbsiyon kusura bağlı olarak gelişir),
• Barsak rezeksiyonu, kısa barsak sendromu,
• Kronik diyare veya uzun süreli laksatif kullanımı
• Malnutrisyon,
• Akut pankreatit,
Böbreklerden magnezyum kaybının arttığı durumlar
• Kronik alkolizm,
• Böbreklerde obstrüksiyon sonrası diürezin artması,
• Akut tübüler nekrozun poliürik fazı,
• Renal tübüler asidoz,
• Hiperkalemi

İlaçlar

- Tiazid veya loop grubu diüretikler, aminoglikozidler, amfoterisin B, siklosiporin, etanol, sisplatin, uzun süreli proton pompa inhibitörü kullanılması

Endokrin ve metabolik hastalıklar

- Primer veya sekonder hiperaldosteronizm (Böbrek kan akımının artışına bağlı olarak),
- Hipertiroidi (Böbreklerde magnezyum kaybının artışına bağlı olarak),
- Diabetes mellitus,
- Hiperkalsemi,
- Metabolik asidoz.

Ozmotik diürezdeki artışa bağlı olarak renal kaybın arttığı durumlar

- Kötü glisemik kontrollü diyabetikler,
- Kronik alkolikler.

Konjenital magnezyum kaybı yapan sendromlar

- Bartter sendromu (Hipokloremi, hipokalemi, hiponatremi, metabolik alkaloz, hiperaldosteronizm, hiperreninemi ve normal kan basıncı ile karakterize bir hastalıktır),
- Gitelman sendromu (Hipokalemi, metabolik asidoz, renal magnezyum atılımında artış, hipomagnezemi ve hipokalsiüri ile karakterizedir)
- Magnezyum kaybı ile birliktelik gösteren nefrokalsinozis.

Diğer

- Hiperparatiroidizm nedeniyle paratiroidektomi operasyonu geçiren olgularda aç kemik sendromu ile birlikte magnezyumun hücre içine girmesi sonucu hipomagnezemi gelişebilir.
- Ekstrasellüler volümdeki artış (Aşırı sıvı infüzyonuna bağlı).

2.3.1.2. Hipermagnezemi: Hipermagnezemi, yaygın olmayan bir elektrolit bozukluğudur ve insidansı düşüktür (103). Yüksek serum Mg konsantrasyonlarında, böbreklerden daha fazla ekskrete edilir. Bu yüzden böbrek yetersizliği dışında hipermagnezemi nadiren görülür (104). Artmış serum Mg düzeyleri nedenleri tablo 4'de özetlenmiştir. En sık nedenler arasında böbrek bozuklukları, genel reçete edilen antiasit, lavmanlar veya müsiller gibi Mg içeren ilaçların alımının etkisiyle olur (94).

Tablo 4. Hipermagnezemi nedenleri

Azalmış atılım
• Akut ya da kronik renal bozukluk
• Hipotiroidizm
• Hipoaldosteronizm
• Hipopitüitarizm
Artmış alım
• Antasitler
• Lavmanlar
• Müsiller
• Eklampsi tedavisi, kardiyak aritmi
Diğer
• Dehidratasyon
• Kemik karsinomu
• Kemik metastazları

2.3.1.3. Magnezyumun fraksiyonel atılımı (FEMg): FEMg, TIN hasarını değerlendirmek için benimsenmiştir ve direkt olarak interstisyum histolojik hasar derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (90,105). Tübüler epitelin yapısı ve işlevi ile ilgili çeşitli bozukluklar, Mg geri emilimini etkileyebilir ve idrarda daha fazla kaybolmasına neden olabilir. Bu nedenle, FEMg'nin yükselmesi, tübüler bir hasarın veya TIN gibi tübül işlevini etkileyen bir bozukluğun varlığına işaret edebilir (106).

FEMg, minimal değişim gösteren farklı nefrozlarda ya da fokal segmental glomerülosklerozisin tübülo-interstisyel yapısı ile ilişkili mezengial proliferatif hastalıklarda ortak olarak gelişen tübülo-interstisyel fibrozis oluşumuyla direkt ilişkili olduğu görülmüştür (107). Yine yapılan klinik gözlemler ve çalışma bulguları, TIN'de tübüler disfonksiyon nedeniyle üriner Mg atılımını arttığı bildirilmektedir.

Yapılan farklı araştırmalar ise, TIN ile ilişkili disfonksiyonun altında yatan mekanizmanın direkt tübüllere bağlı olarak geliştiği ve tübüler işlev bozukluğundan dolayı idrarda Mg atılımının arttığı gösterilmiştir. TIN'li hastalarda hipermagnezürinin klinik önemine dair çalışmalar ve raporlar idrar Mg atılımı ile TIN'nin varlığı veya histolojik şiddeti arasındaki korelasyonu gösteren bağımsız bir parametre olarak faydalı olacağı düşünülmektedir (FEMg normal değeri ≤ %2,2) (105-107).

2.3.2. Sodyum (Na)

Na ekstraselüler sıvıda bulunan majör katyondur. Plazmada ki katyonların % 90'ını oluşturur ve plazma ozmotik basıncının neredeyse yarısından sorumludur. Normal günlük diyet içeriği 8-15 g (130-260 mEq/gün) olan NaCl gastrointestinal trakttan emilir. Vücut için gerekli olan kısmı 1-2 mEq/gün'dür ve fazlası renal yolla atılır. Na ilk olarak glomerüller tarafından filtre edilir. Sonra % 70-80 oranında proksimal tübüllerde klor ve su ile birlikte pasif olarak emilmektedir. % 20-25 oranında henle kulpunda yine klor ve su ile birlikte emilir. Distal tübüllerde aldosteron etkisiyle $Na\text{-}K^+$ ve $Na\text{-}H^+$ değişim sistemiyle geriye kalan % 5-10'luk kısmı direkt olarak emilir ve indirekt olarak klor emilir (108). Referans arlığı 135-145 mEq/L'dir (109).

Üriner Na atılımı alınan diyete göre değişir. Na'nın idrarla atılımı diürnal varyasyon gösterir. Gece atılım oranları % 20'lerde iken gündüz vakitlerinde pik yapar. Na serebrospinal sıvıda 136-150 mEq/L, terde 10-40 mEq/L arasındadır. Bir

çalışmada ortalama fekal sodyum içeriği 7,8 ± 2 mEq/gün olarak raporlanmıştır (110). Na hücre zarlarından serbestçe geçemediğinden, Na dengesi için enerji bağımlı pompalar (Na^+/K^+-ATPaz) aracılığıyla hücre zarlarından taşınması gerekir.

Vücutta, tüm sıvı kompartmanlarında ozmolalite eşit olduğu için plazma ozmolalitesini hesaplayarak vücut suyunun ozmolalitesi öngörülebilir. Hücre dışı sıvının ana katyonu Na olduğundan, plazma ozmolalitesi aşağıdaki formüldeki gibi öncelikle Na tuzlarının yoğunluğu tarafından belirlenir ve buna glukoz ile BUN'un küçük bir katkısı vardır (111). Plazma ozmolalitesi ozmometri ile ölçülebilir veya aşağıdaki formülle hesaplanabilir (112).

$$\mathbf{P_{osm} = 2\ x\ Na\ (mEq/L) + \frac{Glukoz\ (mg/dl)}{18} + \frac{BUN\ (mg/dl)}{2.8}}$$

Plazma Na yoğunluğunu; Na alımı, plazma ozmolalitesi ve tonisitesi, RAS, toplam vücut potasyum ve suyu gibi birçok faktör belirler (113).

2.3.2.1. Hiponatremi: Hiponatremi,vücutta Na kaybından ziyade fazla miktarda alınan sudan kaynaklanır. Hiponatremi, sadece altta yatan ciddi bir hastalığın işareti değil aynı zamanda majör nörolojik hasar ve ölüm nedeni olarak görülmektedir (114). Serum Na konsantrasyonunda 136 mEq/L'nin altındadır (115).

Akut dönemde (<48 saat) ve semptomatik hiponatremide mortalite oranları % 17.9 gibi yüksek olabilir (114). Genellikle geniş hacimli hipotonik sıvıların alımı (ameliyat sonrası hastalar, maraton koşucuları) ve ekstazi olarak bilinen 3-4, metilendioksimetamfetamin kullanıcılarında oluşur (116). Hiponatremi eğer 48 saatten daha fazla sürede yavaş yavaş gelişirse kronik olarak kabul edilir (117). Tablo 5'de hiponatreminin sınıflandırmaya göre çeşitli nedenleri listelenmektedir (112,118).

Tablo 5. Hiponatremi Nedenleri

Hiperosmolar Hiponatremi • Hiperglisemi • Hipertonik manitol **Izo-ozmolar hiponatremi** • Psödohiponatremi • Post-TURP (Prostatın Transüretral Rezeksiyonu) **Hipo-osmolar hiponatremi** **Hipovolemik Hiponatremi** • Böbrek sodyum kaybı • Diüretik ajanlar • Osmotik diürez (glukoz, üre, mannitol) • Adrenal yetmezlik • Tuz tüketim nefropatisi • Bikarbonat (renal tübüler asidoz, kusma dengesizliği) • Ketonüri • Ekstra böbrek sodyum kaybı ishal, kusma • Kan kaybı, aşırı terleme (ör; maraton koşucularında) • Bağırsak tıkanıklığı • Peritonit, pankreatit • Kas travması, yanıklar **Hipervolemik Hiponatremi** • Konjestif kalp yetmezliği • Siroz, nefrotik sendrom	• Böbrek yetmezliği (akut veya kronik) • Gebelik **Övolemik Hiponatremi** • Tiazid diüretiği, hipotiroidizm • Adrenal yetmezlik • Antidiüretik hormonun uygunsuz salınımı sendromu • Kanser • Pulmoner ve mediastinal tümörler, ekstratorasik tümörler • Merkezi sinir sistemi bozuklukları, akut psikoz • İnflamatuvar ve demiyelinizan hastalıklar, İnme • Kanama travması • İlaçlar: desmopressin, oksitosin, prostaglandin sentez inhibitörleri, nikotin, fenotiyazinler, serotonin geri alım inhibitörleri, opiat türevleri, klorpropamid, klofibrat, karbamazepin, siklofosfamid, vinkristin • Akciğer hastalıkları: akut solunum yetmezliği, pozitif basınçlı ventilasyon • Diğer durumlar: ameliyat sonrası, enfeksiyon, bira kullanımı • Aşırı su alımı: primer polidipsi, dilüe infant formülü

2.3.2.2. Hipernatremi: Serum veya plazma Na konsantrasyonu >145 mEq/L olarak tanımlanır. Hipernatremi, vücudun Na depoları ile ilişkili olarak su eksikliğini temsil eder. Net su kaybı veya hipertonik Na kazanımı sonucu olabilir. Sürekli hipernatremi durumu ancak suyun olamaması ile ortaya çıkabilir. En yüksek risk altındaki kişiler zihinsel durum değişikliği, entübe hastalar, bebekler ve yaşlı hastalardır (112).

Böbreklerin suyu tutma mekanizması, su tükenmesine ve hiperosmolaliteye karşı ilk savunmadır. İdrar yetersiz konsantre ise veya aşırı miktarda hipotonik sıvı kaybedilirse ve/veya yenilenmezse, hipernatremi ortaya çıkar. Total vücut Na'ya bağlı olarak kategorilere ayrılır (Tablo 6).

Tablo 6. Hipernatremi nedenleri

Net Saf su kaybına bağlı hipernatremi (övolemik)
• Yerine getirilemeyen bilinçsiz kayıplar (dermal ve solunum)
• Hipodipsia, nörojenik (merkezi) diyabetes insipitus
• Travma sonrası tümörler, kistler, histiyositoz, tüberküloz, sarkoidoz, idiopatik
• Anevrizmalar, menenjit, ensefalit, Guillain-Barre sendromu
• Konjenital nefrojenik diyabetes insipitus, edinilmiş nefrojenik diyabet insipidus, böbrek hastalığı (örn., Medüller kistik hastalık), hiperkalsemi veya hipokalemi
• İlaçlar (lityum, demekloksilin, foskarnet, amfoterisin B, vasopressin (V2) antagonistleri)
Hipotonik sıvı (hipovolemik)
• Diüretikler, osmotik diürez (glukoz, üre, mannitol), post-obstrüktif diürez, akut tübüler nekrozun poliüri fazı, intrinsik böbrek hastalığı
• Gastrointestinal nedenler, kusma, nazogastrik drenaj, diyare
• Ozmotik katartik ajanlar (örn. laktuloz) kullanımı, kutanöz nedenler
• Yanıklar, aşırı terleme, pemphigus vulgaris
Hipertonik sodyum kazanımı nedeniyle hipernatremi (hipervolemik)
• Hipertonik sodyum bikarbonat infüzyonu, hipertonik besleme preparasyonu, sodyum klorürün yutulması, deniz suları alımı, sodyum klorür açısından zengin emetikler, hipertonik salin enemaları
• Hipertonik sodyum klorür infüzyonu, hipertonik diyaliz
• Primer hiperaldosteronizm, cushing sendromu

2.3.2.3. Sodyumun fraksiyonel atılımı (FENa): Na, renal tübüller boyunca sekresyona ve emilime uğrar. Dolayısıyla tübüllere bağlı gelişen hasarda Na'nın transportunda değişiklikler meydana gelir. Yüksek FENa değerlerinin tübüler hasarın değerlendirilmesinde bir belirteç olabileceğine dair çalışmalar hala sürmektedir.

FENa idrarda en yaygın kullanılan fraksiyonel atılımdır. Özellikle akut tübüler hasarda (AKI) biyokimyasal bir indeks olarak, prerenal AKI (FENa < % 1) ve renal (intrinsik) AKI (FENa > % 1) ayrımında kullanılır (119). Bu ayrımın, tanısal, prognostik ve terapötik önemi olduğu bilinmektedir (120).

İlaçlar veya birçok klinik durum glomerüler ya da tübüler fonksiyonları interfere edebilir (121,122). Böylelikle Na'nın renal taşınmasında değişikliklere neden olabilir (123). Bu da FENa değerlerini daha az güvenilir kılar. Dolayısıyla bu tarz durumların dikkate alınması gerekir (124). Glomerülonefrit gibi bazı durumlar, böbrek yetmezliği, kontrast nefropati, böbrek nakli reddi, akut interstisyel nefrit ve

akut üriner sistem tıkanıklığı, yanlışlıkla düşük FENa değerlerine yol açabilir (< %1). Aksine kusmaya bağlı ciddi metabolik alkalozda aşırı miktarda artan bikarbonat konsantrasyonları, tübüler eşik değerlerde değişikliğe neden olur ve atılan Na ve bikarbonat değerleri yükselir. Böylece yanlış yüksek FENa değerlerine yol açar (125). Diüretik, amfoterisin ve benzeri ilaçların kullanımında proksimal tübüllere ne kadar hasar verdiği bilinmediğinden dolayı bunların kullanmında da FENa sonuçları güvenilir değildir (124,126).

2.3.3. Potasyum

Potasyum (K), hücre içinin majör katyonudur. Doku hücrelerinde ortalama 150 mEq/L konsantrasyonuna sahiptir ve eritrositlerde konsantrasyonu 105 mEq/L'dir. Hücre içi konsantrasyonu korunmalıdır. Çünkü hücre içine K difüzyonu membranlarda çok yavaş olur. Na^+,K^+-ATPaz pompası K transportunu konsantrasyon gradiyentine karşı hücre içine taşır. Bu pompa iyonik gradiyentin korunmasında ve düzenlenmesinde önemlidir. Sinir impulsları iletiminde, kardiyak kontraktilitede ve iskelet kaslarına bağlı olarak işlev görür. Hücre dışına sızan K plazmada artar, dolayısıyla pompa aktivitesi azalır.

Vücut için gerekli olan K diyetle 50-150 mEq/gün'dür. Emilimi gastrointestinal yolla olur. Emilimden sonra alınan K'nın küçük bir miktarı hücre içine alınır, büyük kısmı ise böbreklerle atılır.

Tübüler sistem K'nın emilim ve atılımından sorumludur. Böylece idrar K birikimi ya da yüksek alım sonucunda K konsantrasyonu 100 mEq/L'ye kadar çıkabilir (127). Öte taraftan K kaybı durumlarında yine onu korumaktan tübüller sorumludur. İlk evrelerde renal K atılımı 20-30 mEq/gün civarındadır ve yavaş bir atılım söz konusudur.

Glomerüllerden süzülen K'nın neredeyse tamamı proksimal tübüller tarafından absorbe edilir ve sonra distal ve toplayıcı tübüllerde aldosteron etkisi altında Na^+,K^+ exchance mekanizması ile değişimi yapılır. Distal tübüllerde K'nın sekresyonunu sağlayan faktörler; alınan Na, K, su alımı, plazma mineralokortikoid seviyesi ve asit baz dengesine bağlıdır

Özellikle KBH'de gözlenen glomerüler akım oranında azalma, distal tübülde daha çok K retansiyonuna neden olur. Ayrıca renal tübüler asidoz (RTA), metabolik

ve respiratuar alkaloz da, böbreklerden K atılımının düzenlenmesinde önemli role sahiptirler (128).

Yetişkinlerde K'nın serum referans aralığı 3.5-5.0 mEq/L'dir. Yeni doğanlarda serum değerleri daha yüksektir (3.7-5.9 mEq/L). Serebrospinal sıvıda konsantrasyonu plazmanın yaklaşık % 70' i kadardır (129).

Egzersizin de plazma K konsantrasyonu üzerinde etkisinin olduğu unutulmamalıdır. Hafif ve orta dereceli egzersizde plazma K düzeyi 0.3-1.2 mEq/L kadar artabilir ve dinlenme durumunda ise tekrar eski haline döner (130).

2.3.3.1. Hipopotasemi (Hipokalemi): Serum K konsantrasyonunun 3,5 mEq/L'nin altında olması durumudur. Hipopotasemi, sık karşılaşılan bir elektrolit bozukluğudur ve nedenleri tablo 7'de gösterilmektedir. En sık hipopotasemi nedeni tiyazid grubu diüretiklerle tedavidir (131).

K kaybettirici nefrit ve RTA gibi hastalıklar, böbreklerden K kaybı ile sonuçlanır. RTA'da H^+'nın tübüler atılımı azaldıkça K atılımı artar. Aldosteron Na retansiyonunu, K ve H^+'nin atılımını kolaylaştırdığından, hiperaldosteronizm, hipokalemi ve metabolik alkaloza yol açabilir (132).

Tablo 7. Hipokalemi nedenleri

Gastrointestinal Kayıplar
• Kusma
• Diyare
• Gastrik aspirasyon
• İntestinal tümör
• Malabsorbsiyon
• Kemoterapi, radyoterapi
• Yüksek doz laksatif kullanımı
Renal Kayıp
• Diüretikler (tiyazidler), mineralokortikoidler
• Nefrit
• Renal tübüler asidoz
• Hiperaldosteronizm
• Cushing sendromu
• Hipomagnezemi
• Akut lösemi
Besinlerle Yetersiz Alımı

Hipomagnezemi idrar K kaybını arttırarak hipokalemiye neden olabilir. Ayrıca hipomagnezemi Na^+-K^+-ATPaz aktivitesini azaltır ve aldosteron

sekresyonunu arttırır. Etkili bir tedavide, Mg ve K'nın eş zamanlı verilmesi gerekir (132). Alkaloz durumu ve insülin, K'nın hücresel alımını arttırır. Plazma K değeri pH'daki her 0.1 birimlik artışa karşılık 0.4 mEq/L'ye yakın azalır. İnsülin, K'nın çizgili kasa ve karaciğer hücrelerine girişi kolaylaştırdığı için insülinle tedavi edilen hastalarda plazma K düzeyi izlenmelidir (132).

2.3.3.2. Hiperpotasemi (Hiperkalemi): Hiperkalemili hastalarda sıklıkla böbrek yetmezliği ve metabolik asidoz gibi altta yatan nedenler bulunur. Hiperkaleminin nedenleri tablo 8'de gösterilmektedir. Hastanede yatan hastalarda çok sık görülür ve en yaygın nedeni terapötik K uygulanmasıdır (130).

Tablo 8. Hiperkalemi nedenleri

Azalmış Renal Atılım
• Akut veya kronik renal yetmezlik (GFR ≤ 20 ml/dk.)
• Hipoaldosteronizm
• Addison hastalığı
• Diüretikler
Hücresel Kayma
• Asidoz
• Kas/hücresel yaralanma
• Kemoterapi
• Lösemi
• Hemoliz
Artmış Alım
• Oral veya intravenöz potasyum tedavisi
Dış Etkenlere Bağlı
• Hemoliz
• Trombositoz

GFR; Glomerüler filtrasyon hızı

2.3.3.3. Potasyumun fraksiyonel atılımı (FEK): Tübüler sistem K'nın emilim ve atılımından sorumludur (133). Tübüler sistemde hasara neden olabilecek bir durumda, FEK atılımında değişiklik gözlenecektir. İdrar K atılımının ölçülmesi aynı zamanda hipokalemi ve hiperkaleminin her ikisinin de ayırıcı tanısında çok yardımcı olur (134). Ayrıca, KBH'ye bağlı azalan GFR nedeni ile birlikte idrar K atılımı artar. GFR değerlerindeki azalmalar çok düşük düzeylere inene kadar FEK düzeylerinde artış devam eder (133). Tübüllerin fonksiyonlarını gösteren ve normalde % 10-20 olan FEK oranı, % 40'ı aşıyorsa yüksek tübüler atılımı göstermektedir (135).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Servisi'nde 01.09.2017-01.03.2018 tarihleri arasında yapılmış prospektif bir çalışmadır. Çalışmaya hastanenin iç hastalıkları polikliniğine başvuran ve takibi yapılan normotansif tip 2 diyabetli hastalar ve sağlıklı gönüllüler alındı. 24.07.2017 tarihli HNEAH-KAEK 2017/107 (HNEAH-KAEK 2017/KK/107) Karar No ile Etik Kurul Onay'ı (Bkz. EK 1) ve Hastane Yönetimi'nden (Bkz. EK 2) çalışmaya dair izin alınmıştır. Çalışmadaki tüm katılımcılara gönüllü olur bilgilendirme formu okutularak, onay ve imzaları alınmıştır (Bkz. EK 3).

Çalışmaya alınma kriterleri:

25-70 yaş arası normotansif tip 2 diyabetli hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışmaya alındı.

Diyabetli hasta grubunda dışlama kriterleri;

- 25 yaş altı ve 70 yaş üstü hastalar,
- Gebelik, laktasyon durumu,
- Aminoglikozid, diüretikler, sodyum ve magnezyum içeren katartiklerin kullanımı, D vitamini, kalsiyum ve kontrast madde alımı,
- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >140, diyastoik kan basıncı >90 mmHg),
- Nefrotik sendrom oluşturabilecek hastalıklar;
  - Sistemik hastalıklar (lupus nefriti, henoch schloen purpurası, poli arteritis nodosa, dermatomyozit, dermatitis herpetiformis, amiloidoz, sarkoidoz, sjögren sendromu, romatoid artrit, mikst konnektif doku hastalığı
  - İnfeksiyonlar: Post-streptokokal GN, endokardit, sekonder sifiliz, lepra, malaria, hepatit-B, HIV infeksiyonu, shistosomiasis, filariasis.
  - Neoplazi: Hodgkin lenfoma, non-hodgkin lenfoma, lösemi, karsinomalar, melanoma, wilm's tümörü.

- Heredofamilial: Alport sendromu, orak hücre hastalığı, fabry hastalığı, lipodistrofi, konjenital nefrotik sendrom.
- Çeşitli durumlar: Pre-eklamptik toksemi, tiroidit, miksödem, malign obezite

- Elektrolit kaybına neden olabilecek gastrointestinal bozukluklar ve yanıklar.

Kontrol grubunda dışlama kriterleri;

- Sağlıklı bireylerde açlık kan glukoz değeri ≥100 mg/dL ve HbA1C ≥5.9 olması,
- Gebelik, laktasyon durumu,
- Herhangi kronik bir hastalığın olması.

Hasta grubunda; tip 2 diyabet tanısında, ADA kriterleri göz önüne alındı. Kan basınçları, en az 15 dakikalık istirahat sonrası, oturur pozisyonda ölçüldü. Kan basıncı normal (sistolik < 140, diastolik < 90 mmHg), antihipertansif tedavi almayan, oral antidiyabetik ve insülin tedavisi alan hastalar muayeneleri yapıldıktan sonra rızaları alınarak gönüllü olur formu imzalatıldı. Gönüllü olan hastalardan 10-12 saatlik açlık sonrasında 1 (bir) tüp kan ve idrar örneği alındı ve prospektif çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubunda ise, herhangi bir kronik rahatsızlığı olmayan ve kan basınçları normal aralıkta olan katılımcıların 10-12 saatlik açlık sonrasında gönüllü olur formu imzalandıktan sonra 2 (iki) tüp kan ve idrar örneği alındı.

Kontrol ve hasta gruplarında serumda kreatinin, magnezyum, sodyum ve potasyum parametrelerine, idrar örneklerin de ise, kreatinin, magnezyum, sodyum, potasyum ve mikroalbümin düzeylerine bakıldı. Kontrol grubunda, serum ve idrar kreatinin, magnezyum, potasyum ve mikroalbümin düzeylerine ek olarak, bu kişilerde diyabeti dışlamak için açlık kan glukoz ve HbA1C düzeylerine eş zamanlı bakıldı.

Serum örnekleri sarı kapaklı jelli tüplere, HbA1C örnekleri mor kapaklı potasyum EDTA'lı tüplere ve idrar örnekleri ise boş tüplere alındı. Serum ve idrar numuneleri çalışılmadan önce santrifüj edildi. Serum örnekleri 6 dakika süre ile 4000 devir/dk, spot idrar örnekleri 3 dakika süre ile 3000 devir/dk santrifüj edildi. HbA1C

örnekleri ise santrifüj edilmeden tam kanda çalışıldı. Biyokimyasal parametreler için serum ve spot idrar örnekleri otoanalizörde, HbA1C örnekleri ise eş zamanlı olarak kromatografi cihazında çalışıldı.

HbA1C, açlık glukoz ve tansiyon ölçüm sonuçları belirtilen aralığın dışında kalan bireyler çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya randomize olacak şekilde 40'ı sağlıklı (kontrol grubu) ve 91'i normal tansiyona sahip tip 2 diyabetli hasta dahil edildi. Spot idrarda albümin atılımına göre hastaların 49'u normoalbüminürik (<30 μg/mg kreatinin) ve 42'si mikroalbüminürik (30-299 μg/mg kreatinin) gruptan oluşturuldu. Sağlıklı grupta kadın sayısı 22 ve erkek sayısı 18, normoalbüminürik grupta kadın sayısı 25 ve erkek sayısı 24, mikroalbüminürik grupta ise kadın sayısı 23 ve erkek sayısı 19'dur. Çalışma için gerekli harcamalar AVEA Sağlık AŞ. tarafından karşılandı.

Çalışmamızdaki kısıtlamalar:

1. Üriner elektrolit ve albümin konsantrasyonlarını hesaplamak için 24 saatlik idrar örneği gold standart yöntemdir. Ancak toplaması oldukça zordur ve çoğu zaman hastalar tarafından yanlış toplanmaktadır. Bundan dolayı 24 saatlik idrar önekleriyle çok yakın korelasyon gösteren spot idrar örnekleriyle çalıştık.

2. Tahmini glomerüler filtrasyon oranını hesaplamak için, biz sadece yaş ve serum kreatinin değerlerinin kullanıldığı eGFR förmülü olan MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases Study) formülünü kullandık. Serum kreatinin, yaş ve ek olarak kilonun da hesaba katıldığı Cockcroft-Gault formülünü tercih etmememizin nedeni; çalışmaya katılan bireylerin bir kısmının gerçek kilosunu bilmemesi ve özellikle bayan katılımcıların kilolarını gizlemesinden kaynaklanmaktadır.

3. Hasta gruplarındaki bireylerin diyabetli yaşam sürelerini tam olarak bilmedikleri için, istatistiki analizlerde diyabet süreleri ile ilişkili karşılaştırmalar yapılamamıştır.

Çıkar çatışması: Çalışmaya katılan yazarın herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yöntem

Rutin biyokimya testleri için toplanmış serum ve idrar örnekleri Abbott Architect Ci 4100 cihazında ve HbA1C örnekleri ise Akray Adams HA-8180V cihazı ile çalışıldı. Cihazlarda çalışılan testler aşağıdadır;

Glukoz; enzimatik (hekzokinaz/glukoz-6-P dehidrogenaz) yöntemiyle,

Kreatinin; kinetik alkalin pikrat yöntemiyle,

Mikroalbümin; immünotürbidimetrik yöntemiyle,

Magnezyum; enzimatik (izositrat dehidrogenaz) yöntemiyle,

Sodyum ve Potasyum; iyon seçicici elektrot (indirekt) yöntemiyle,

HbA1C; HPLC ters faz iyon değişim kromatogafi yöntemiyle çalışıldı.

eGFR; MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases Study) formülü ile hesaplandı:

$$\mathbf{eGFR = 186 \times ([Scr]^{-1.154}) \times ([Yaş]^{-0.203}) \times (0.742 \text{ kadın ise})}$$

GFR: ml/dakika/1.73 m^2 [Scr]: serum kreatinin düzeyi (mg/dl)

Not: Bulunan değer zencilerde 1.21 ile çarpılmalıdır.

Fraksiyonel atılım hesapları aşağıdaki formülle gösterildiği gibi hesaplandı:

$$\mathbf{FE\ (\alpha)\ (\%) = \frac{İdrar\ (\alpha) \times Serum\ Kreatinin \times 100}{Serum\ (\alpha) \times İdrar\ Kreatinin}}$$

α: Fraksiyonel atılımı hesaplanan elektrolit

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS 15.0 statistics software, MedCalc version 15.8 Software ve InStat3 GraphPad Software kullanıldı. Grup sayısı ikiden fazla olan bağımsız gruplarda, parametrik verilerin karşılaştırılması için One-way ANOVA ve nonparametrik verilerin karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İdrarda albümin düzeyi, idrar albümin atılımı, elektrolitlerin fraksiyonel atılım değerleri ve eGFR oranı arasındaki ilişkiyi belirlemek için parametrik verilerde Pearson

korelasyon analizi ve nonparametrik verilerde Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Bağımlı değişken olarak düşünülen ve renal patogenezde önemli bir belirteç olarak kabul edilen idrar albümin atılımı üzerine etkisi olan FEMg, FENa, FEK ve eGFR gibi bir dizi bağımsız değişkenin etki derecelerini ve öncelikleri belirlemek ve bağımlı değişkeni tahmin etmek için çoklu regresyon analizi uygunlandı.

Yine renal hasarın önemli bir göstergesi olarak düşünülen FEMg ve eGFR'nin mikroalbüminürik hastalardaki tanısal gücünün değerlendirilmesinde, Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi ve ROC eğrilerinin karşılaştırılması (Comparison of ROC curves) analizi yapıldı. Ayrıca FEMg ve eGFR değerlerinin mikroalbüminürik hastalarda renal hasar oluşumundaki riskini test etmek amacıyla yapılan rölatif risk analizinde, Fisher's Exact Test kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 01.09.2017-01.03.2018 tarihleri arasında, yaşları 33 ile 69 yaş arasında değişen toplam 131 kişi alındı. Çalışmaya alınan kişilerin 40'ı sağlıklı (kontrol grubu) ve 91'i normal tansiyona sahip tip 2 diyabetli hastalardı. Tip 2 diyabetli hastaların idrar albümin düzeylerine göre 49'u normoalbüminürik ve 42'si albüminürik (mikroalbüminürik) gruba alındı.

Sağlıklı grubun yaş ortalaması 51±9 yıl, normoalbüminürik grubun yaş ortalaması 53±8 yıl ve albüminürik grubun yaş ortalaması ise 52±9 yıl olarak tespit edildi. Sağlıklı grupta kadın sayısı 22 (%55) ve erkek sayısı 18 (%45), normoalbüminürik grupta kadın sayısı 25 (%51) ve erkek sayısı 24 (%49), albüminürik grupta ise kadın sayısı 23 (%55) ve erkek sayısı 19 (%45)'du. Toplam çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 52±9 (33-69) yıl olarak saptandı. Çalışmaya katılan hastaların % 53'ü (n=70) kadın, % 47'si (n=61) erkekti. Gruplar arasında erkek ve kadın cinsiyeti açısından istatistiksel fark yoktu (P>0.05) (tablo 9).

Tablo 9. Kontrol grubu ve diyabetli hastaların demografik dağılımı

	Sağlıklı Grup	**Normoalbuminürik Grup**	**Mikroalbuminurik Grup**	P
	Ortalama ± Standart Sapma			
n	40	49	42	
Kadın	22 (55)	25 (51)	23 (55)	[b]0.9128
Erkek	18 (45)	24 (49)	19 (45)	

b P Değeri için Nonparametrik ANOVA (Kruskal-Wallis Test) kullanıldı. P değeri yaklaşıktır (chi-square dağılımından dolayı).

Gruplara ait serum parametreleri tablo 10'da gösterilmektedir. Sağlıklı grupta diğer gruplardan farklı olarak glukoz ve HbA1C değerleri ayrıca verilmiştir.

Gruplar yaş açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05). Aynı şekilde serum Na ve Kr düzeyleri açısından da gruplar arasında fark saptanmamıştır (Tablo 10). Ancak normoalbuminürik ve mikroalbüminürik hasta gruplarının serum K düzeyleri normal gruba göre oldukça yüksek saptanmıştır (P<0.05). Yine mikroalbüminürik hastaların serum Mg düzeyleri sağlıklı gruba göre daha düşük saptanmıştır (P<0.05).

Grupların idrar elektrolit, kreatinin ve mikroalbümin düzeyleri, tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 10. Serum parametrelerin dağılımı

SERUM	SG (I)	NAG (II) Ort.±SS	MAG (III)	P	Grupların Karşılaştırılması I-II, I-III, II-III
n	40	49	42		
Yaş, yıl	51±9	53±8	52±9	[a]0.4390	-
[S]Na, mEq/L	138±2.2	139 ±2.0	138±2.7	[a]0.4906	-
[S]K, mEq/L	4.36±0.31	4.57±0.33	4.7±0.47	[a]0.0003	<0.05, <0.001, >0.05
[S]Mg, mEq/L	1.91±0.14	1.84±0.16	1.81±0.19	[a] 0.0266	>0.05, <0.05, >0.05
[S]Kr, mg/d	0.78±0.12	0.82±0.15	0.85±0.16	[a]0.1823	-
Glukoz, mg/dl	88±7			-	
HbA1c, %	5.48±0.30			-	

a P Değeri için One-way ANOVA ve Post-hoc test (Tukey-Kramer Çoklu Karşılaştırma Testi) kullanıldı. ANOVA testi ile elde edilen P değeri <0.05 bulunursa, ikili gruplar arasındaki (I, II ve III) P değeri için çoklu karşılaştırma testleri uygulanır. Ort.±SS: Ortalama± standart sapma, Ortn. (Min-Mak): Ortanca (Minimum-Maksimum), [S]Mg: Serum Magnezyum, [S]Na: Serum Sodyum, [S]K: Serum Potasyum, [S]Kr: Serum Kreatinin, HbA1c: Hemoglobin A1C, SG: Sağlıklı grup, NAG: Diyabetli normoalbüminürik grup, MAG: Diyabetli mikroalbüminürik grup.

Tablo 11. İdrar parametrelerin dağılımı

İDRAR	SG (I)	NAG (II) Ort.±SS Ortn.(Min-Mak)	MAG (III)	P	Grupların Karşılaştırılması I-II, I-III, II-III
n	40	49	42	-	
[İ]Na, mEq/L	152±31	105 ±46	95±37	[a]<0.0001	<0.001, <0.001, >0.05
[İ]K, mEq/L	78±26	72±38	63±34	[a] 0.1386	-
[İ]Mg, mEq/L	9.4±2.7	8.5±3.6	10.0±4.6	[a] 0.1468	-
[İ]Kr,mg/dl	162±61	123±65	114±56	[a] 0.0009	<0.01, <0.01, >0.05
[İ]Alb, mg/L	9±7 9 (1-46)	15±14 9 (1-70)	82±70 69(14-408)	[b]<0.0001	>0.05, <0.001, <0.001

a P Değeri için One-way ANOVA ve Post-hoc test (Tukey-Kramer Çoklu Karşılaştırma Testi),

b P Değeri için Kruskal-Wallis test (nonparametric ANOVA) ve Post-hoc test (Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi) kullanıldı. ANOVA testi ile elde edilen P değeri <0.05 bulunursa, ikili gruplar arasındaki (I, II ve III) P değeri için çoklu karşılaştırma testleri uygulanır. Ort.±SS: Ortalama± standart sapma, Ortn. (Min-Mak): Ortanca (Minimum-Maksimum), [İ]Mg: İdrar Magnezyum, [İ]Na: İdrar Sodyum, [İ]K: İdrar Potasyum, [İ]Kr: İdrar Kreatinin, [İ]Alb: İdrar Albumin, SG: Sağlıklı grup, NAG: Diyabetli normoalbüminürik grup, MAG: Diyabetli mikroalbüminürik grup.

İdrar K ve Mg düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P>0.05). Sağlıklı gruba kıyasla normoalbüminürik ve mikroalbüminürik grupların idrar Na ve Kr düzeyleri daha düşük saptandı (P<0.05). Normoalbüminürik ve mikroalbüminürik grup arasında ise idrar Na ve Kr düzeyleri açısından fark yoktu (P>0.05). Gruplar İ-AlbA açısından karşılaştırıldığında doğal olarak sağlıklı grup ve normoalbüminürik grup arasında istatistiksel fark yok iken mikroalbüminürik grup ile aralarında anlamlı istatistiksel fark vardı (P<0.001).

Grupların elektrolit fraksiyonel atılımları ve eGFR değerleri, tablo 12'de gösterilmektedir.

Tablo 12. Na, K ve Mg'nin fraksiyonel atılımı ve albüminüri düzeylerinin gruplara göre istatistiksel karşılaştırılması

	SG (I)	**NAG (II)**	**MAG (III)**	**P**	**Grupların Karşılaştırılması I-II, I-III, II-III**
		Ort.±SS Ortn. (Min-Mak)			
n	40	49	42	-	-
İ-AlbA, mg/gKr	6.3±3.5 5.5(0.5-19)	11.3±6.5 8.9(2-28)	74.6±50.5 46.2(30-235)	[b]<0.0001	<0.05,<0.001,<0.001
FEMg, %	2.5±0.7	3.5±1.6	4.8±2.7	[a] 0.0001	<0.05, <0.001, <0.01
FENa, %	0.60±0.24 0.6(0.1-1.3)	0.59±0.37 0.5(0.1-2.3)	0.60-0.28 0.6(0.1-1.1)	[b]0.4189	-
FEK, %	9.2± 3.3	11.3±4.8	10.6±4.5	[a] 0.0710	-
eGFR, ml/dk	96±13	93±17	89±15	[a]0.1015	-

a P Değeri için One-way ANOVA ve Post-hoc test (Tukey-Kramer Çoklu Karşılaştırma Testi), b P Değeri için Kruskal-Wallis test (nonparametric ANOVA) ve Post-hoc test (Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi) kullanıldı. ANOVA testi ile elde edilen P değeri <0.05 bulunursa, ikili gruplar arasındaki (I, II ve III) P değeri için çoklu karşılaştırma testleri uygulanır. Ort.±SS: Ortalama± standart sapma, Ortn. (Min-Mak): Ortanca (Minimum-Maksimum), Kr: Kreatinin, İ-AlbA: Albümin Atılım Oranı, FEMg: Magnezyum Fraksiyonel atılımı, FENa: Sodyum Fraksiyonel atılımı, FEK: Potasyum Fraksiyonel atılımı, eGFR: Hesaplanmış glomerüler filtrasyon oranı, SG: Sağlıklı grup, NAG: Diyabetli normoalbüminürik grup, MAG: Diyabetli mikroalbüminürik grup.

İ-AlbA'ya göre gruplar karşılaştırıldığında, normoalbüminürik ve mikroalbüminürik grubun değerleri sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek saptandı.

Doğal olarak mikroalbüminürili grubun İ-AlbA oranı da normoalbüminürik hastalara kıyasla daha yüksekti (P<0.05) (Tablo 12).

FEMg değerlerine göre gruplar karşılaştırıldığında, sağlıklı grubun değerleri normoalbüminurik ve mikroalbüminürik grublarına kıyasla daha düşük saptandı (P<0.05). Aynı şekilde normoalbüminürik grubun FEMg değerleri mikroalbüminürik gruba kıyasla daha düşüktü (P<0.05). FENa FEK ve eGFR değerlerine göre gruplar arasında ise fark yoktu (P>0.05) (Tablo 12).

Tablo 13. Erkek olguların albümin atılımı, elektroliklerin fraksiyonel atılımı ve eGFR değerlerine göre grupların istatistiksel karşılaştırılması

	SG (I)	**NAG (II)**	**MAG (III)**	**P**	**Grupların Karşılaştırılması I-II, I-III, II-III**
		Ort.±SS Ortn.(Min-Mak)			
n	18	24	19	-	-
Yaş, yıl	52±9 55.5(37-64)	53±8 55(39-66)	51±10 51(36-69)	[b]0.5120	-
İ-AlbA, mg/gKr	6.0±4.1 4.7(1.4-18.8)	10.8±5.8 9.2(1.9-20.4)	76.0±52.0 48(30-235)	[b]<0.0001	>0.05,<0.001, <0.001
FEMg, %	2.62±0.55 2.5(1.9-3.7)	3.59±1.47 3.4(1.2-6.9)	4.70±1.84 4.3(2.4-8.8)	[b]0.0002	>0.05, <0.001, <0.05
FENa, %	0.57±0.16 0.6(0.4-0.9)	0.59±0.26 0.6(0.1-1.2)	0.58±0.25 0.5(0.2-1.1)	[b]0.9176	-
FEK, %	9.17±3.45 8.4(4.7-18.6)	10.8±4.8 9.9(1.5-19.6)	10.3-4.9 9.3(3.4-21.0)	[b]0.4101	-
eGFR, ml/dk	99±13 97(77-125)	99±15 101(62-122)	96±15 95(57-128)	[b]0.6569	-

b P Değeri için Kruskal-Wallis test (nonparametric ANOVA) ve Post-hoc test (Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi) kullanıldı. ANOVA testi ile elde edilen P değeri <0.05 bulunursa, ikili gruplar arasındaki (I, II ve III) P değeri için çoklu karşılaştırma testleri uygulanır. Ort.±SS: Ortalama± standart sapma, Ortn. (Min-Mak): Ortanca (Minimum-Maksimum), Kr: Kreatinin, İ-AlbA: Albümin Atılım Oranı, FEMg: Magnezyum Fraksiyonel atılımı, FENa: Sodyum Fraksiyonel atılımı, FEK: Potasyum Fraksiyonel atılımı, eGFR: Hesaplanmış glomerüler filtrasyon oranı, SG: Sağlıklı grup, NAG: Diyabetli normoalbüminürik grup, MAG: Diyabetli mikroalbüminürik grup.

Cinsiyetlere göre ayrım yapıldığında, tamamen erkek hastalardan oluşan sağlıklı, normoalbüminürik ve mikroalbüminürik grupların elektrolit fraksiyonel atılım oranları, İ-AlbA ve eGFR değerleri tablo 13'de verilmiştir. Buna göre İ-AlbA

açısından sağlıklı ve normoalbüminürik grup arasında istatistiksel fark yokken, diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı. Benzer şekilde FEMg oranı mikroalbüminürik grupta sağlıklı ve normoalbüminürik gruba kıyasla oldukça yüksek olduğu saptandı (P<0.05). Ancak sağlıklı grup ile normoalbüminürik grup arasinda fark yoktu (P>0.05). Yine erkek hastaların FENa, FEK ve eGFR değerleri açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu (Tablo 13).

Tablo 14. Kadın olguların albümin atılımı, elektroliklerin fraksiyonel atılımı ve eGFR değerlerine göre grupların istatistiksel karşılaştırılması

	SG (I)	**NAG (II) Ort.±SS Ortn.(Min-Mak)**	**MAG (III)**	**P**	**Grupların Karşılaştırılması I-II, I-III, II-III**
n	18	24	19		
Yaş, yıl	50±9 50(37-67)	53±8 54(33-67)	53±9 52(37-68)	[b]0.3862	-
İ-AlbA, mg/gKr	6.5±3.0 5.8(0.4-12.2)	11.7±7.1 8.9(3.3-28)	73.5±50.4 45.1(31-180)	[b]<0.0001	>0.05,<0.001,<0.001
FEMg, %	2.4±0.7 2.5(0.9-4-2)	3.4±1.7 3.1(1.1-8.1)	4.8±3.2 3.9(1.4-15.6)	[b]0.0038	>0.05, <0.01,>0.05
FENa, %	0.62±0.29 0.57(0.1-1.3)	0.59±0.45 0.42(0.2-2.3)	0.62±0.31 0.63(0.1-1.1)	[b]0.4095	-
FEK, %	9.21±3.30 3.4(4.9-15)	11.8±4.8 12.1(1.2-22)	10.8-4.2 10.2(3.3-21.1)	[b]0.0950	-
eGFR, ml/dk	94±13 95(59-115)	88±15 91(46-118)	83±17 85(37-103)	[b]0.0179	>0.05,<0.05, >0.05

b P Değeri için Kruskal-Wallis test (nonparametric ANOVA) ve Post-hoc test (Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi) kullanıldı. ANOVA testi ile elde edilen P değeri <0.05 bulunursa, ikili gruplar arasındaki (I, II ve III) P değeri için çoklu karşılaştırma testleri uygulanır. Ort.±SS: Ortalama± standart sapma, Ortn. (Min-Mak): Ortanca (Minimum-Maksimum), Kr: Kreatinin, İ-AlbA: Albümin Atılım Oranı, FEMg: Magnezyum Fraksiyonel atılımı, FENa: Sodyum Fraksiyonel atılımı, FEK: Potasyum Fraksiyonel atılımı, eGFR: Hesaplanmış glomerüler filtrasyon oranı, SG: Sağlıklı grup, NAG: Diyabetli normoalbüminürik grup, MAG: Diyabetli mikroalbüminürik grup.

Tamamen kadın olgulardan oluşan sağlıklı, normoalbüminürik ve mikroalbüminürik gruplara ait elektrolit fraksiyonel atılımı, İ-AlbA ve eGFR değerleri tablo 14'de verilmiştir. Buna göre İ-AlbA açısından sağlıklı ve normoalbüminürik grup arasında istatistiksel fark yokken, diğer gruplar arasındaki fark oldukça anlamlıydı. Benzer şekilde mikroalbüminürik grubun FEMg oranı, sağlıklı gruba kıyasla oldukça yüksek saptandı (P<0.05). Ancak normoalbüminürik grup, hem sağlıklı hemde mikroalbüminürik grupla kıyaslandığında FEMg oranları

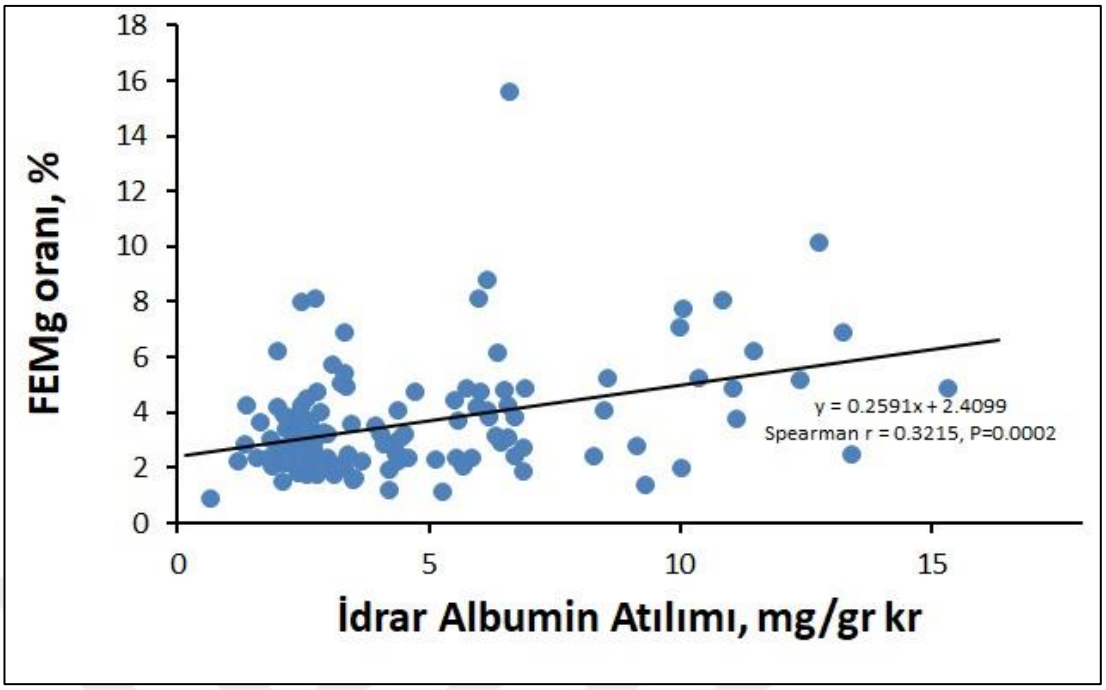
arasında saptanan fark istatistiksel olarak olarak anlamsızdı (P >0.05). Ayrıca kadın hastaların FENa ve FEK oranları açısından gruplar arasında da istatistiksel fark yoktu. Erkek hasta gruplarından farklı olarak kadın hastaların eGFR değerleri sağlıklı gruba kıyasla mikroalbüminürik grupta daha düşük bulundu (P <0.05) (Tablo 14).

Tüm olguların İ-AlbA, elektroliklerin fraksiyonel atılımı ve eGFR değerleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan korelasyon matriks çalışması tablo 15'de verilmiştir. FEMg değerleri ile İ-AblA oranı (Şekil 2) ve FENa oranı arasında orta dereceye yakın doğru orantılı ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (P<0.05). FEMg oranı ile eGFR değerleri arasında ise hafif derece ancak ters orantılı (negatif) bir korelasyon vardı (P<0.05). FENa oranı ile FEK oranı ve eGFR değerleri arasında sırasıyla hafif derecede ve orta dereceye yakın doğru orantılı anlamlı bir korelasyon saptandı (P<0.05). Yine FEK oranı ve eGFR değerleri arasında hafif derecede ters orantılı bir korelasyon saptandı (P<0.05) (Tablo 15).

Tablo 15. Tüm olguların idrar albümin atılımı, elektroliklerin fraksiyonel atılımı ve eGFR değerleri arasındaki ilişkinin derecesini gözlemlemek amacıyla yapılan Korelasyon Matrix sonuçları

r	A:	B:	C:	D:	E:
A:İ-AlbA		0.3662	-0.0401	0.0446	-0.1461
B:FEMag	0.3662		0.4207	0.2712	-0.3377
C:FENa	-0.0401	0.4207		0.3005	-0.1807
D:FEK	0.0446	0.2712	0.3005		-0.2290
E:eGFR	-0.1461	-0.3377	-0.1807	-0.2290	1.0000

Her korelasyon katsayısı (r), diğer değişkenleri dikkate almadan bağımsız olarak hesaplanmıştır. r <0.20 olan sonuçlar istatistiksel olarak önemsiz kabul edildi. İ-AlbA: Albümin Atılım Oranı, FEMg: Magnezyum Fraksiyonel atılımı, FENa: Sodyum Fraksiyonel atılımı, FEK: Potasyum Fraksiyonel atılımı, eGFR: Hesaplanmış glomerüler filtrasyon oranı



Şekil 2. FEMg oranı ve İ-AlbA oranı arasında yapılan Spearman korelasyon grafiği

Bağımlı değişken olarak seçilen İ-AlbA üzerine etkisi olduğu düşünülen FEMg, FENa, FEK ve eGFR gibi bağımsız değişkenler kullanılarak İAlbA bağımlı değişkeni tahmin etmek için uygulanan çoklu regresyon analiz verileri tablo 16'da verilmiştir. Tablodaki 4 bağımsız değişkenli model toplamda uygun gözükmemektedir (P=0.3288). Bu modelde verilere göre İ-AlbA oranları üzerine FEMg ve FENa oranlarının tek başlarına etkili oldukları gözlenmektedir. Buradan yola çıkılarak İ-AlbA oranını tahmin etmek için FEMg ve FENa bağımsız değişkenlerin kullanıldığı yeni model de tahmin için uygun değildi (P=0.0739).

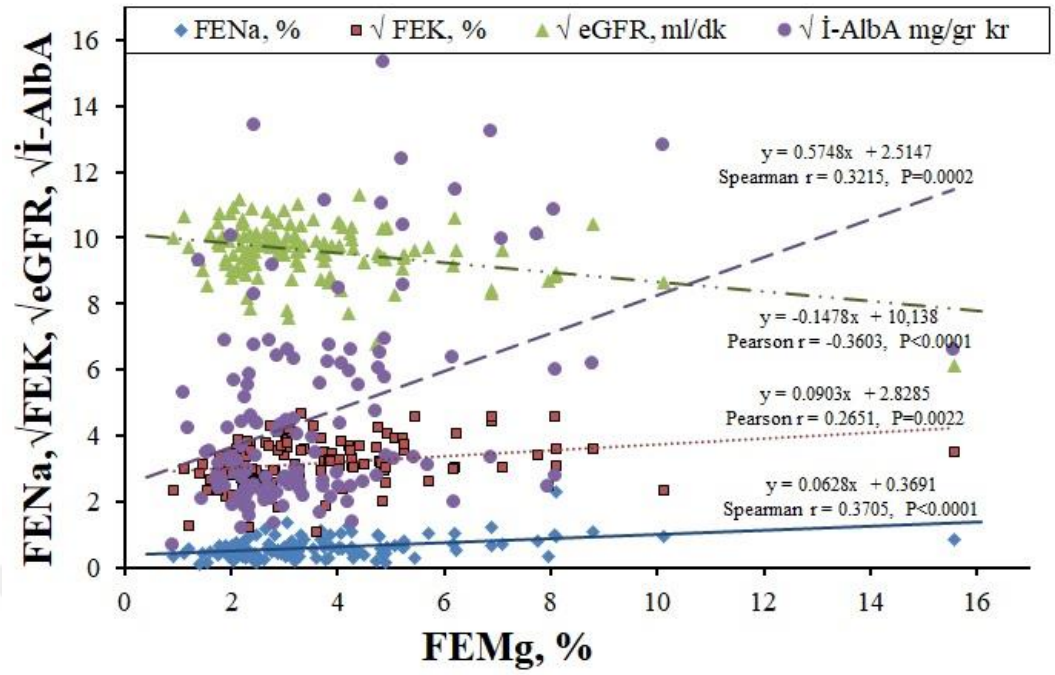
Tablo 16. İdrar albümin atılımının tahmini için kullanılan 4 değişkenli model

[İ-AlbA] = 26.812 + 9.467*[FEMg] - 32.372*[FENa] - 0.1721*[FEK] - 0.1049*[eGFR]

R squared: 0.1813, Multiple R: 0.4258, F: 6.9767

Variable	Coefficient	SE	95% CI	t ratio	P value
constant	26.812	27.348	-26.79 to 80.41	0.9804	0.3288
FEMg	9.467	1.942	5.661 to 13.27	4.876	< 0.0001
FENa	-32.372	12.596	-57.06 to -7.68	2.570	0.0113
FEK	-0.1721	0.8436	-1.83 to 1.48	0.2040	0.8387
eGFR	-0.1049	0.2378	-0.57 to 0.36	0.4412	0.6598

R squared değeri, bu modelle açıklanabilen İ-AlbA varyansının yüzdesidir.



[FeMg] = 5.158 + 0.2441*[İ-AlbA] + 2.453*[FENa] + 0.2864*[FEK] - 0.5248*[eGFR]

Variable	Coefficient	SE	95% CI	t ratio	P value	Significant?
(constant)	5.158	2.010	1.218 to 9.098	2.566	0.0115	Yes
I-AlbA mg/gr kr	0.2441	0.047	0.152 to 0.336	5.180	< 0.0001	Yes
FENa, %	2.453	0.4875	1.497 to 3.408	5.031	< 0.0001	Yes
FEK, %	0.2864	0.2156	-0.136 to 0.709	1.328	0.1866	No
eGFR, %	-0.5248	0.1765	-0.8701 to -0.179	2.973	0.0035	Yes

R squared: 0.3982, Adjusted R squared: 0.3790, Multiple R: 0.6310, F: 20.8386
R square değeri, bu modelle açıklanabilen İ-AlbA varyansının yüzdesidir.

Şekil 3. FEMg oranının tahmini için kullanılan 3 bağımsız değişkenli model

Bağımlı değişken olarak seçilen FEMg oranı tahmin etmek için İ-AlbA, FENa, FEK ve eGFR gibi bağımsız değişkenler kullanılarak oluşturulan modelin ise tahmin etmek için uygun olduğu saptandı (P=0.0017). Bu model verilere göre FEK oranının yeterli etkiye sahip olmadığı saptandığından FEMg oranı tahmin etmek için FEK değişkeni çıkarılarak yapılan yeni modelin daha güçlü olduğu saptandı (P<0.0001) (Şekil 3).

Renal durumun göstergesi olarak İ-AlbA baz alındı. Mikroalbüminürik olanlar (30-300 mg/gün) renal patoloji müsbet (1) olarak kabul edildi. Diğerleri (<30 mg/gün) renal patoloji olumsuz (0) kabul edildi. FEMg ve eGFR oranının renal patolojideki tanısal güçlerinin değerlendirilmesinde kullanımlarını araştırmak için Receiver Operating Characteristic (ROC) ve ROC eğrilerinin karşılaştırılması

(Comparison of ROC curves) analizi yapıldı (Şekil 4). FEMg oranı için ROC eğrisi altında kalan alan 0.732 olarak belirlendi. FEMg oranının renal patolojinin belirlenmesinde en uygun kestirim noktası (cutoff) değerinin 3.67 (>3.67) olduğu, tanısal duyarlılığının ve tanısal özgüllüğünün sırasıyla % 66.67 ve 77.53 olduğu tespit edildi (P<0.0001) (Tablo 17).

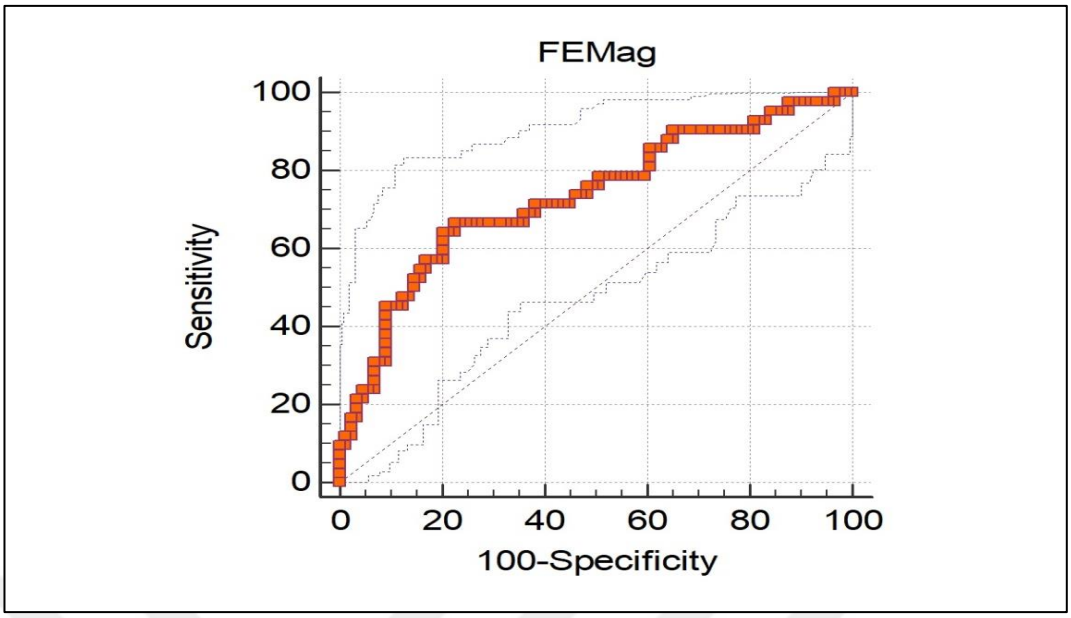
Tablo 17. FEMg oranının ROC Ölçüt değerleri ve ROC eğrisinin koordinatları

Variable	FEMg
Classification variable	Renal patoloji: [a] renal_patoloji = 1, [b]renal_patoloji = 0
Sample size	131
Positive group [a]	42 (32.06%)
Negative group [b]	89 (67.94%)
Area under the ROC curve (AUC); a Hanley & McNeil, 1982; b Binomial exact	
Area under the ROC curve (AUC)	0.732
Standard Error [a]	0.0492
95% Confidence interval [b]	0.648 to 0.806
z statistic	4.714
Significance level P (Area=0.5)	<0.0001
Youden index J	0.4419
Associated criterion	>3.67
Sensitivity	66.67
Specificity	77.53

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI
≥0.91	100.00	91.6 - 100.0	0.00	0.0 - 4.1	1.00	1.0 - 1.0		
>0.91	100.00	91.6 - 100.0	1.12	0.03 - 6.1	1.01	1.0 - 1.0	0.00	
>1.12	100.00	91.6 - 100.0	2.25	0.3 - 7.9	1.02	1.0 - 1.1	0.00	
>1.2	100.00	91.6 - 100.0	3.37	0.7 - 9.5	1.03	1.0 - 1.1	0.00	
>1.4	97.62	87.4 - 99.9	3.37	0.7 - 9.5	1.01	1.0 - 1.1	0.71	0.08 - 6.6
>1.47	97.62	87.4 - 99.9	4.49	1.2 - 11.1	1.02	1.0 - 1.1	0.53	0.06 - 4.6
>1.54	97.62	87.4 - 99.9	5.62	1.8 - 12.6	1.03	1.0 - 1.1	0.42	0.05 - 3.5
>1.59	97.62	87.4 - 99.9	6.74	2.5 - 14.1	1.05	1.0 - 1.1	0.35	0.04 - 2.8
>1.76	97.62	87.4 - 99.9	8.99	4.0 - 16.9	1.07	1.0 - 1.2	0.26	0.03 - 2.0
>1.77	97.62	87.4 - 99.9	10.11	4.7 - 18.3	1.09	1.0 - 1.2	0.24	0.03 - 1.8
>1.78	97.62	87.4 - 99.9	11.24	5.5 - 19.7	1.10	1.0 - 1.2	0.21	0.03 - 1.6
>1.85	97.62	87.4 - 99.9	12.36	6.3 - 21.0	1.11	1.0 - 1.2	0.19	0.03 - 1.4
>1.89	95.24	83.8 - 99.4	12.36	6.3 - 21.0	1.09	1.0 - 1.2	0.39	0.09 - 1.7
>1.9	95.24	83.8 - 99.4	13.48	7.2 - 22.4	1.10	1.0 - 1.2	0.35	0.08 - 1.5
>1.96	95.24	83.8 - 99.4	14.61	8.0 - 23.7	1.12	1.0 - 1.2	0.33	0.08 - 1.4
>1.97	95.24	83.8 - 99.4	15.73	8.9 - 25.0	1.13	1.0 - 1.3	0.30	0.07 - 1.3
>2.01	92.86	80.5 - 98.5	16.85	9.8 - 26.3	1.12	1.0 - 1.3	0.42	0.1 - 1.4
>2.04	92.86	80.5 - 98.5	17.98	10.6 - 27.5	1.13	1.0 - 1.3	0.40	0.1 - 1.3
>2.05	92.86	80.5 - 98.5	19.10	11.5 - 28.8	1.15	1.0 - 1.3	0.37	0.1 - 1.2
>2.06	90.48	77.4 - 97.3	19.10	11.5 - 28.8	1.12	1.0 - 1.3	0.50	0.2 - 1.4
>2.1	90.48	77.4 - 97.3	20.22	12.4 - 30.1	1.13	1.0 - 1.3	0.47	0.2 - 1.3
>2.12	90.48	77.4 - 97.3	21.35	13.4 - 31.3	1.15	1.0 - 1.3	0.45	0.2 - 1.2
>2.16	90.48	77.4 - 97.3	22.47	14.3 - 32.6	1.17	1.0 - 1.4	0.42	0.2 - 1.2

>2.19	90.48	77.4 - 97.3	23.60	15.2 - 33.8	1.18	1.0 - 1.4	0.40	0.1 - 1.1
>2.2	90.48	77.4 - 97.3	24.72	16.2 - 35.0	1.20	1.0 - 1.4	0.39	0.1 - 1.0
>2.21	90.48	77.4 - 97.3	25.84	17.1 - 36.2	1.22	1.0 - 1.4	0.37	0.1 - 1.0
>2.22	90.48	77.4 - 97.3	28.09	19.1 - 38.6	1.26	1.1 - 1.5	0.34	0.1 - 0.9
>2.23	90.48	77.4 - 97.3	29.21	20.1 - 39.8	1.28	1.1 - 1.5	0.33	0.1 - 0.9
>2.27	90.48	77.4 - 97.3	31.46	22.0 - 42.2	1.32	1.1 - 1.6	0.30	0.1 - 0.8
>2.29	90.48	77.4 - 97.3	33.71	24.0 - 44.5	1.36	1.1 - 1.6	0.28	0.1 - 0.8
>2.33	90.48	77.4 - 97.3	34.83	25.0 - 45.7	1.39	1.2 - 1.7	0.27	0.1 - 0.7
>2.34	88.10	74.4 - 96.0	34.83	25.0 - 45.7	1.35	1.1 - 1.6	0.34	0.1 - 0.8
>2.35	88.10	74.4 - 96.0	35.96	26.1 - 46.8	1.38	1.1 - 1.7	0.33	0.1 - 0.8
>2.36	85.71	71.5 - 94.6	37.08	27.1 - 48.0	1.36	1.1 - 1.7	0.39	0.2 - 0.8
>2.38	85.71	71.5 - 94.6	38.20	28.1 - 49.1	1.39	1.1 - 1.7	0.37	0.2 - 0.8
>2.39	85.71	71.5 - 94.6	39.33	29.1 - 50.3	1.41	1.1 - 1.7	0.36	0.2 - 0.8
>2.43	83.33	68.6 - 93.0	39.33	29.1 - 50.3	1.37	1.1 - 1.7	0.42	0.2 - 0.9
>2.44	80.95	65.9 - 91.4	39.33	29.1 - 50.3	1.33	1.1 - 1.7	0.48	0.2 - 1.0
>2.45	78.57	63.2 - 89.7	40.45	30.2 - 51.4	1.32	1.0 - 1.7	0.53	0.3 - 1.0
>2.46	78.57	63.2 - 89.7	42.70	32.3 - 53.6	1.37	1.1 - 1.7	0.50	0.3 - 0.9
>2.51	78.57	63.2 - 89.7	43.82	33.3 - 54.7	1.40	1.1 - 1.8	0.49	0.3 - 0.9
>2.61	78.57	63.2 - 89.7	44.94	34.4 - 55.9	1.43	1.1 - 1.8	0.48	0.3 - 0.9
>2.64	78.57	63.2 - 89.7	46.07	35.4 - 57.0	1.46	1.1 - 1.9	0.47	0.2 - 0.9
>2.67	78.57	63.2 - 89.7	47.19	36.5 - 58.1	1.49	1.2 - 1.9	0.45	0.2 - 0.8
>2.69	78.57	63.2 - 89.7	48.31	37.6 - 59.2	1.52	1.2 - 2.0	0.44	0.2 - 0.8
>2.71	78.57	63.2 - 89.7	49.44	38.7 - 60.2	1.55	1.2 - 2.0	0.43	0.2 - 0.8
>2.74	76.19	60.5 - 87.9	49.44	38.7 - 60.2	1.51	1.2 - 2.0	0.48	0.3 - 0.9
>2.75	76.19	60.5 - 87.9	50.56	39.8 - 61.3	1.54	1.2 - 2.0	0.47	0.3 - 0.8
>2.77	76.19	60.5 - 87.9	51.69	40.8 - 62.4	1.58	1.2 - 2.1	0.46	0.3 - 0.8
>2.79	73.81	58.0 - 86.1	51.69	40.8 - 62.4	1.53	1.2 - 2.0	0.51	0.3 - 0.9
>2.83	73.81	58.0 - 86.1	52.81	41.9 - 63.5	1.56	1.2 - 2.1	0.50	0.3 - 0.9
>2.86	73.81	58.0 - 86.1	53.93	43.0 - 64.6	1.60	1.2 - 2.1	0.49	0.3 - 0.8
>2.88	71.43	55.4 - 84.3	55.06	44.1 - 65.6	1.59	1.2 - 2.1	0.52	0.3 - 0.9
>2.94	71.43	55.4 - 84.3	56.18	45.3 - 66.7	1.63	1.2 - 2.2	0.51	0.3 - 0.8
>2.98	71.43	55.4 - 84.3	57.30	46.4 - 67.7	1.67	1.2 - 2.3	0.50	0.3 - 0.8
>3	71.43	55.4 - 84.3	58.43	47.5 - 68.8	1.72	1.3 - 2.3	0.49	0.3 - 0.8
>3.01	71.43	55.4 - 84.3	59.55	48.6 - 69.8	1.77	1.3 - 2.4	0.48	0.3 - 0.8
>3.04	71.43	55.4 - 84.3	60.67	49.7 - 70.9	1.82	1.3 - 2.5	0.47	0.3 - 0.8
>3.06	71.43	55.4 - 84.3	61.80	50.9 - 71.9	1.87	1.3 - 2.6	0.46	0.3 - 0.8
>3.08	69.05	52.9 - 82.4	61.80	50.9 - 71.9	1.81	1.3 - 2.5	0.50	0.3 - 0.8
>3.1	69.05	52.9 - 82.4	62.92	52.0 - 72.9	1.86	1.3 - 2.6	0.49	0.3 - 0.8
>3.13	69.05	52.9 - 82.4	64.04	53.2 - 73.9	1.92	1.4 - 2.7	0.48	0.3 - 0.8
>3.18	66.67	50.5 - 80.4	64.04	53.2 - 73.9	1.85	1.3 - 2.6	0.52	0.3 - 0.8
>3.2	66.67	50.5 - 80.4	65.17	54.3 - 75.0	1.91	1.3 - 2.7	0.51	0.3 - 0.8
>3.21	66.67	50.5 - 80.4	66.29	55.5 - 76.0	1.98	1.4-2.8	0.50	0.3 - 0.8
>3.24	66.67	50.5 - 80.4	67.42	56.7 - 77.0	2.05	1.4-3.0	0.49	0.3 - 0.8
>3.25	66.67	50.5 - 80.4	68.54	57.8 - 78.0	2.12	1.5 - 3.1	0.49	0.3 - 0.8
>3.29	66.67	50.5 - 80.4	70.79	60.2 - 79.9	2.28	1.5 - 3.4	0.47	0.3 - 0.7
>3.3	66.67	50.5 - 80.4	73.03	62.6 - 81.9	2.47	1.7 - 3.7	0.46	0.3 - 0.7
>3.38	66.67	50.5 - 80.4	74.16	63.8 - 82.9	2.58	1.7 - 3.9	0.45	0.3 - 0.7
>3.54	66.67	50.5 - 80.4	75.28	65.0 - 83.8	2.70	1.8 - 4.1	0.44	0.3 - 0.7
>3.59	66.67	50.5 - 80.4	76.40	66.2 - 84.8	2.83	1.8 - 4.3	0.44	0.3 - 0.7
>3.67	66.67	50.5 - 80.4	77.53	67.4 - 85.7	2.97	1.9 - 4.6	0.43	0.3 - 0.7
>3.69	64.29	48.0 - 78.4	77.53	67.4 - 85.7	2.86	1.8 - 4.5	0.46	0.3 - 0.7
>3.73	64.29	48.0 - 78.4	78.65	68.7 - 86.6	3.01	1.9 - 4.8	0.45	0.3 - 0.7
>3.74	64.29	48.0 - 78.4	79.78	69.9 - 87.6	3.18	2.0 - 5.1	0.45	0.3 - 0.7

>3.76	61.90	45.6 - 76.4	79.78	69.9 - 87.6	3.06	1.9 - 4.9	0.48	0.3 - 0.7
>3.82	59.52	43.3 - 74.4	79.78	69.9 - 87.6	2.94	1.8 - 4.8	0.51	0.3 - 0.7
>3.85	57.14	41.0 - 72.3	79.78	69.9 - 87.6	2.83	1.7 - 4.6	0.54	0.4 - 0.8
>3.9	57.14	41.0 - 72.3	80.90	71.2 - 88.5	2.99	1.8 - 4.9	0.53	0.4 - 0.8
>3.99	57.14	41.0 - 72.3	82.02	72.5 - 89.4	3.18	1.9 - 5.3	0.52	0.4 - 0.8
>4.02	57.14	41.0 - 72.3	83.15	73.7 - 90.2	3.39	2.0 - 5.8	0.52	0.4 - 0.7
>4.04	54.76	38.7 - 70.2	83.15	73.7 - 90.2	3.25	1.9 - 5.6	0.54	0.4 - 0.8
>4.05	54.76	38.7 - 70.2	84.27	75.0 - 91.1	3.48	2.0 - 6.1	0.54	0.4 - 0.8
>4.09	52.38	36.4 - 68.0	84.27	75.0 - 91.1	3.33	1.9 - 5.8	0.57	0.4 - 0.8
>4.2	52.38	36.4 - 68.0	85.39	76.3 - 92.0	3.59	2.0 - 6.4	0.56	0.4 - 0.8
>4.23	50.00	34.2 - 65.8	85.39	76.3 - 92.0	3.42	1.9 - 6.2	0.59	0.4 - 0.8
>4.25	47.62	32.0 - 63.6	86.52	77.6 - 92.8	3.53	1.9 - 6.5	0.61	0.4 - 0.8
>4.28	47.62	32.0 - 63.6	87.64	79.0 - 93.7	3.85	2.0 - 7.3	0.60	0.4 - 0.8
>4.42	45.24	29.8 - 61.3	87.64	79.0 - 93.7	3.66	1.9 - 7.0	0.62	0.5 - 0.8
>4.5	45.24	29.8 - 61.3	88.76	80.3 - 94.5	4.03	2.1 - 7.9	0.62	0.5 - 0.8
>4.73	45.24	29.8 - 61.3	89.89	81.7 - 95.3	4.47	2.2 - 9.0	0.61	0.5 - 0.8
>4.75	45.24	29.8 - 61.3	91.01	83.1 - 96.0	5.03	2.4 - 10.5	0.60	0.5 - 0.8
>4.77	42.86	27.7 - 59.0	91.01	83.1 - 96.0	4.77	2.3 - 10.1	0.63	0.5 - 0.8
>4.8	40.48	25.6 - 56.7	91.01	83.1 - 96.0	4.50	2.1 - 9.6	0.65	0.5 - 0.8
>4.85	38.10	23.6 - 54.4	91.01	83.1 - 96.0	4.24	2.0 - 9.1	0.68	0.5 - 0.9
>4.87	35.71	21.6 - 52.0	91.01	83.1 - 96.0	3.97	1.8 - 8.6	0.71	0.6 - 0.9
>4.89	33.33	19.6 - 49.5	91.01	83.1 - 96.0	3.71	1.7 - 8.1	0.73	0.6 - 0.9
>4.9	30.95	17.6 - 47.1	91.01	83.1 - 96.0	3.44	1.5 - 7.7	0.76	0.6 - 0.9
>4.91	30.95	17.6 - 47.1	92.13	84.5 - 96.8	3.94	1.7 - 9.1	0.75	0.6 - 0.9
>5.06	30.95	17.6 - 47.1	93.26	85.9 - 97.5	4.59	1.9 - 11.2	0.74	0.6 - 0.9
>5.21	28.57	15.7 - 44.6	93.26	85.9 - 97.5	4.24	1.7 - 10.5	0.77	0.6 - 0.9
>5.23	26.19	13.9 - 42.0	93.26	85.9 - 97.5	3.88	1.5 - 9.8	0.79	0.7 - 1.0
>5.24	23.81	12.1 - 39.5	93.26	85.9 - 97.5	3.53	1.4 - 9.1	0.82	0.7 - 1.0
>5.44	23.81	12.1 - 39.5	94.38	87.4 - 98.2	4.24	1.5 - 11.6	0.81	0.7 - 1.0
>5.72	23.81	12.1 - 39.5	95.51	88.9 - 98.8	5.30	1.8 - 15.9	0.80	0.7 - 1.0
>6.17	21.43	10.3 - 36.8	95.51	88.9 - 98.8	4.77	1.6 - 14.6	0.82	0.7 - 1.0
>6.2	21.43	10.3 - 36.8	96.63	90.5 - 99.3	6.36	1.8 - 22.3	0.81	0.7 - 1.0
>6.22	19.05	8.6 - 34.1	96.63	90.5 - 99.3	5.65	1.6 - 20.2	0.84	0.7 - 1.0
>6.88	16.67	7.0 - 31.4	96.63	90.5 - 99.3	4.94	1.3 - 18.2	0.86	0.7 - 1.0
>6.89	16.67	7.0 - 31.4	97.75	92.1 - 99.7	7.42	1.6 - 34.2	0.85	0.7 - 1.0
>7.09	14.29	5.4 - 28.5	97.75	92.1 - 99.7	6.36	1.3 - 30.2	0.88	0.8 - 1.0
>7.76	11.90	4.0 - 25.6	97.75	92.1 - 99.7	5.30	1.1 - 26.2	0.90	0.8 - 1.0
>7.97	11.90	4.0 - 25.6	98.88	93.9 - 100	10.60	1.3 - 87.9	0.89	0.8 - 1.0
>8.07	9.52	2.7 - 22.6	98.88	93.9 - 100	8.48	1.0 - 73.5	0.92	0.8 - 1.0
>8.11	9.52	2.7 - 22.6	100.00	95.9 - 100			0.90	0.8 - 1.0
>8.12	7.14	1.5 - 19.5	100.00	95.9 - 100			0.93	0.9 - 1.0
>8.78	4.76	0.6 - 16.2	100.00	95.9 - 100			0.95	0.9 - 1.0
>10.12	2.38	0.06 - 12.6	100.00	95.9 - 100			0.98	0.9 - 1.0
>15.58	0.00	0.0 - 8.4	100.00	95.9 - 100			1.00	1.0 - 1.0



Şekil 4. FEMg oranlarına ait ROC analizi grafiği

FEMg oranlarına uygulanan ROC analizinden elde edilen kestirim değeri baz alınarak yapılan rölatif risk analizin de FEMg değerlerinin mikroalbüminürik renal hasarla ilişkili rölatif riski 2.97 olarak belirlendi. FEMg değeri 3,67'den büyük olan hastaların, düşük olanlara kıyasla mikroalbüminüri saptanma riski 2.97 kat fazladır. (95% CI 1.908 - 4.612, P<0.0001) (Tablo 18).

eGFR oranının tanısal değerinin belirlenmesi için yapılan ROC analizinde, ROC eğrisi altında kalan alan 0.625 olarak belirlendi. eGFR oranının renal patolojinin belirlenmesinde en uygun kestirim noktası (cutoff) değerinin 89.83 (≤89.83) olduğu, tanısal duyarlılığının ve tanısal özgüllüğünün sırasıyla % 59.52 ve 70.79 (P<0.05) olduğu tespit edildi (Tablo 19 ve Şekil 5).

Tablo 18. Fisher's Exact Testi ile FEMg oranının Rölatif Risk Analizi

Exposed group		**Results**	
Number positive (bad) outcome	**28**	Relative risk	2.97
Number negative (good) outcome	**14**	95% CI	1.908- 4.612
Control group		z statistic	4.831
Number positive (bad) outcome	**20**	Significance level	P< 0.0001
Number negative (good) outcome	**69**		

CI: Confident Interval (güven aralığı)

Tablo 19. eGFR verilerinin ROC Ölçüt değerleri ve ROC eğrisinin koordinatları

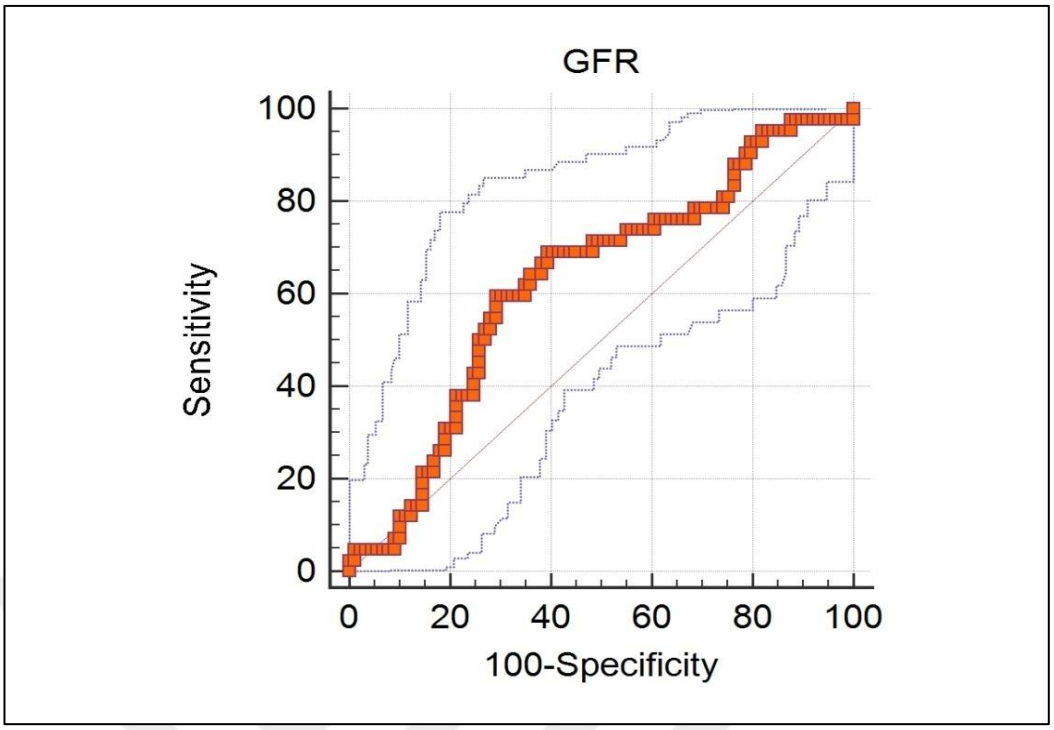
Variable	eGFR
Classification variable	renal patoloji,a renal_patoloji = 1,b renal_patoloji = 0
Sample size	131
Positive group [a]	42(32.06%)
Negative group [b]	89(67.94%)
Disease prevalence (%)	32.1
Area under the ROC curve (AUC); a DeLong et al., 1988;b Binomial exact	
Area under the ROC curve (AUC)	0.625
Standard Error[a]	0.0525
95% Confidence interval[b]	0.536 to 0.708
z statistic	2.383
Significance level P (Area=0.5)	0.0172
Youden index J	0.3031
Associated criterion	≤89.83
Sensitivity	59.52
Specificity	70.79

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI	+PV	-PV
<37.45	0.00	0.0 - 8.4	100.00	95.9 - 100			1.00	1.0 - 1.0		67.9
≤37.45	2.38	0.06 - 12.6	100.00	95.9 - 100			0.98	0.9 - 1.0	100	68.5
≤46.16	2.38	0.06 - 12.6	98.88	93.9 - 100	2.12	0.1 - 33.1	0.99	0.9 - 1.0	50.0	68.2
≤57.34	4.76	0.6 - 16.2	98.88	93.9 - 100	4.24	0.4 - 45.4	0.96	0.9 - 1.0	66.7	68.7
≤59.2	4.76	0.6 - 16.2	97.75	92.1 - 99.7	2.12	0.3 - 14.5	0.97	0.9 - 1.0	50.0	68.5
≤61.18	4.76	0.6 - 16.2	96.63	90.5 - 99.3	1.41	0.2 - 8.1	0.99	0.9 - 1.1	40.0	68.3
≤61.84	4.76	0.6 - 16.2	95.51	88.9 - 98.8	1.06	0.2 - 5.6	1.00	0.9 - 1.1	33.3	68.0
≤66.77	4.76	0.6 - 16.2	94.38	87.4 - 98.2	0.85	0.2 - 4.2	1.01	0.9 - 1.1	28.6	67.7
≤68.49	4.76	0.6 - 16.2	93.26	85.9 - 97.5	0.71	0.1 - 3.4	1.02	0.9 - 1.1	25.0	67.5
≤69.01	4.76	0.6 - 16.2	92.13	84.5 - 96.8	0.61	0.1 - 2.8	1.03	0.9 - 1.1	22.2	67.2
≤70.9	4.76	0.6 - 16.2	91.01	83.1 - 96.0	0.53	0.1 - 2.4	1.05	1.0 - 1.1	20.0	66.9
≤71.15	7.14	1.5 - 19.5	91.01	83.1 - 96.0	0.79	0.2 - 2.8	1.02	0.9 - 1.1	27.3	67.5
≤73.27	7.14	1.5 - 19.5	89.89	81.7 - 95.3	0.71	0.2 - 2.5	1.03	0.9 - 1.2	25.0	67.2
≤74.74	9.52	2.7 - 22.6	89.89	81.7 - 95.3	0.94	0.3 - 2.9	1.01	0.9 - 1.1	30.8	67.8
≤74.96	11.90	4.0 - 25.6	89.89	81.7 - 95.3	1.18	0.4 - 3.3	0.98	0.9 - 1.1	35.7	68.4
≤75.58	11.90	4.0 - 25.6	88.76	80.3 - 94.5	1.06	0.4 - 2.9	0.99	0.9 - 1.1	33.3	68.1
≤76.28	11.90	4.0 - 25.6	87.64	79.0 - 93.7	0.96	0.4 - 2.6	1.01	0.9 - 1.2	31.2	67.8
≤76.59	14.29	5.4 - 28.5	87.64	79.0 - 93.7	1.16	0.5 - 2.9	0.98	0.8 - 1.1	35.3	68.4
≤77.11	14.29	5.4 - 28.5	86.52	77.6 - 92.8	1.06	0.4 - 2.6	0.99	0.9 - 1.1	33.3	68.1
≤77.25	14.29	5.4 - 28.5	85.39	76.3 - 92.0	0.98	0.4 - 2.4	1.00	0.9 - 1.2	31.6	67.9
≤77.68	16.67	7.0 - 31.4	85.39	76.3 - 92.0	1.14	0.5 - 2.6	0.98	0.8 - 1.1	35.0	68.5
≤77.81	19.05	8.6 - 34.1	85.39	76.3 - 92.0	1.30	0.6 - 2.9	0.95	0.8 - 1.1	38.1	69.1
≤78.75	21.43	10.3 - 36.8	85.39	76.3 - 92.0	1.47	0.7 - 3.2	0.92	0.8 - 1.1	40.9	69.7
≤78.92	21.43	10.3 - 36.8	84.27	75.0 - 91.1	1.36	0.6 - 2.9	0.93	0.8 - 1.1	39.1	69.4
≤79.8	21.43	10.3 - 36.8	83.15	73.7 - 90.2	1.27	0.6 - 2.7	0.94	0.8 - 1.1	37.5	69.2
≤80.7	23.81	12.1 - 39.5	83.15	73.7 - 90.2	1.41	0.7 - 2.9	0.92	0.8 - 1.1	40.0	69.8
≤81	26.19	13.9 - 42.0	82.02	72.5 - 89.4	1.46	0.7 - 2.9	0.90	0.7 - 1.1	40.7	70.2
≤82.23	26.19	13.9 - 42.0	80.90	71.2 - 88.5	1.37	0.7 - 2.7	0.91	0.7 - 1.1	39.3	69.9
≤82.43	28.57	15.7 - 44.6	80.90	71.2 - 88.5	1.50	0.8 - 2.8	0.88	0.7 - 1.1	41.4	70.6
≤83.63	30.95	17.6 - 47.1	80.90	71.2 - 88.5	1.62	0.9 - 3.0	0.85	0.7 - 1.1	43.3	71.3
≤83.67	30.95	17.6 - 47.1	79.78	69.9 - 87.6	1.53	0.8 - 2.8	0.87	0.7 - 1.1	41.9	71.0
≤84.2	30.95	17.6 - 47.1	78.65	68.7 - 86.6	1.45	0.8 - 2.6	0.88	0.7 - 1.1	40.6	70.7
≤84.94	33.33	19.6 - 49.5	78.65	68.7 - 86.6	1.56	0.9 - 2.8	0.85	0.7 - 1.1	42.4	71.4
≤85.04	35.71	21.6 - 52.0	78.65	68.7 - 86.6	1.67	0.9 - 3.0	0.82	0.6 - 1.0	44.1	72.2
≤85.27	38.10	23.6 - 54.4	78.65	68.7 - 86.6	1.78	1.0 - 3.1	0.79	0.6 - 1.0	45.7	72.9
≤85.91	38.10	23.6 - 54.4	77.53	67.4 - 85.7	1.70	1.0 - 2.9	0.80	0.6 - 1.0	44.4	72.6

≤86.43	38.10	23.6 - 54.4	76.40	66.2 - 84.8	1.61	0.9 - 2.8	0.81	0.6 - 1.1	43.2	72.3
≤86.7	38.10	23.6 - 54.4	75.28	65.0 - 83.8	1.54	0.9 - 2.6	0.82	0.6 - 1.1	42.1	72.0
≤86.94	40.48	25.6 - 56.7	75.28	65.0 - 83.8	1.64	1.0 - 2.7	0.79	0.6 - 1.0	43.6	72.8
≤87.03	42.86	27.7 - 59.0	75.28	65.0 - 83.8	1.73	1.0 - 2.9	0.76	0.6 - 1.0	45.0	73.6
≤87.16	42.86	27.7 - 59.0	74.16	63.8 - 82.9	1.66	1.0 - 2.7	0.77	0.6 - 1.0	43.9	73.3
≤87.8	45.24	29.8 - 61.3	74.16	63.8 - 82.9	1.75	1.1 - 2.8	0.74	0.5 - 1.0	45.2	74.2
≤88.06	47.62	32.0 - 63.6	74.16	63.8 - 82.9	1.84	1.1 - 3.0	0.71	0.5 - 1.0	46.5	75.0
≤88.12	50.00	34.2 - 65.8	74.16	63.8 - 82.9	1.93	1.2 - 3.1	0.67	0.5 - 0.9	47.7	75.9
≤88.56	50.00	34.2 - 65.8	73.03	62.6 - 81.9	1.85	1.2 - 2.9	0.68	0.5 - 1.0	46.7	75.6
≤88.7	52.38	36.4 - 68.0	73.03	62.6 - 81.9	1.94	1.2 - 3.0	0.65	0.5 - 0.9	47.8	76.5
≤88.74	52.38	36.4 - 68.0	71.91	61.4 - 80.9	1.86	1.2 - 2.9	0.66	0.5 - 0.9	46.8	76.2
≤89.17	54.76	38.7 - 70.2	71.91	61.4 - 80.9	1.95	1.3 - 3.0	0.63	0.4 - 0.9	47.9	77.1
≤89.72	54.76	38.7 - 70.2	70.79	60.2 - 79.9	1.87	1.2 - 2.9	0.64	0.4 - 0.9	46.9	76.8
≤89.78	57.14	41.0 - 72.3	70.79	60.2 - 79.9	1.96	1.3 - 3.0	0.61	0.4 - 0.9	48.0	77.8
≤89.83	59.52	43.3 - 74.4	70.79	60.2 - 79.9	2.04	1.4 - 3.1	0.57	0.4 - 0.8	49.0	78.7
≤90.02	59.52	43.3 - 74.4	69.66	59.0 - 79.0	1.96	1.3 - 2.9	0.58	0.4 - 0.9	48.1	78.5
≤91.12	59.52	43.3 - 74.4	68.54	57.8 - 78.0	1.89	1.3 - 2.8	0.59	0.4 - 0.9	47.2	78.2
≤91.13	59.52	43.3 - 74.4	67.42	56.7 - 77.0	1.83	1.2 - 2.7	0.60	0.4 - 0.9	46.3	77.9
≤91.27	59.52	43.3 - 74.4	66.29	55.5 - 76.0	1.77	1.2 - 2.6	0.61	0.4 - 0.9	45.5	77.6
≤91.35	59.52	43.3 - 74.4	65.17	54.3 - 75.0	1.71	1.2 - 2.5	0.62	0.4 - 0.9	44.6	77.3
≤91.54	61.90	45.6 - 76.4	65.17	54.3 - 75.0	1.78	1.2 - 2.6	0.58	0.4 - 0.9	45.6	78.4
≤91.93	61.90	45.6 - 76.4	64.04	53.2 - 73.9	1.72	1.2 - 2.5	0.59	0.4 - 0.9	44.8	78.1
≤92.2	64.29	48.0 - 78.4	64.04	53.2 - 73.9	1.79	1.3 - 2.6	0.56	0.4 - 0.9	45.8	79.2
≤92.34	64.29	48.0 - 78.4	61.80	50.9 - 71.9	1.68	1.2 - 2.4	0.58	0.4 - 0.9	44.3	78.6
≤92.94	66.67	50.5 - 80.4	61.80	50.9 - 71.9	1.75	1.2 - 2.5	0.54	0.3 - 0.9	45.2	79.7
≤93.64	66.67	50.5 - 80.4	60.67	49.7 - 70.9	1.70	1.2 - 2.4	0.55	0.3 - 0.9	44.4	79.4
≤94.14	69.05	52.9 - 82.4	60.67	49.7 - 70.9	1.76	1.3 - 2.4	0.51	0.3 - 0.8	45.3	80.6
≤94.5	69.05	52.9 - 82.4	59.55	48.6 - 69.8	1.71	1.2 - 2.4	0.52	0.3 - 0.8	44.6	80.3
≤94.55	69.05	52.9 - 82.4	58.43	47.5 - 68.8	1.66	1.2 - 2.3	0.53	0.3 - 0.9	43.9	80.0
≤94.7	69.05	52.9 - 82.4	57.30	46.4 - 67.7	1.62	1.2 - 2.2	0.54	0.3 - 0.9	43.3	79.7
≤94.93	69.05	52.9 - 82.4	56.18	45.3 - 66.7	1.58	1.2 - 2.1	0.55	0.3 - 0.9	42.6	79.4
≤94.94	69.05	52.9 - 82.4	55.06	44.1 - 65.6	1.54	1.1 - 2.1	0.56	0.3 - 0.9	42.0	79.0
≤94.96	69.05	52.9 - 82.4	52.81	41.9 - 63.5	1.46	1.1 - 2.0	0.59	0.4 - 1.0	40.8	78.3
≤95.05	69.05	52.9 - 82.4	51.69	40.8 - 62.4	1.43	1.1 - 1.9	0.60	0.4 - 1.0	40.3	78.0
≤95.21	71.43	55.4 - 84.3	51.69	40.8 - 62.4	1.48	1.1 - 2.0	0.55	0.3 - 0.9	41.1	79.3
≤95.33	71.43	55.4 - 84.3	50.56	39.8 - 61.3	1.44	1.1 - 1.9	0.57	0.3 - 1.0	40.5	78.9
≤95.46	71.43	55.4 - 84.3	49.44	38.7 - 60.2	1.41	1.1 - 1.9	0.58	0.3 - 1.0	40.0	78.6
≤95.95	71.43	55.4 - 84.3	48.31	37.6 - 59.2	1.38	1.0 - 1.8	0.59	0.4 - 1.0	39.5	78.2
≤96.48	71.43	55.4 - 84.3	47.19	36.5 - 58.1	1.35	1.0 - 1.8	0.61	0.4 - 1.0	39.0	77.8
≤96.51	71.43	55.4 - 84.3	46.07	35.4 - 57.0	1.32	1.0 - 1.7	0.62	0.4 - 1.1	38.5	77.4
≤96.93	73.81	58.0 - 86.1	44.94	34.4 - 55.9	1.34	1.0 - 1.7	0.58	0.3 - 1.0	38.7	78.4
≤97.38	73.81	58.0 - 86.1	43.82	33.3 - 54.7	1.31	1.0 - 1.7	0.60	0.3 - 1.0	38.3	78.0
≤97.86	73.81	58.0 - 86.1	42.70	32.3 - 53.6	1.29	1.0 - 1.7	0.61	0.3 - 1.1	37.8	77.6
≤98.4	73.81	58.0 - 86.1	41.57	31.2 - 52.5	1.26	1.0 - 1.6	0.63	0.4 - 1.1	37.3	77.1
≤98.5	73.81	58.0 - 86.1	40.45	30.2 - 51.4	1.24	1.0 - 1.6	0.65	0.4 - 1.1	36.9	76.6
≤98.58	73.81	58.0 - 86.1	39.33	29.1 - 50.3	1.22	1.0 - 1.6	0.67	0.4 - 1.2	36.5	76.1
≤98.94	76.19	60.5 - 87.9	39.33	29.1 - 50.3	1.26	1.0 - 1.6	0.61	0.3 - 1.1	37.2	77.8
≤100.08	76.19	60.5 - 87.9	38.20	28.1 - 49.1	1.23	1.0 - 1.6	0.62	0.3 - 1.1	36.8	77.3
≤100.53	76.19	60.5 - 87.9	37.08	27.1 - 48.0	1.21	1.0 - 1.5	0.64	0.4 - 1.2	36.4	76.7
≤100.61	76.19	60.5 - 87.9	35.96	26.1 - 46.8	1.19	0.9 - 1.5	0.66	0.4 - 1.2	36.0	76.2
≤100.83	76.19	60.5 - 87.9	34.83	25.0 - 45.7	1.17	0.9 - 1.5	0.68	0.4 - 1.3	35.6	75.6
≤100.92	76.19	60.5 - 87.9	33.71	24.0 - 44.5	1.15	0.9 - 1.4	0.71	0.4 - 1.3	35.2	75.0
≤100.96	76.19	60.5 - 87.9	32.58	23.0 - 43.3	1.13	0.9 - 1.4	0.73	0.4 - 1.4	34.8	74.4
≤101	76.19	60.5 - 87.9	31.46	22.0 - 42.2	1.11	0.9 - 1.4	0.76	0.4 - 1.4	34.4	73.7
≤101.3	78.57	63.2 - 89.7	31.46	22.0 - 42.2	1.15	0.9 - 1.4	0.68	0.4 - 1.3	35.1	75.7
≤101.34	78.57	63.2 - 89.7	30.34	21.0 - 41.0	1.13	0.9 - 1.4	0.71	0.4 - 1.4	34.7	75.0
≤101.41	78.57	63.2 - 89.7	29.21	20.1 - 39.8	1.11	0.9 - 1.4	0.73	0.4 - 1.4	34.4	74.3
≤101.63	78.57	63.2 - 89.7	26.97	18.1 - 37.4	1.08	0.9 - 1.3	0.79	0.4 - 1.6	33.7	72.7
≤101.86	78.57	63.2 - 89.7	25.84	17.1 - 36.2	1.06	0.9 - 1.3	0.83	0.4 - 1.6	33.3	71.9

≤102.63	80.95	65.9 - 91.4	25.84	17.1 - 36.2	1.09	0.9 - 1.3	0.74	0.4 - 1.5	34.0	74.2
≤102.8	80.95	65.9 - 91.4	24.72	16.2 - 35.0	1.08	0.9 - 1.3	0.77	0.4 - 1.6	33.7	73.3
≤103.48	83.33	68.6 - 93.0	23.60	15.2 - 33.8	1.09	0.9 - 1.3	0.71	0.3 - 1.5	34.0	75.0
≤105.58	85.71	71.5 - 94.6	23.60	15.2 - 33.8	1.12	0.9 - 1.3	0.61	0.3 - 1.4	34.6	77.8
≤105.7	88.10	74.4 - 96.0	23.60	15.2 - 33.8	1.15	1.0 - 1.4	0.50	0.2 - 1.2	35.2	80.8
≤106.51	88.10	74.4 - 96.0	22.47	14.3 - 32.6	1.14	1.0 - 1.3	0.53	0.2 - 1.3	34.9	80.0
≤106.58	88.10	74.4 - 96.0	21.35	13.4 - 31.3	1.12	1.0 - 1.3	0.56	0.2 - 1.4	34.6	79.2
≤106.78	90.48	77.4 - 97.3	21.35	13.4 - 31.3	1.15	1.0 - 1.3	0.45	0.2 - 1.2	35.2	82.6
≤107.3	90.48	77.4 - 97.3	20.22	12.4 - 30.1	1.13	1.0 - 1.3	0.47	0.2 - 1.3	34.9	81.8
≤108.56	92.86	80.5 - 98.5	20.22	12.4 - 30.1	1.16	1.0 - 1.3	0.35	0.1 - 1.1	35.5	85.7
≤108.66	92.86	80.5 - 98.5	19.10	11.5 - 28.8	1.15	1.0 - 1.3	0.37	0.1 - 1.2	35.1	85.0
≤108.96	92.86	80.5 - 98.5	17.98	10.6 - 27.5	1.13	1.0 - 1.3	0.40	0.1 - 1.3	34.8	84.2
≤109.05	95.24	83.8 - 99.4	17.98	10.6 - 27.5	1.16	1.0 - 1.3	0.26	0.06 - 1.1	35.4	88.9
≤109.2	95.24	83.8 - 99.4	16.85	9.8 - 26.3	1.15	1.0 - 1.3	0.28	0.07 - 1.2	35.1	88.2
≤109.43	95.24	83.8 - 99.4	15.73	8.9 - 25.0	1.13	1.0 - 1.3	0.30	0.07 - 1.3	34.8	87.5
≤109.84	95.24	83.8 - 99.4	14.61	8.0 - 23.7	1.12	1.0 - 1.2	0.33	0.08 - 1.4	34.5	86.7
≤110.68	95.24	83.8 - 99.4	13.48	7.2 - 22.4	1.10	1.0 - 1.2	0.35	0.08 - 1.5	34.2	85.7
≤111.27	95.24	83.8 - 99.4	12.36	6.3 - 21.0	1.09	1.0 - 1.2	0.39	0.09 - 1.7	33.9	84.6
≤111.53	97.62	87.4 - 99.9	12.36	6.3 - 21.0	1.11	1.0 - 1.2	0.19	0.03 - 1.4	34.5	91.7
≤111.62	97.62	87.4 - 99.9	11.24	5.5 - 19.7	1.10	1.0 - 1.2	0.21	0.03 - 1.6	34.2	90.9
≤112.18	97.62	87.4 - 99.9	10.11	4.7 - 18.3	1.09	1.0 - 1.2	0.24	0.03 - 1.8	33.9	90.0
≤113.59	97.62	87.4 - 99.9	8.99	4.0 - 16.9	1.07	1.0 - 1.2	0.26	0.03 - 2.0	33.6	88.9
≤115.12	97.62	87.4 - 99.9	7.87	3.2 - 15.5	1.06	1.0 - 1.1	0.30	0.04 - 2.4	33.3	87.5
≤115.79	97.62	87.4 - 99.9	6.74	2.5 - 14.1	1.05	1.0 - 1.1	0.35	0.04 - 2.8	33.1	85.7
≤116.49	97.62	87.4 - 99.9	5.62	1.8 - 12.6	1.03	1.0 - 1.1	0.42	0.05 - 3.5	32.8	83.3
≤117.57	97.62	87.4 - 99.9	4.49	1.2 - 11.1	1.02	1.0 - 1.1	0.53	0.06 - 4.6	32.5	80.0
≤118.24	97.62	87.4 - 99.9	3.37	0.7 - 9.5	1.01	1.0 - 1.1	0.71	0.08 - 6.6	32.3	75.0
≤119.04	97.62	87.4 - 99.9	2.25	0.3 - 7.9	1.00	0.9 - 1.1	1.06	0.10 - 11	32.0	66.7
≤121.86	97.62	87.4 - 99.9	1.12	0.03 - 6.1	0.99	0.9 - 1.0	2.12	0.1 - 33.1	31.8	50.0
≤124.55	97.62	87.4 - 99.9	0.00	0.0 - 4.1	0.98	0.9 - 1.0			31.5	0.0
≤127.8	100.00	91.6 - 100	0.00	0.0 - 4.1	1.00	1.0 - 1.0			32.1	

eGFR değerleri için uygulanan ROC analizinden belirlenen kestirim değeri baz alınarak yapılan rölatif risk analizinde, eGFR değerlerinin mikroalbüminürik renal hasarla ilişkili rölatif riski 2.04 (95% CI: 1.354-3.065, P = 0.0006) olarak belirlendi. Diğer bir ifade ile eGFR değeri 89.83 ml/dk'dan küçük olan hastaların, büyük olanlara kıyasla mikroalbüminüri saptanma riski 2.04 kat fazladır (Tablo 20).



Şekil 5. eGFR oranlarına ait ROC analizi grafiği

Tablo 20. Fisher's Exact Testi ile eGFR oranının Rölatif Risk Analizi

Exposed group		**Results**	
Number positive (bad) outcome	**25**	Relative risk	2.04
Number negative (good) outcome	**17**	95% CI	1.3544 to 3.0653
Control group		z statistic	3.416
Number positive (bad) outcome	**26**	Significance level	P = 0.0006
Number negative (good) outcome	**63**		

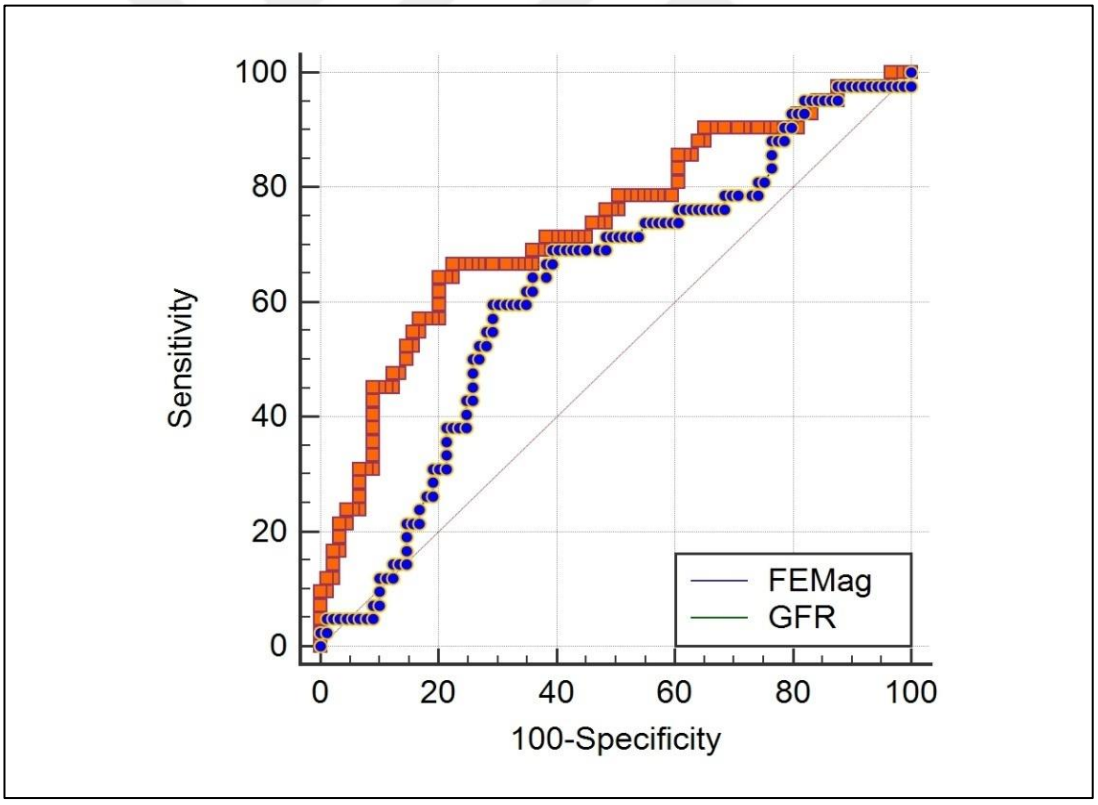
CI: Confident Interval (güven aralığı)

FEMg ve eGFR'ye ait ROC eğrileri karşılaştırıldığında (Tablo 21 ve Şekil 6), FEMg için bulunan eğri altında kalan alan, eGFR alanından daha büyüktü. Alanlar arasındaki fark (0.732-0.625) 0.107 olarak belirlendi. Ancak alanlar arasındaki farkın (0.732 - 0.625 = 0.107) istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0.05). Özetle İ-AlbA baz alınarak renal patolojinin değerlendirildiği durumlarda, eGFR değerlerine kıyasla FEMg oranının kullanımı daha güçlü tanısal değere sahiptir.

Tablo 21. FEMg ve eGFR değerlerine ait ROC eğrilerinin karşılaştırılması

Variable 1		FEMag	
Variable 2		GFR	
Classification variable		Renal patoloji; [a] renal_patoloji = 1, [b] renal_patoloji = 0	
Sample size		131	
Positive group [a]		42 (32.06%)	
Negative group [b]		89 (67.94%)	
Variable	AUC	SE [a]	95% CI [b]
FEMag	0.732	0.0496	0.648 to 0.806
GFR	0.625	0.0525	0.536 to 0.708
Difference between areas (FEMag ~ GFR)			0.107
Standard Error [a]			0.0720
95% Confidence Interval			-0.0342 to 0.248
z statistic			1.486
Significance level			P = 0.1374

a DeLong et al., 1988, b Binomial exact



Şekil 6. FEMg ve eGFR değerlerine ait ROC eğrilerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Böbrekler birçok fonksiyona sahiptir; glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon ve reabsorbsiyon, endokrin roller (eritropoetin, 1,25 dihidroksi-kolekalsiferol, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi) ve metabolizma. Diagnostik amaçlar için bunların herhangi biri araştırılabilir. Ancak hiçbir test tek başına bütün fonksiyonların tanımlanması için yeterli değildir (10).

Böbrek fonksiyonlarında bozulmayla karakterize DN, diyabet hastalığına bağlı gelişen mikrovasküler bir komplikasyondur. Hem gelişmiş hemde gelişmekte olan ülkelerde görülen KBH'nin önemli nedenidir (3). DN'de olduğu gibi kronik böbrek yetmezliğine neden olan çoğu glomerülonefrit vakalarında uzun bir süreden sonra glomerüler hasardan ziyade tübüllerde atrofi ve interstisyel alanda fibroz gelişebilmektedir (136). Bu bozuklukların tanımlanması, renal hasarın aktivitesini veya prognozunu değerlendirmede önemlidir. Birçok renal hasara benzer şekilde DN patogenezinde de tübüler hasar önemli bir yere sahiptir (137,138).

Çalışmamızda sağlıklı gruba kıyasla normoalbüminürik ve mikroalbüminürik hasta gruplarında serum K düzeylerinin daha yüksek saptanması, renal patolojiden çok K alımının arttığı durumlara veya diyabetik hastalarda olduğu gibi renal atılımın azaldığı durumlara bağlanmıştır. Ayrıca hücre içi ve hücre dışındaki K düzeyleri (~150 mEq/L'ye karşılık 3.5-5.5 mEq/L) arasında ciddi bir farkın olduğu unutulmamalıdır (139). Bu nedenle serum K düzeyi total vücut K'nın tahmin edilmesinde etkin bir gösterge değildir.

Tip 2 DM'li olan mikroalbüminürik hastaların serum Mg düzeylerinin sağlıklı grup hastalarına göre daha düşük saptanması ise normal kişilere kıyasla diyabetik kişilerde renal parankimi etkileyen akut ve kronik inflamasyon süreçlerin daha sık gözlenmesine bağlanabilir. Kaldı ki serum Mg düşüklüğünü, insülin direnci ve diyabetin bir sonucu olduğunu bildiren ve makro ve mikrovasküler komplikasyonların oluşumuna zemin hazırladığını ileri süren araştırmalar vardır (140) .

Tip 2 DM'li hastalarda, düşük serum Mg düzeylerine sahip yeni vaka oluşumu insidansı yaklaşık % 14-48 olarak bildirilmektedir. Yine Tip 2 DM'li hastalarda düşük serum Mg düzeyleri prevelansı ise yaklaşık % 65-85 olarak rapor

edilmiştir (141-143). Tip 2 DM'li hastalarda yapılan kesitsel çalışmalarda, serum Mg düzeyinin glisemik kontrol parametreleriyle negatif bir korelasyona sahip olduğu ve bu korelasyonun kronik komplikasyonu bulunmayan bireylerde daha anlamlı olduğu bildirilmiştir (144,145). Bu bulgu, çalışmamızdaki sadece mikroalbüminürik patolojiye sahip diyabetik hasta grubu ile sağlıklı grup arasında saptanan serum Mg düzeyi arasındaki anlamlı farkla örtüşmektedir.

Çalışmada sağlıklı gruba kıyasla normoalbüminürik ve mikroalbüminürik grupların idrar Na ve Kr düzeyleri daha düşük bulunması beklenilen bir durumdu. Çünkü diyabetli hastalarda sıklıkla gözlenen aterosklerotik ve mikroanjiopatik komplikasyanlar renal kreatinin klirensinde yavaşlamaya neden olur. Bu nedenle diyabetik hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan DN tanı ve takibinde MA, serum Kr düzeyi ve kreatinin klirensi kullanılmaktadır (146).

DN'de hiperglisemiye bağlı olarak çeşitli tübüler ve glomerüler hücrelerde hiperplazi/hipertrofi, glomerüler ve tübüler bazal membran incelmesi ve tübülo-interstisyel mezengial alanlarda genişleme görülmektedir (147). Bundan dolayıdır ki tübüllerdeki değişikliklere bağlı olarak özellikle renal düzenlenmesi tübüllere bağlı olan maddelerin düzenlenmesinde de ciddi değişiklikler görülebilmektedir. Tübüller genel olarak elektrolitlerin en temel düzenleyicisidir ve bunlardan biri de Mg'dir (97). Glomerüler filtrasyon ve tübüler geri emilim süreçleri Mg'nin renal taşınmasını etkilemektedir (96). Proksimal kıvrımlı tübüller, filtrasyona uğrayan Mg'nin % 25-30'unu geri almaktadır. Ancak Mg için başlıca regülatör bölge henle kulbudur. Henle kulbunun çıkan kolonunda % 50-60 oranında geri emilim gerçekleşmektedir. Ayrıca distal tübüllerdende % 2-5 oranında emilim sağlanmaktadır (97). Mg normal böbrekler boyunca korunmaya çalışılır. Mg eksikliğinde FEMg'nin % 0,5'den (12 mg/gün) daha düşük bulunabileceği, artan alıma bağlı aşırı Mg ile filtrelenen yük miktarına göre böbreklerin de Mg atılımını arttırabileceği bildirilmektedir (98,99). Böbrek yetmezliği sırasında geri emilim bozulacağından FEMg'nin giderek arttığı ve TIN'de interstitiyumun histolojik hasar derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (90,100,105). Tübüler epitelin yapısı ve işlevi ile ilgili çeşitli bozukluklar, Mg geri emilimini etkileyebilir ve idrarda daha fazla kaybolmasına neden olabilir. Bu nedenle, FEMg'nin yükselmesi, tübüler bir hasarın veya TIN gibi tübül işlevini etkileyen bir bozukluğun varlığına işaret etmektedir (106). Yapılan bazı

araştırmalarda ise, TIN ile ilişkili disfonksiyonun altında yatan mekanizmanın direkt tübüllere bağlı olarak geliştiği gösterilmiştir. Bu klinik gözlemler ve çalışma bulgularında, Mg atılımının değerlendirilmesinin, TIN varlığını ve ciddiyetini belirlemek için bir klinik parametre olarak faydalı olacağını da gösterebilir düzeydedir. Ayrıca üriner albümin atılımı yüksek olan grupta daha yüksek Mg atılım oranları görülmüştür. Nitekim çalışmamızda, kontrol grubuyla hasta grupları arasında bulduğumuz anlamlı fark yukarıdaki bilgilerle uyumludur. Ayrıca normoalbüminürik gruba kıyasla mikroalbüminürik grubun FEMg düzeylerinde anlamlı yüksek sonuçlarla karşılaşılması bizim çalışmamızı özel kılmaktadır. Çünkü bu bulgu FEMg'nin tip 2 DM'li olgularda renal hasarın önemli göstergesi olan albuminüri bulgusuna benzer katkı sağlayabileceğinin ispatı mahiyetindedir. Çalışmamızda sağlıklı gruba kıyasla normoalbüminürik grupta FEMg düzeyleri yüksekken, mikroalbüminürik grupta çok daha yüksek seviyeleri görülmektedir. Bu durum diyabetli hasta gruplarında erken evrede daha albüminüri düzeyleri yükselmeden FEMg düzeylerinin yükseldiği anlamına gelmektedir. Yüksek FEMg değerleri renal tübüler fonksiyonla ilişkili olduğu için albüminürisi başlamamış olan hastalarda, tübüler bir harabiyetin başladığının işaretidir.

Glomerüler filtrasyon ile tübüler geri emilim arasında kesin bir dengenin korunması gerektiğinden, glomerüler filtratın kontrolünde olduğu gibi, tübüler geri emilimi de düzenleyen sayısız sinirsel, hormonal ve bölgesel mekanizmanın varlığı unutulmamalıdır. Tübüler geri emilimin önemli özelliklerinden biri, bazı maddelerin geri emiliminin, özellikle hormonal kontrol mekanizmaları aracılığıyla, bağımsız olarak düzenlenebilmesidir (148). Mg'de olduğu gibi Na ve K'nın başlıca düzenlenmesi renal yolla olmaktadır. Ancak Mg'den farklı olarak Na ve K güçlü bir şekilde hormonal düzenleme etkisi altındadır. Bu nedenle serum ve idrar Na ve K düzeyleri tamamıyla renal tübüler fonksiyonu yansıtmaz. Kaldı ki plazma Na yoğunluğunu; Na alımı, plazma ozmolalitesi ve tonisitesi, RAS, toplam vücut K ve suyu gibi birden fazla faktör belirler (113).

Hipotalamusta bulunan osmoreseptörler renal mekanizmaya karşıt olarak antidiüretik hormon (ADH) sekresyonu ile suyun dengesini ve serum Na konsantrasyonunu sağlamaya çalışır (149). ADH serbestlenmesi, KB'de ve/veya kan hacminde azalmalara cevap olarak kardiyovasküler refleksler tarafından da kontrol

edilir. KB ve kan hacminin azaldığı her durumda ADH böbrekler tarafından sıvı geri emilim artışına neden olur ve kan hacmi ile KB'nin normale dönmesine yardım eder. Ayrıca aldosteronda böbrek tübüllerinden Na reabsorbsiyonunu düzenlemede önemli rol oynar (148). Aldosteron özellikle distal ve toplayıcı tübüllerde Na^+,K^+ exchance mekanizması ile K atılımını ve Na emilimini arttırmaktadır (133). Ayrıca bilindiği gibi DM'de hem glomerülde hemde insterstisyumda lokal RAS aktivasyonunda artış olmaktadır (150). Lokal RAS uyarılmasına bağlı daha fazla Na tutulmasına neden olacak ve idrarda Na düzeyleri düşecektir (121,122). Böylelikle Na'nın taşınmasında değişikliklere neden olabilir (123,124). Bu da FENa değerlerini daha az güvenilir kılar. Aldosteron etkisine ters olarak, renal H^+ iyon konsantrasyonu (asidoz) artışı K'nın sekresyonunu azaltır ve idrarda daha az K düzeylerine yol açar (148). Çalışmamızda, FENa ve FEK düzeylerinin gruplar arasında farklı bulunmaması, muhtemelen Na ve K düzeylerinin tübüler fonksiyon yanında güçlü hormonal ya da osmotik süreçlerin etkisine ve tübüler asidoz durumuna bağlı olmasından kaynaklanabilir. Bu etkilerin Mg düzeylerini etkileme açısından daha zayıf olduğunu söyleyebiliriz. Ancak bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Böbreğin fonksiyonel kapasitesinin en sensitif ve spesifik ölçüsü GFR'dir. Dolayısıyla GFR'de saptanan değişiklikler böbrek hastalığının erken laboratuar bulgusudur (151). Ancak bazen tübülo-interstisyel yapıdaki deiğişikliklerle, kreatinin klirensi ve GFR belirgin korelasyon göstermemektedir. Çünkü tübülo-interstisyel bir bozukluğun varlığı her zaman glomerüler fonksiyon değişikliği ile korelasyon göstermeyebilir. Yani kreatinin klirensi ya da glomerüler filtrasyonda değişimler görülmeyebilir. Ancak şiddetli glomerülonefropatilerde hemodinamik bozukluklara bağlı gelişen efferent arteriol daralması nedeniyle ile birlikteliklerine sık rastlanır (152). Ayrıca Kr sadece glomerülden filitre olmaz ayrıca tübüllerden de atılıma uğrayabilir. Bu da serum ve idrar Kr düzeyi kullanılarak hesaplanan GFR sonuçlarının doğruluğunda hatalara sebep olmaktadır (153). Ayrıca idrar toplamadaki güçlüklerde hata oranını arttırmaktadır. DN'nin erken tespiti ve evrelendirilmesi İ-AlbA ve GFR ölçümü kullanılarak yapılmaktadır (4). İ-AlbA ve GFR zaman içinde insanlar arasında değişebilir ve anormal sonuçlar KBH'nin evresi için doğrulanmalıdır (37). Bu çalışmada FEMg değerleri ile İ-AblA arasında saptanan doğru orantılı korelasyon, FEMg'nin de İ-AlbA ile evrelendirilen renal hasarın

şiddeti ile bağıntılı olduğunun göstergesidir. Ayrıca FEMg'nin eGFR ile gösterdiği ters orantılı korelasyon da bu bulgumuzu teyit etmektedir. Yine FEMg oranını tahmin etmek için İ-AlbA, eGFR gibi bağımsız değişkenler kullanılarak yapılan çoklu regresyon analizinde anlamlı sonuçlara ulaşılması da FEMg değerinin, İ-AlbA ve eGFR ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu göstermektedir.

İdrar Mg atılımı ve renal tübüler interstisyumun histolojik bozulma derecesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ama TIN baskın bozukluklarda FEMg spesifikliği ve geleneksel parametrelerle olan korelasyonu ile ilgili henüz yeterli çalışma yoktur (105,107). Böbrek, vücuttaki Mg'nin metabolizmasında merkezi bir rol üstlenir. Mg reabsobsiyonu ilk önce proksimal tübüllerde başlar, henlenin çıkan ince kolunda ve distal tübüllerde devam eder (154). Çeşitli tübüler hasarlar Mg'nin rebsorbsiyonunu engelleyeceğinden üriner Mg atılımının artmasına neden olur. FEMg'nin TIN şiddetini tahmin edilmesinde non-invaziv bir parametre olarak seçilmesinin altında yatan neden budur (105). Ayrıca FEMg TIN tanısı için oldukça seçici bir parametre olduğu ve NAG indexi ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. Ancak FENa ve FEK gibi diğer iyonların fraksiyonel salgılanması, NAG indeksi ile anlamlı korelasyon göstermediği saptanmıştır. Na veya K'nın tübüler reabsorbsiyonunun fazlalığı bu ayrışmanın nedenini açıklayabilir. Ayrıca TIN şiddetinden bağımsız olarak kalan nefronların fonksiyonu da FENa ve FEK'yı etkileyebileceği de bildirilmiştir (105,155). Tüm bu açıklamalar çalışmamızda FEMg değerleri ile eGFR ve İ-AlbA arasında saptadığımız anlamlı ilişkinin bir özeti gibidir. Ayrıca FENa ve FEK'nin gruplar arasında farklı bulunmaması da benzer sonuçlara ulaştığımızın delilidir. Ancak bu çalışmanın üstünlüğü tip 2 DM'li hastalarda MAU saptanmayan grubun FEMg değerlerinin sağlıklı gruba kıyasla yüksek bulunması, MAU ile saptanamayan renal tübüler patolojinin başlangıç safhalarında bile FEMg değerlerinin etkin bir şekilde kullanılabileceğinin göstergesidir. Ancak bu çalışmada erkek ve kadın popülasyonun yetersiz denek sayısıyla (<30 kişi) yapılan nonparametrik analizlerinde sağlıklı grup ile tip 2 DM'li normoalbüminürik grup arasında saptanan farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu bulunmuştur. Bu nedenle bu bulgunun cinsiyet farkını da gözeten daha geniş çalışmalarla teyid edilmesi gerekmektedir.

Evre 1-2 böbrek hasarı (genellikle albüminüri) eGFR ≥ 60 mL / dak / 1.73 m^2 ve albüminüri çoğunlukla normal sınırlarda iken, evre 3-5 KBH kademeli olarak daha düşük GFR aralıklarına sahiptir ve albüminüri ≥30 mg/gün düzeylerindedir (36,37). Çalışmamızda, eGFR açısından sağlıklı grup ile normoalbüminürik ve mikroalbüminürik grupları arasında anlamlı farka rastlayamadık. Cinsiyet ayrımında gruplar arası karşılaştırma da ise, sadece kadınlarda sağlıklı ve mikroalbüminürik gruplar arasında anlamlı farka rastladık. Bunun muhtemel sebebi, seçtiğimiz kadın mikroalbüminürik popülasyonun denekleri arasında düşük eGFR değerlerinin bulunması ve hesaplanan eGFR değerinin sadece serum Kr ve yaş bağımsız değişkenleri kullanılarak hesaplanmasındandır. Ancak daha sağlıklı sonuca benzer deneyin aynı cinsiyete sahip daha fazla denek kullanılarak varılabilir.

Çalışmamızda hem erkekler hemde kadın popülasyonuna ait FEMg değerlerinde mikroalbüminürik grup ile sağlıklı grup arasında anlamlı farklılık varken, erkeklerde kadınlardan farklı olarak normoalbüminürik grup ile mikroalbüminürik grubu arasında da anlamlı farklılığa rastladık. Dolayısıyla erkeklerde FEMg düzeyi normoalbüminürik durumda dahi kadınlara kıyasla daha çok etkilendiğinin saptanması, renal tübüler hasarın erkeklerde, kadınlara göre daha belirgin olduğunu işareti olarak kabul edilebilir. Kaldı ki, cinsiyetle nefropati arasındaki ilişkiye bakılan bir çalışmada nefropatinin erkeklerde kadınlara göre 1,7 kat daha fazla olduğunun bildirilmesi (84) , bulgumuzun ispatı mahiyetindedir.

Bir tanı testinin verdiği sonuçları kapsamlı ve güvenilir bir biçimde sorgulayabilmek için öncelikle tanı testinin gerçek etkinlik düzeyinin denetlenmesi gerekmektedir. ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi bu tür amaçlar için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (156,157). ROC eğrisinde çizimin altında kalan alanın büyüklüğü testin ayırma yeteneğinin istatistiki olarak önemini gösterir. (156,158).

İdrarda MA testi, diyabetli hastalarda nefropatiye ilerlemeyi ve kardiyovasküler gibi hastalıklarda özellikle kompleks sendromunun önemli bir komponenti ve yaygın endotel hasarının göstergesi olarak düşünülmektedir (159,160). DN, üriner albümin atılımına göre kategorize edilir. İ-AlbA tahminlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü % 85'in üzerindedir (161). ADA tarafından spot idrar için MAU tanısında belirlenen eşik değer İ-AlbA oranı 30-300 mg/gün'dür (42). Biz de

çalışmamızda, renal durumun göstergesi olarak İ-AlbA oranını baz alarak mikroalbüminürik olanları (30-300 mg/gün) böbrek patolojisi müsbet (1) olarak kabul ettik. Diğerlerini ise (<30 mg/gün) böbrek patolojisi olumsuz (0) kabul ettik. Buradan yola çıkarak FEMg ve eGFR değerlerinin renal patolojideki tanısal güçlerinin değerlendirilmesinde kullanımlarını araştırmak için ROC eğrilerini karşılaştırdık. FEMg için ROC eğrisi altında kalan alanın büyüklüğü (istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen) eGFR'ye kıyasla 0.107 kadar daha yüksek bulundu. Ayrıca FEMg'in 3.67 (>3.67) kestirim noktasında eGFR'den (cutoff ≤89.83 ml/dk) daha yüksek tanısal duyarlılık ve özgüllüğe sahipti. Yine ROC analizinden elde edilen kestirim değerleri baz alınarak yapılan rölatif risk analizinde, albüminürisi olmayanlara kıyasla mikroalbüminürik olgularda FEMg yüksekliği riski (2.97), eGFR düşüklüğü riskinden (2.04) daha büyüktü. Yukarıdaki bu üç bulgu, FEMg'nin renal tübüler patolojinin belirlenmesinde güçlü prognostik değere sahip olduğunu göstermektedir. Ancak FEMg'ye göre eGFR'de daha düşük tanısal değerin bulunması büyük oranda kullandığımız MDRD formülasyonuna bağlı olabileceği unutulmamalıdır. Zira MDRD formülü sadece plazma Kr düzeyi, yaş ve cinsiyeti göz önüne alarak, tahmini bir GFR değeri vermektedir. Halbuki Cockcroft-Gault formülasyonu Kr düzeyi, yaş ve cinsiyet yanısıra vücut kütlesini (kg) de baz alarak hesaplanmaktadır. Maalesef hastalarımızın kilo konusunda doğru bilgiler vermemesi Cockcroft-Gault formülasyonunun da bu çalışmada kullanımını kısıtlamıştır. Noiri ve arkadaşlarının çeşitli böbrek patolojisi olan farklı gruplarda yürüttükleri bir çalışmada, eGFR'si > 30 ml/dk olan hastalarda eGFR ve FEMg arsında herhangi bir korelasyon saptanmazken, eGFR'si ≤ 30 olan hastalarda eGFR ile FEMg arasında önemli derecede bir korelasyon bulmuşlardır. Bu araştırmacıların tüm hasta popülasyonunda eGFR ve FEMg arasında buldukları korelasyon orta derecedeydi ($r=0.51$, $P<0.01$) (155). Biz ise bu korelasyonu daha düşük bulduk ($r= -0.3603$, $P<0.0001$). Bunun muhtemel sebebi, hasta popülasyonumuzda eGFR değeri ≤30 olan hastaların olmamasıydı. Buradan anlaşıldığı üzere, renal tübüler patoloji arttıkça eGFR ve FEMg arasındaki korelasyon daha güçlü bulunmaktadır. Bu yüzden eGFR'ye henüz yansımamış böbrek patolojisi olan kişilerde eGFR ve FEMg arasında ilişki saptanamaz.

Noiri ve arkadaşlarının aynı çalışmasında, NAG ile FEMg atılımı karşılaştırılmıştır. Yapılan analizlerde NAG ile FEMg arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Ayrıca FEMg'in daha hassas bir değerlendirmeye sahip olduğu bildirilmiştir (155). Gheissari ve arkadaşlarının, iskemik akut tübüler nekrozlu olan (6 ay ile 10 yaş arasında) 20 çocuk hasta ve 20 kişiden oluşan kontrol grupla yaptıkları bir çalışmada, FEMg, FENa ve eGFR değerleri karşılaştırılmıştır. Hasta ile kontrol grubu arasında FENa değerleri açısından fark bulunmazken, FEMg ve eGFR değerleri açısından anlamlı fark bulmaları (162), yukarıdaki bulgularımızı tamamıyla teyit etmektedir. Ayrıca çalışmamızda gruplar arasında FENa ve FEK, açısından fark saptanmaması yanısıra FENa ve FEK'nın eGFR ve İ-AlbA ile de korelasyon göstermemesi Gheissari ve arkadaşlarının bulgularıyla örtüşmektedir.

İdrar Na seviyeleri 10-20 mEq/L'den daha az ise prerenal AKI, 40 mEq/L'den daha büyük değerler intrinsik (renal) AKI ile ilişkili olarak görülmektedir (163-165). Bu nedenle FENa, AKI'de en yaygın kullanılan biyokimyasal indeksdir. Geleneksel olarak FENa, prerenal (FeNa <% 1) ve renal AKI (FENa >% 1) arasında ayrım için kullanılmaktadır (85,119,120). Ancak, bazen homojen olmayan renal parankim hasarının yansımasında ve tübüllerin koruyucu görevini yapan bazı bölgelerin hasarı sonucunda renal AKI hastalarında FeNa % 1'in altında bulunabilir (166,167). Fushimi ve arkadaşları, AKI için prerenal neden olduğu varsayılan kritik hastaların % 88'inde FENa'yı % 1'in altında buldular (168). Bir başka gözlemsel çalışmada renal AKI ile ilişkili kritik hastalarda FENa <% 1 buldukları için teşhiste bir karşıtlık çıkmıştır (169). Aynı zamanda ek çalışmalar, prerenal AKI ile renal AKI 'yi karşılaştırıldıklarında FENa'yı paradoksal olarak daha düşük bulmuşlardır (170). Bu bulguların ışığında renal tübüler hasarın başlangıç dönemlerinde FENa'nın tanısal değerinin olup olmadığının test edildiği çalışmamızda, gruplar arasında fark saptanmaması ve İ-AlbA ve eGFR ile korelasyon göstermemesi, FENa'nın büyük olasılıkla renal patolojinin tamamıyla oturduğu ileri aşamalardaki durumlarda faydalı olabileceğini ve renal tübüler hasarın MAU ile tespit edilebilen aşamasında ise etkin kullanımının olmadığını düşündürmüştür.

6. SONUÇLAR

Hasta grupları ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel fark yoktu (P>0.05). Normoalbüminürik ve mikroalbüminürik hasta gruplarının serum K düzeyleri normal gruba göre oldukça yüksek saptanmıştır (P<0.05). Yine mikroalbüminürik hastaların serum Mg düzeyleri normal grup hastalarına göre daha düşük saptanmıştır (P<0.05). Sağlıklı gruba kıyasla normoalbüminürik ve mikroalbüminürik grupların idrar Na ve Kr düzeyleri daha düşük saptandı (P<0.05). FEMg değerlerine göre gruplar karşılaştırıldığında, sağlıklı grubun değerleri normoalbüminürik ve mikroalbüminürik gruplarına kıyasla daha düşük saptandı (P<0.05). Aynı şekilde normoalbüminürik grubun FEMg değerleri mikroalbüminürik gruba kıyasla daha düşüktü (P<0.05). FENa FEK ve eGFR değerlerine göre gruplar arasında ise fark yoktu (P>0.05).

Cinsiyetlere göre ayrım yapıldığında, tamamen erkek hastalardan oluşan gruplarda, FEMg oranı mikroalbüminürik grupta sağlıklı ve normoalbüminürik gruba kıyasla oldukça yüksek olduğu saptandı (P<0.05). Ancak sağlıklı grup ile normoalbüminürik grup arasında saptanan fark istatistiksel olarak anlamsızdı (P>0.05). Tamamen kadın olgulardan oluşan gruplarda, mikroalbüminürik grubun FEMg oranı, sağlıklı gruba kıyasla oldukça yüksek saptandı (P<0.05). Ancak normoalbüminürik grup, hem sağlıklı hemde mikroalbüminürik grubla kıyaslandığında FEMg oranları arasında saptanan fark istatistiksel olarak olarak anlamsızdı (P >0.05). Erkek hasta gruplarından farklı olarak kadın hastaların eGFR değerleri sağlıklı gruba kıyasla mikroalbüminürik grupta daha düşük bulundu (P <0.05). Cinsiyetlere göre değerlendirme yapılırken örnek sayımızın düşük olduğu göz önüne alınmalıdır.

FEMg ve eGFR için yapılan ROC eğrilerinin karşılaştırılması analizinde, alanlar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamasına rağmen FEMg için hesaplanan eğri altında kalan alanın eGFR alanından (aradaki fark = 0.107) daha büyük olması ve FEMg'in eGFR'ye kıyasla daha yüksek tanısal sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunun saptanması, FEMg'in renal tübüler patolojinin değerlendirilmesinde tanısal gücünün daha yüksek olduğunu gösterdi.

ROC analizinden elde edilen kestirim değerleri baz alınarak yapılan rölatif risk analizinde, albüminürisi olmayanlara kıyasla mikroalbüminürik olgularda FEMg yüksekliği riski (2.97), eGFR düşüklüğü riskinden (2.04) daha yüksek saptanması, FEMg yüksekliğinin renal tübüler patoloji için belirgin prognostik risk göstergesi olarak kullanılabileceğinin kanıtıdır.

Sonuç olarak, mikroalbüminüri ile tespit edilebilen renal tübüler hasarda, FEMg bir belirteç olarak yeterli tanısal ve prognostik değere sahiptir. Ayrıca tip 2 diyabetli hastalarda albüminüri ile saptanamayan renal tübüler patolojinin başlangıç safhalarında bile kullanılabileceği saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (WHO/NCD/NCS/99.2). Geneva: World Health Organization; 1999.

2. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. Semin Nephrol 27: 195–207, 2007.

3. Reutens AT, Prentice L, Atkins R (2008) The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease, In: Ekoe J, editor. The Epidemiology of Diabetes Mellitus, 2nd Edition. Chichester: John Wiley & Sons Ltd. pp. 499-518.

4. Mogensen CE: Microlbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: Origins and development of ideas. Diabetologia 42: 263-285, 1999

5. Bahman P, Tabaei BP, Al-Kassab AS, et al: Does microalbuminuria predict nephropathy? Diabetes Care 24: 1560-1566, 2001

6. Mac Isaac RJ, Jerums G. Albuminuric and non-albuminuric pathways to renal impairment in diabetes. Miner. Endocrinol 30: 161-177, 2005

7. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M: The need for early predictors of diabetic nephropathy risk. Is albumin excretion rate sufficient? Diabetes 49: 1399-1408, 2000

8. Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure. Kidney Int Suppl. 2005;99:S82–6.

9. Gilbert RE, Cooper ME. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury? Kidney Int. 1999;56: 1627–37.

10. Finco DR. Kidney function. In: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML, eds. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 5th ed. San Diego, CA: Academic Press; 1995: 441-444

11. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2017

12. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 7th edition, 2015.

13. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demoghraphy of type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2003;19:3-7.

14. American Diabetes Assosiation (2014), Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Diabetes Care, 7: 81-82.

15. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2015;164:164–175

16. Araneta MR, Kanaya A, Hsu WC, et al. Optimum BMI cut points to screen Asian Americans for type 2 diabetes. Diabetes Care 2015; 38:814–820

17. Laing S.P., Swerdlow A.J., Carpenter L.M., Slater S.D., Burden A.C., Botha J.L., Morris A.D., Waugh N.R., Gatling W., Gale E.A.M., Patterson C.C., Qiao Z., Keen, H. (2003). Mortality From

Cerebrovascular Disease in a Cohort of 23 000 Patients With Insulin-Treated Diabetes, Stroke,34,418-421.

18. Aubert, R. (1995).Diabetes in America. National Instıtutes of Health National Instıtutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disases NIH Nublications.95-1468

19. Boul ´e NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. JAMA 2001;286:1218–1227

20. Office of Disease Prevention and Health Promotion, U.S. Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans [Internet]. Available from http://www.health.gov/paguidelines/guidelines/default.aspx. Erişim Tarihi:16.12.2017.

21. Jacobs S, Harmon BE, Boushey CJ, et al. Apriori-defined diet quality indexes and risk oftype 2 diabetes: the Multiethnic Cohort. Diabetologia2015;58:98–112

22. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow- up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003. 26: 3160-3167.

23. Jankowich M, Choudhary G, Taveira TH, Wu W-C. Age-, race-, and gender-specific prevalence of diabetes among smokers. Diabetes Res Clin Pract2011;93:e101–e105

24. Yılmaz A. (2015). Yeni İnsülin Kullanımına Başlanan Tip 2 DM Hastalarında, İnsülin Kullanımını Etkileyen Belirteçler. Uzmanlık Tezi Düzce Üniversitesi, Düzce

25. TURKDİAB Diyabet Tani Ve Tedavi Rehberi 2016 http://docplayer.biz.tr/27059831-Ulusal-diyabet-konsensus-grubu-diyabet-tani-ve-tedavi-rehberi.html. Erişim Tarihi:11.12.2017

26. Tioretto p, Steffan MW, Sutherland DER. Diabetic nephropaty of lesions 1998;339;69-73

27- Türkiye'de nefroloji, diyaliz, transplantasyon. Registry 2013, Ankara: Türk Nefroloji Derneği. 2014.

28. Günaydın Y. (2012). Elazığ Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine Başvuran Tip II Diabetli Hastaların Hba1c Düzeyleri ve İlişkili Faktörler. Yüksek Lisans Tezi. İnönü Üniversitesi, Malatya

29. Altınparmak MR, Apaydın S. Diabetik nefropati. İn: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;337-402

30. U.S. RenalDataSystem,USRDS2013 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in theUnited States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 2013.

31. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey - The CREDIT study. Nephrol Dial Transplant 2011; 26:1862-71.

32. Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, et al. Patient awareness of chronic kidney disease. Trends and Predictors. Arch Intern Med 2008; 168: 2268-75.

33. Toyoda M, Najafian B, Kim Y, Caramori ML, Mauer M. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration in human type 1 diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2007;56(8):2155–2160.

34. Brosius FC, Heilig CW. Glucose transporters in diabetic nephropathy. Pediatr Nephrol 20:445–451, 2005.

35. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from hemodynamics to molecular pathology. Eur J Clin Invest 34:785–796, 2004.

36. Osterby R, Gundersen HJG: Glomeruler size and atructure in diabetes mellitus: 1 early abnormalities. Diabetologia 1990; 33: 407-10.

37. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and managementof chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1–150

38. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003;139:137–147

39. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and complications (EDIC) study. JAMA. 2003;290(16):2159-67.

40. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Kidney Int. 2003; 63(1):225-32.

41. Ruggenenti P, Fassi A, Parvanova-Ilieva A, Bruno S, Petrov-Iliev I, Brusegan V, et al for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDİCT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004;351:1941-51.

42. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes (Position Statement). Diabetes Care 27(Suppl.1):S79-S83, 2004

43. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604-12.

44. Lee BW, Ihm SH, Choi MG, Yoo HJ. The comparison of cystatin C and creatinine as an accurate serum marker in the prediction of type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Res ClinPract*. 2007;78:428-434.

45. Jeon, Y. K. *et al*. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *J. Korean Med. Sci.* **26**, 258–263, doi:10.3346/jkms.2011.26.2.258 (2011).

46. Hong, C. Y., Chia, K. S. & Ling, S. L. Urinary protein excretion in Type 2 diabetes with complications. *J. Diabetes Complicat* **14**, 259–265, doi:10.1016/S1056-8727(00)00119-7 (2000).

47. T. Ichimura, J.V. Bonventre, V. Bailly, H.Wei, C.A. Hession, R.L. Cate, et al., Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury, J. Biol.Chem. 273 (1998) 4135–4142.

48. F.C. Grenier, S. Ali, H. Syed, R.Workman, F. Martens, M. Liao, et al., Evaluation of the ARCHITECT urine NGAL assay: assay performance, specimen handling requirements and biological variability, Clin. Biochem. 43 (2010) 615–620.

49. M.M. van Timmeren, M.C. van den Heuvel, V. Bailly, S.J.L. Bakker, H. van Goor, C.A.Stegeman, Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease, J. Pathol. 212

(2007) 209–217.

50. V.S. Vaidya, S.S.Waikar, M.A. Ferguson, F.B. Collings, K. Sunderland, C. Gioules, et al., Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans, Clin. Transl. Sci. 1 (2008) 200–208.

51. H. J. Bangstad, I. Seljeflot, T.J. Berg, K.F. Hanssen, Renal tubulointerstitial expansion is associated with endothelial dysfunction and inflammation in type 1 diabetes, Scand. J. Clin. Lab. Invest. 69 (2009) 138–144.

52. V.S. Vaidya, M.A. Ferguson, J.V. Bonventre, Biomarkers of acute kidney injury, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 48 (2008) 463–493.

53. Vinken P, Starckx S, Barale-Thomas E, Looszova A, Sonee M at al.Tissue Kim-1 and urinary clustering as early indicators of cisplatininduced acute kidney injury in rats. Toxicol Pathol. 2012;40:1049-62.

54. Van Timmeren MM, Van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJ, van Goor H at al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. J Pathol.2007;212:209-17.

55. J. B. Cowland, O. E. Sørensen, M. Sehested, N. Borregaard, Neutrophil gelatinaseassociated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 β, but not by TNF-α, J. Immunol. 171 (2003) 6630–6639.

56. Kerkeni M, Saidi A, Bouzidi H, et al. Pentosidine as a biomarker for microvascular complications in type 2 diabetic patients. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10:239-245.

57. Slatter DA, Bolton CH, Bailey AJ. The importance of lipidderived malondialdehyde in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000;43:550-557.

58. Horie K, Miyata T, Maeda K, et al. Immunohistochemical colocalization of glycoxidation products and lipid peroxidation products in diabetic renal glomerular lesions. Implication for glycoxidative stress in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Clin Invest*. 1997;100:2995-3004.

59. Xu GW, Yao QH, Weng QF, Su BL, Zhang X, Xiong JH. Study of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage in diabetic nephropathy patients. *J Pharm Biomed Anal*. 2004;36:101-104.

60. Kanauchi M, Nishioka H, Hashimoto T. Oxidative DNA damage and tubulointerstitial injury in diabetic nephropathy. *Nephron*. 2002;91:327-329.

61. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K at al.Renal L-type fatty acid--binding protein in acute ischemic injury. J Am Soc Nephrol. 2007;18:2894-902.

62. Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. Clinica Chimica Acta 2015; 445:85–90

63. Negishi K, Noiri E, Doi K, Maeda-Mamiya R, Sugaya T at al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. Am J Pathol. 2009; 174:1154-9.

64. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I at al.Liver fatty acidbinding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. Kidney Int. 2008; 73:465-72.

65. Katagiri D, Doi K, Honda K, Negishi K, Fujita T at al.Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2012; 93:577-83.

66. Furuhato N., Shiba K., and Naro N.: N acetyl β- D- glucosaminidase, Nippon Rinsho; 53(5): 1267-76, 1995.

67. Donate-Correa J, Martin-Nunez E, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernandez C, Navarro-Gonzalez JF. Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*. 2015;2015:948417.

68. Koike N, Takamura T, Kaneko S. Induction of reactive oxygen species from isolated rat glomeruli by protein kinase C activation and TNF-alpha stimulation, and effects of a phosphodiesterase inhibitor. *Life Sci*. 2007;80:1721-1728.

69. Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci*. 2000;67:291-300.

70. Wu CC, Chen JS, Lu KC, et al. Aberrant cytokines/chemokines production correlate with proteinuria inpatients with overt diabetic nephropathy. *Clin Chim Acta*. 2010;411:700-704.

71. Niewczas MA, Ficociello LH, Johnson AC, et al. Serum concentrations of markers of TNFα and Fas-mediated pathways and renal function in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:62-70.

72. Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LH, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:516-524.

73. Park IS, Kiyomoto H, Barnes JL, Woodruff K, Abbout HE. Glomerular monocyte infiltration in early streptozotocin-induced diabetes is associated with increased expression of transforming growth factor and cellular fibronectin. J Am Soc Nephrol 1994; 5:971.

74. Chiarelli F, Cipollone F, Mohn A, Marini M, Iezzi A, et al. Circulating monocyte chemoattractant protein-1 and early development of nephropathy in type 1 diabetes. Diabetes Care 2002; 25(10):1829-34.

75. Wada T, Furuichi K, Sakai N, Iwata Y, Yoshimoto K, et al. Upregulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. Kidney Int 2000; 58(4):1492-9.

76. Kazumi, T. *et al*. Increased urinary transferrin excretion predicts microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **22**, 1176–1180, doi:10.2337/diacare.22.7.1176 (1999).

77. Cheung, C. K., Cockram, C. S., Yeung, V. T. & Swaminathan, R. Urinary excretion of transferrin by non-insulin-dependent diabetics: a marker for early complications? *Clin. Chem.* **35**, 1672–1674 (1989).

78. Smith SR, Svetkey LP, Dennis VW. Racial differences in the inci- dence and progression of renal diseases. *Kidney Int*. 1991;40(5):815–822.

79. Agodoa L, Hypertansive kidney Disease in African Americans, Nephrologiy (2001)6:25-31

80. Cooper ME, Johnston CI. Optimizing treatment of hypertension in patients with diabetes. JAMA 2000;283:3177-9.

81. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R: Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998, 158:998-1004.

82. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, Klein RL: Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort:associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003, 64:817-828.

83. Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Zelmanovitz T (2005), Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment, Diabetes Care, 28: 176-188.

84. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A (2004), Diyabetik nefropati, Hacettepe Tıp Dergisi, 35: 12-17.

85. Espinel CH. The FENa test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure. *JAMA*. 1976;236(6):579–581.

86. Naqvi HN, Zafar MN, Hussain A, Naqvi SA, Rizvi AH. Cyclosporine induced nephrotoxicity in renal transplant recipients: Clinical significance of fractional excretion of sodium, potassium and magnesium. *J Pak Med Assoc*. 2005;55(4): 161–165.

87. Blanchard A, Poussou R, Houillier P. Exploration of renal tubular functions. *Nephrol Ther*. 2009;5(1):68–83.

88. Crow SJ, Rosenberg ME, Mitchell JE, Thuras P. Urine electrolytes as markers of bulimia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2001;30(3):279–287.

89. Knox FG, Lechene C. Distal site of action of parathyroid hormone on phosphate reabsorption. *Am J Physiol*. 1975;229(6):1556–1560.

90. Braden GL, Germain MJ, Fitzgibbons JP. Impaired potassium and magnesium homeostasis in acute tubulo-interstitial nephritis. Nephron. 1985; 41:273–8.

91. Nelson Textbook of Pediatrics. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. 17th ed. Philadelphia: Behrman; 2004.

92. Wacker WEC, Parisi AF (1968) Magnesium metabolism. N Engl J Med 278:658–663

93. Elin RJ. Magnesium: The fifthbut forgotten electrolyte. Am. Clin Pathol. 1994; 102:616-622

94. Polancic JE. Magnesium: metabolism, clinical importance, and analysis. Clin Lab. Sci. 1991; 4(2):105-109

95. Maria Laura De Feo. Magnesium disorders:clinical experience and review of the literature. Clinical cases in mineral and bone metabolism. 2009; 6(3): 220–222

96. Quamme GA, Dirks JH (1986) The physiology of renal magnesium handling. Renal Physiol 9:257–269

97. Whang R. Clinical disorders of magnesium metabolism. Comp Ther 1997;23:168-173

98. Sutton RAL, Domrongkitchaiborn S (1993) Abnormal renal magnesium handling. Miner Electrolyte Metab 19:232–240

99. Wong NLM, Dirks JH, Quamme GA (1983) Tubular reabsorptive capacity for magnesium in the dog kidney. Am J Physiol 244:F78–F83

100. Coburn JW, Popovtzer MM, Massry SG, Kleeman CR (1969) The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. Arch Intern Med 124:302–311

101. Shoback D., Sellmeyer D and Bikle D.D Metabolic Bone Disease. in Gardner DG & Shoback D, editors, Greenspan's Basic &Clinical Endocrinology. 8th Edition The McGraw-Hill Companies.2007; 281–345

102. Townsend DM, Deng M, Zhang L, Lapus MG, Hanigan MH. Metabolism of Cisplatin to a nephro-toxin in proximal tubule cells. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1–10

103. Agus ZS. Causes and treatment of hypermagnesemia. Section ed: Goldfarb S. UpToDate 2011. www.uptodate.com

104. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and mineral metabolism in health and disease. In Harrison's Endocrinology. Eds: Jameson JL. Chapter 25, 2nd ed. McGraw Hill. New York, 2010:388-405.

105. Deekajorndech T. A biomarker for detecting early tubulointerstitial disease and ischemia in glomerulonephropathy. Ren Fail. 2007;29:1013–7.

106. Kim YK, Song HC, Kim WY, Yoon HE, Choi YJ, Ki CS, Park CW, Yang CW, Kim J, Kim YS, Choi EJ, Bang BK. Acquired Gitelman syndrome in a patient with primary Sjogren syndrome. Am J Kidney Dis. 2008;52:1163–7.

107. Futrakul P, Yenrudi S, Futrakul N, Sensirivatana R, Kingwatanakul P, Jungthirapanich J, et al. Tubularfunction and tubulointerstitial disease. Am J Kidney Dis 1999; 33: 886-91.

108. Tietz, N.W., Ed.: Clinical Guide to Laboratory Tests. 3rd ed. Philadelphia, W.B. saunders, 1995.

109. Jordan, C.D., Flood, J.G., Laposata, M., et al.: Case records of Massachusetts General Hospital: Normal reference Laboratory values. N. Engl. J. Med., 327: 718-724, 1992.

110. Caprilli , R., Sopranzi, N., Colaneri, O., et al.: Salt-losing diarrhea in idiopathic proctocolitis. Scand. J. Gastroenterol., 13: 331-335, 1978.

111. Rose BD, Post TW: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, (5th ed). New York: McGraw-Hill, 2001;607-608

112. Lin M, Liu SJ, Lim IT. Disorders of water imbalance. *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23 (3): 749-70.

113. Reddy P, Mooradian AD: Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients. Int J Clin Pract 2009; 63: 10, 1494-1508

114. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW: Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. Ann Intern Med 1985; 102: 164-168

115. Genanri FJ. Hypo-hypernatraemia: disorders of water balance. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, eds. Oxford textbook of clinical nephrology. 2nd ed. Vol 1. Oxford, England: Oxford University Press, 1998; 175-200.

116. Lien YH, Shapiro UI, Chan L: Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implication for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. J Clin Invest 1991; 88: 303-309

117. Fraser CL, Arieff AI: Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. Am J Med 1997;102: 67-77

118. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342 (21): 1581-9.

119. Belcher JM, Parikh CR. Is it time to evolve past the prerenal azotemia versus acute tubular necrosis classification? Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6:2332–2334.

120. Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, et al. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. Ann Intern Med 1978; 89:47–50.

121. Elliott C, Newman N, Madan A. Gentamicin effects on urinary electrolyte excretion in healthy subjects. *Clin PharmacolTher*. 2000;67(1):16–21.

122. Musch W, Hedeshi A, Decaux G. Low sodium excretion in SIADH patients with low diuresis. *Nephron Physiol*. 2004;96(1):P11–P18.

123. Bochud M, Staessen JA, Maillard M, et al. Ethnic differences in proximal and distal tubular sodium reabsorption are heritable in black and white populations. *J Hypertens*. 2009;27(3): 606–612.

124. Cheung CM, Ponnusamy A, Anderton JG. Management of acute renal failure in the elderly patient: A clinician's guide. *Drugs Aging*. 2008;25(6):455–476.

125. Nanji AJ. Increased fractional excretion of sodium in prerenal azotemia: Need for careful interpretation. *Clin Chem*.1981;27(7):1314–1315.

126. Inselmann G, Balaschke M, Heidemann HT. Enzymuria following amphotericin B application in the rat. *Mycoses*. 2003;46(5–6):169–173.

127. Fernandez, P., Cox, M.: Basic concepts of renal physiology. Int. Anesthesiol. Clin., 22:1-34, 1984.

128. Graber, M., Subramani, K., Corish, D., Schwab, A.: Thrombocytosis elevates serum potassium. Am. J. Kidney Dis., 12:116-120,1988.

129. Watson, M.A., Scott, M.G.: Clinical utility of biochemical analysis of cerebrospinal fluid. Clin. Chem., 41:343-360, 1995.

130. Gennari FJ. Disorders of potassium homeostasis: hypokalemia and hyperkalemia. Crit Care Clin. 2002;18:273-288.

131. Gennari FJ. Hypokalemia. N Engl J Med. 1998;339:451-458.

132. Rose BD, ed. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. 5th ed. New York, NY' McGraw-Hill; 2001:163-228, 241-257, 32-402, 696-793, 836-930.

133. Tannen R. Potassium disorders. In: Kokko J, Tannen R, eds. Fluids and Electrolytes. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996: 167.

134. Kamel KS, Ethier JH, Richardson RMA, Bear RA, Halperin ML. Urine electrolytes and osmolality: when and how to use them. Am J Nephrol 1990; 10: 89-102.

135. Postlethwaite RJ. The approach to a child with metabolic acidosis or alkalosis. In Webb NJ, Postlethwaite RJ, eds. *Clinical Pediatric Nephrology.* 3rd edn. New York; Oxford Press, 2003: 61-72.

136. Idasiak-Piechocka, Krzymański M (1996). The role of tubulo interstitial changes in progression of kidney failure in patient with chronic glomerulonephritis. Przegl Lek 53(5): 443-453.

137. C.J. Magri, S. Fava, The role of tubular injury in diabetic nephropathy, Eur. J. Intern. Med. 20 (2009) 551–555.

138. R.N. Moresco, M.B. Sangoi, J.A.M. De Carvalho, E. Tatsch, G.V. Bochi, Diabetic nephropathy: traditional to proteomic markers, Clin. Chim. Acta 421 (2013) 17–30.

139. Finberg L, Kravath RE, Hellerstein S. Water and Electrolytes in Pediatrics, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 70.

140. Murff, H.J., Villegas, R. (2013). Dietary Calcium and Magnesium and the Risk ofType 2 Diabetes. R. R. Watson ve V. R. Preedy (Ed.). Bioactive Food as DietaryInterventions for Diabetes (s. 173-182). USA: Elsevier.

141. Seyoum, B., Siraj, E. S., Saenz, C. ve Abdulkadir, J. (2008)Hypomagnesemiain Ethiopians with Diabetes Mellitus. Ethnicity & Disease, 18, 147-151.

142. Pham, P. C. T., Pham, P. M. T., Pham, S. V., Miller, J. M. ve Pham, P.T.T.(2007) Hypomagnesemia in Patients with Type 2 Diabetes. Clin J Am Soc Nephrol,2,366-373.

143. Shaikh, M.K., Devrajani, B.R., Soomro, A.A., Shah, S.Z.A.,Devrajani, T. ve Das,T. (2011). Hypomagnesemia in Patients with Diabetes mellitus. World AppliedSciences Journal, 12 (10), 1803-1806.

144. Agrawal, P., Arora, S., Singh, B., Manamalli, A. ve Dolia, P.B.(2011).Association of macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus with serummagnesium levels. Diabetes Metab Syndr, 5 (1), 41-44.

145. Sales, C.H., Pedrosa, L.F., Lima, J.G., Lemos, T.M. ve Colli, C. (2011). Influenceof magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patientswith type 2 diabetes. Clin Nutr, 30 (3), 359-364.

146. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2. Baskı, Güneş Kitabevi 2003.

147. Mason RM, Wahab NA. Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 14: 1358–1373, 2003.

148. Guyton A C., Hall J E., Textbook of Medical Physiyology 10. Baskı. Çev. Ed. Cavusoğlu H., Yegen BC., Aydın Z., Alican İ., YUCE yayımları a.ş. & Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 313-343

149. Zarinetchi F, Berl T. Evaluation and management of severe hyponatremia. *Adv Intern Med* 1996; 41: 251.

150. Leehey DJ, Singh AK, Alavi N, Singh R. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy. Kidney Int 2000;58:93-8.

151. Coll E, Botey A, Luisa Alvarez Ponch E, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomeruler filtration rate and as a marker for early renal impairment. American Journal of Kidney Diseases. 2000; 36:29-34

152. Futrakul N, Futrakul P. Microvascular disease and renal disease progression. J Med Assoc Thai 2004; 87: 854-9.

153. Serdar MA, Kurt I, Ozcelik F, Urhan M, Ilgan S, Yenicesu M, Kenar L, Kutluay T. "A practical approach to glomerular filtration rate measurements: Creatinine clearance estimation using cimetidine," Annals of Clinical and Laboratory Science 2001;31(3):265-73.

154. Glaudemans B, Knoers NV, Hoenderop JG, Bindels RJ. Newmolecular players facilitating Mg(2+) reabsorption in the distal convoluted tubule. Kidney Int. 2010;77:17–22.

155. Noiri C, Shimizu T, Takayanagi K, Tayama Y, Iwashita T, Okazaki S, et. al., Clinical significance of fractional magnesium excretion (FEMg) as a predictor of interstitial nephropathy and its correlation with conventional parameters. Japanese Society of Nephrology 2015. Clin Exp Nephrol DOI 10.1007/s10157-015-1099-x

156. Dirican A. Evaluation of the diagnostic test's performance and their comparisons. Cerrahpaşa J Med 2001; 32: 25-30

157. http://darwin.unmc.edu/dxtests/ROC3.htm. Erişim Tarihi: 02.02.2018

158. Kanık E.A., Erden S., Tanı Testlerinin değerlendirilmesinde ROC (Receive Operating Characteristics) Eğrisinin Kullanımı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003;3:260-264

159. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. Hypertension. 2001 Apr;37(4):1053-9.

160. Goligorsky MS, Chen J, Brodsky S. Workshop: endothelial cell dysfunction leading to diabetic nephropathy: focus on nitric oxide. Hypertension 2001;37(2 Part 2):744-8.

161. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS: Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. J Am Soc Nephrol 7:930-937, 1996

162. Gheissari A., Andalib A., Labibzadeh N., Modarresi M., Azhir A., Merrikhi A., Fractional Excretion of Magnesium (FEMg), a Marker for Tubular Dysfunction in Children with Clinically Recovered Ischemic Acute Tubular Necrosis. Saudi J Kidney Dis Transpl 2011;22(3):476-481

163. Bock HA: Pathophysiology of acute renal failure in septic shock: From prerenal to renal failure. Kidney IntSuppl 64:S15-S18, 1998

164. Esson ML, Schrier RW: Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. Ann Intern Med 137:744-752, 2002

165. Singri N, Ahya SN, Levin ML: Acute renal failure. JAMA 289:747-751, 2003

166. Jones LW, Weil MH. Water, creatinine and sodium excretion following circulatory shcok wtih renal failure. Am J Med 1971; 51:314–318.

167. Vaz AJ. Low fractional excretion of urine sodium in acute renal failure due to sepsis. Arch Intern Med 1983; 143:738–739.

168. Fushimi K, Shichiri M, Marumo F. Decreased fractional excretion of urate as an indicator of prerenal azotemia. Am J Nephrol 1990; 10: 489–494.

169. Brosius F C, Lau K. Low fractional excretion of sodium in acute renal failure: role of timing of thetestandischemia.AmJNephrol1986;6:450–457.

170. Hall IE, Coca SG, Perazella MA, et al. Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6: 2740–2749.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Şerif Kaçtaş

Doğum yeri ve tarihi: VAN-1983

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Askerlik yaptı

İletişim adresi ve telefonu: serifkactas@gmail.com – 0507 192 14 42

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2002-2007 Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü/Van, 1998-2001 Atatürk Lisesi/Van, 1995-1998 Gölkaşı Orta Okulu/Van, 1990-1995 Dilkaya İlkokulu/Van

III- Ünvanları

2007-2014/ Kimyager, 2014-Halen/Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi:

4 yıl

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

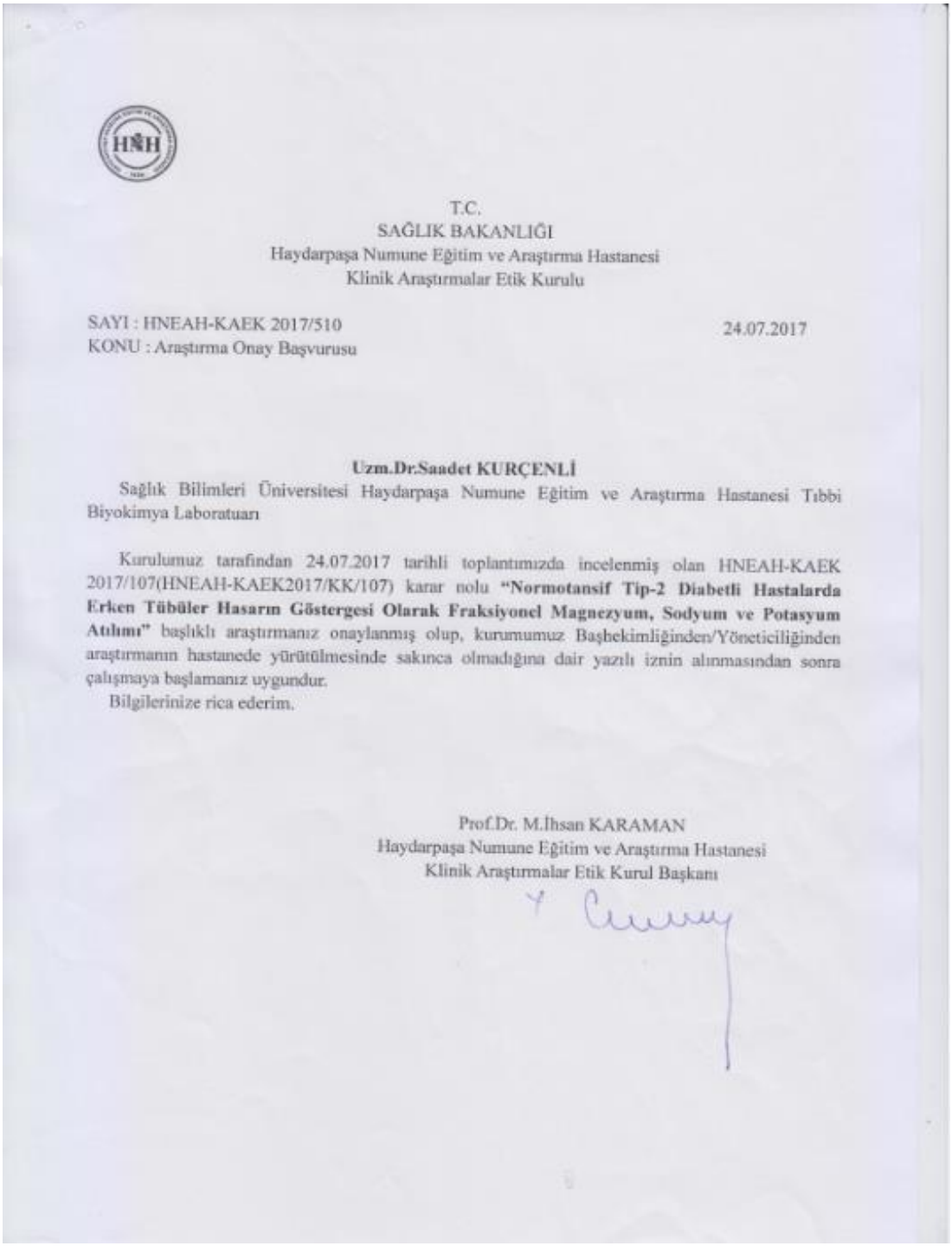
Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri: Klinik Biyokimyacılar Uzmanları Derneği

9. EKLER

EK-1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

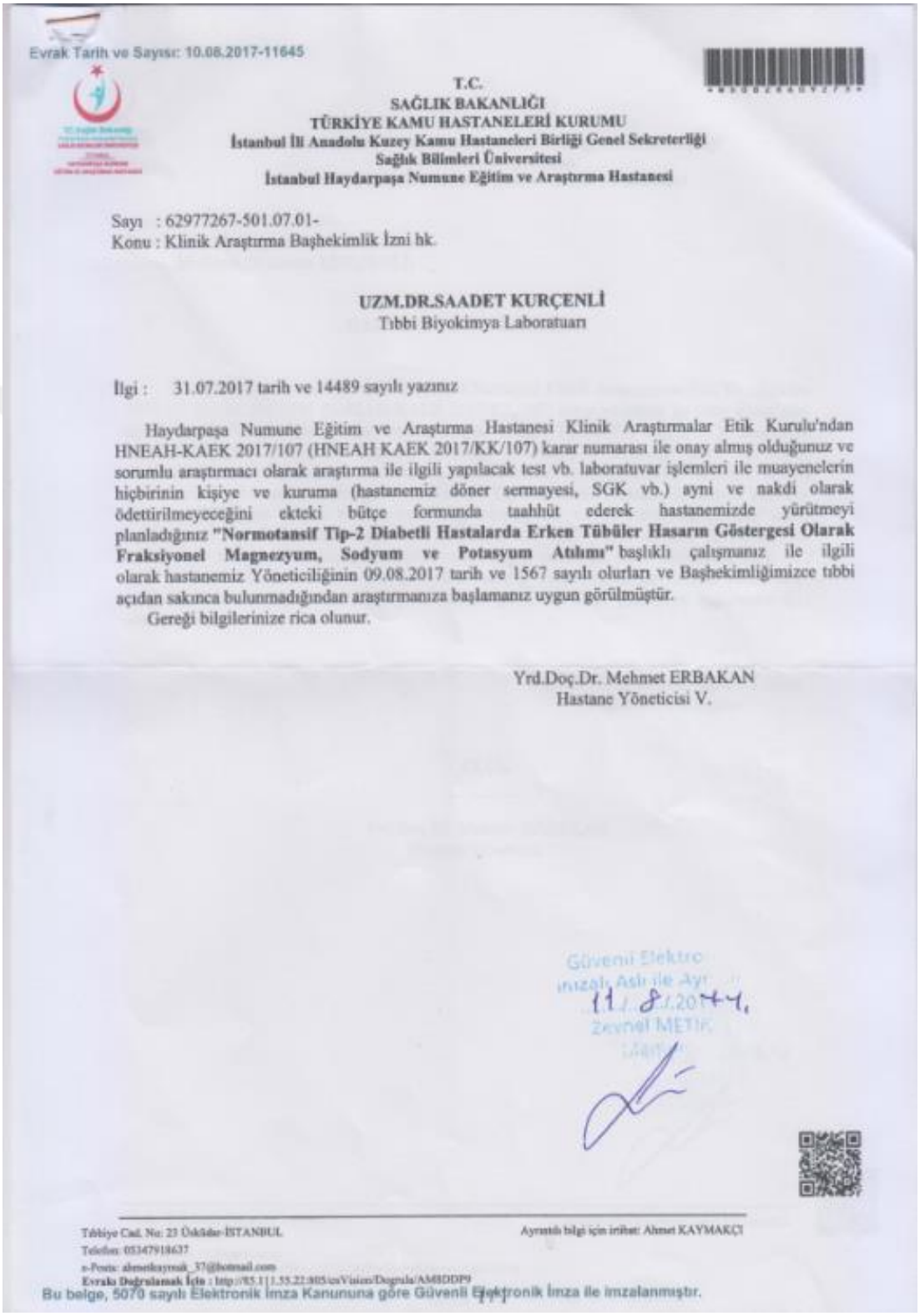
SAYI : HNEAH-KAEK 2017/510 24.07.2017
KONU : Araştırma Onay Başvurusu

Uzm.Dr.Saadet KURÇENLİ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuarı

Kurulumuz tarafından 24.07.2017 tarihli toplantımızda incelenmiş olan HNEAH-KAEK 2017/107(HNEAH-KAEK2017/KK/107) karar nolu **"Normotansif Tip-2 Diabetli Hastalarda Erken Tübüler Hasarın Göstergesi Olarak Fraksiyonel Magnezyum, Sodyum ve Potasyum Atılımı"** başlıklı araştırmanız onaylanmış olup, kurumumuz Başhekimliğinden/Yöneticiliğinden araştırmanın hastanede yürütülmesinde sakınca olmadığına dair yazılı iznin alınmasından sonra çalışmaya başlamanız uygundur.
Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. M.İhsan KARAMAN
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

EK 2. Hastane Yönetimi Çalışma İzin Belgesi



Evrak Tarih ve Sayısı: 10.08.2017-11645

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 62977267-501.07.01-
Konu : Klinik Araştırma Başhekimlik İzni hk.

UZM.DR.SAADET KURÇENLİ
Tıbbi Biyokimya Laboratuarı

İlgi : 31.07.2017 tarih ve 14489 sayılı yazınız

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan HNEAH-KAEK 2017/107 (HNEAH KAEK 2017/KK/107) karar numarası ile onay almış olduğunuz ve sorumlu araştırmacı olarak araştırma ile ilgili yapılacak test vb. laboratuvar işlemleri ile muayenelerin hiçbirinin kişiye ve kuruma (hastanemiz döner sermayesi, SGK vb.) ayni ve nakdi olarak ödettirilmeyeceğini ekteki bütçe formunda taahhüt ederek hastanemizde yürütmeyi planladığınız **"Normotansif Tip-2 Diabetli Hastalarda Erken Tübüler Hasarın Göstergesi Olarak Fraksiyonel Magnezyum, Sodyum ve Potasyum Atılımı"** başlıklı çalışmanız ile ilgili olarak hastanemiz Yöneticiliğinin 09.08.2017 tarih ve 1567 sayılı olurları ve Başhekimliğimizce tıbbi açıdan sakınca bulunmadığından araştırmanıza başlamanız uygun görülmüştür.

Gereği bilgilerinize rica olunur.

Yrd.Doç.Dr. Mehmet ERBAKAN
Hastane Yöneticisi V.

Güvenli Elektro
imzalı, Aslı ile Ayn
11/8/2017
Zeynel METİN

Tıbbiye Cad. No: 23 Üsküdar-İSTANBUL
Telefon: 05347918637
e-Posta: abenekaymak_37@hotmail.com
Evrakı Doğrulamak İçin : http://85.111.55.22:805/es/Vision/Dogrula/AM8DDP9

Ayrıntılı bilgi için irtibat: Ahmet KAYMAKÇI

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.

EK 3. Gönüllü Onam Formu

POLİKLİNİĞE BAŞVURAN NORMOTANSİF TİP-2 DİYABETLİ HASTALARDA VE SAĞLIKLI KİŞİLERDE ERKEN RENAL TÜBÜLER HASARIN GÖSTERGESİ OLARAK FRAKSİYONEL MAGNEZYUM, SODYUM VE POTASYUM ATILIMININ DEĞERİ KONULU ÇALIŞMA

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız.

Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce

Çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve

Kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir

Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz.

Sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Magnezyum, Sodyum ve Potasyum elektrolitler olarak da bilinir. Vücut sıvılarında yer alan bu elektrolitler; kalp, sinir ve kas fonksiyonlarının düzenli çalışmasını sağlar. Bazıları, vücudun kemik ve diş gibi sert dokularının yapı taşıdır. O yüzden oranlarındaki ani değişiklikler, hayati risk taşır. Sağlıklı kalabilmek için özellikle sıcak havalarda terle veya hiç istemediğimiz halde yapılan yanlış diyetlerle kaybedilen elektrolitlerin yerine konması çok önemli. Vücuttaki aşırı veya yetersiz elektrolit seviyesi, çok tehlikeli ve bazı durumlarda ölümcül dahi olabilir. Dengeli beslenme programı, vücudun ihtiyacı olan elektrolitleri sağlar. Elektrolitlerin birinci işlevleri, hücrelerdeki sıvı seviyesini dengede tutmak, bu dengeyi sağlamak, sinir, kas fonksiyonları ve kan pH'ı için önemli. Böbrekler, elektrolit seviyelerinin dengesinde önemli rol oynar. Elekrolitlerin idrarla atılımı böbreklerin işlevini de bize göstermektredir. Böbreklerin işlevlerini değerlendirirken aynı anda kan ve idrar elektrolit düzeylerine bakılarak fonksiyonları değerlendirilebilir.

Magnezyum: Mg'nin yaklaşık % 53'ü kemikte, % 46'sı kas, diğer organlar ve yumuşak dokuda ve kalanı yumuşak dokularla vücut sıvılarında bulunur. Kas ve sinir sisteminde de etkindir. Düzenli kalp ritmi, immün sistem ve güçlü kemikler için

önemli. Aynı zamanda kan şekeri seviyesini düzenler, normal kan basıncını sağlar ve enerji metabolizmasında rol alır.

Sodyum: Hücre dışında bulunan en önemli pozitif yüklü iyondur. Vücut sıvılarının osmotik basıncı ve asit-baz dengesi için gerekli. Normal diyetlerde günlük alınan sodyum miktarı, 3-7 gr. arasında değişir.

Potasyum: Kalp, böbrek, kas, sinir ve sindirim sisteminin düzenli çalışması için gerekli. Potasyumdaki ani değişim, kasılma, kramp hatta ani kalp durmalarına sebep olabilir. Anormal hücre bölünmesi sonucu oluşan kanserin önlenmesinde de etkili.

Bu çalışmada Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine başvuran hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde kan ve idrar magnezyum, sodyum, potasyum, kreatinin ve mikroalbumin düzeyleri ve sağlıklı kişilerde ek olarak açlık kan şekeri ve HbA1C değerlerine bakılacaktır. Çalışmadaki amaç Normotansif Tip-2 Diyabetli hastaların sağlıklı kişilerle kan ve idrar elektrolit atılımları karşılaştırılarak erken böbrek hasarını tespit etmek.

KATILMA KOŞULLARI NELERDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için (25) yaş üstü, (70) yaş altı Diyabetli hasta ya da sağlıklı olmanız ve okur-yazar olmanız gerekmektedir.

NELER UYGULANACAK VE NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAK?

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine herhangi bir şikayetle başvuran ve yukarıda açıklanan katılma koşullarını sağlayan hastalardan 1 (bir) tüp kan ve idrar örneği, sağlıklı kişilerden 2 (iki) tüp kan ve idrar örneği alınacaktır.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak hasta sayısı tahmini olarak (120) kişidir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışmada sizin için beklenen yarar; Normal tansiyona sahip Tip-2 Diyabetli hastaların erken evrede böbrek hasarını tespit edebilmek için sağlıklı kişilerle kan ve idrar numunelerini kıyaslayarak idrarla fraksiyonel elektrolit atılımlarını hesaplamak.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Bu çalışmada herhangi bir risk bulunmamaktadır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Çalışma süresi boyunca sorumlu araştırıcıyı bilgilendirmek,araştırma hakkında ek bilgiler almak,çalışma ile ilgili ya da diğer rahatsızlıklarınız için As. Dr. Şerif KAÇTAŞ'a (0507 192 14 42) ulaşabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDA GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Araştırma kapsamında yapılacak kan alma ve analiz işlemi için size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa herhangi bir masraf çıkartılmayacaktır. Rutin poliklinik kontrolü için gerekli tetkikler güvencesi olduğunuz kurum tarafından karşılanacaktır.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışma Haydarpaşa Numune Hastanesinde yapılacaktır ve tüm masraflar AVEA Sağlık A.Ş tarafından karşılanacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAYI KABUL ETMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda sizinle ilgili veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır, yazılı BGOF'un imzalanması ile söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız. Bilgiler kamuoyuna açıklanmayacak; araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacak, araştırma konusuyla ilgili sizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 5 (Beş) sayfalık metni okudum ve aşağıda adı belirtilen hekimden

sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum,yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Bu koşullar altında bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN İMZASI

ADI SOYADI:
ADRESİ:
TELEFON:
TARİH:

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACI İMZA

ADI SOYADI:
TARİH:

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK İMZA

ADI SOYADI:
GÖREVİ:
TARİH: