

# DIYABETİK NEFROPATİ'DE ERİTROPOİETİN

## ERITROPOİETİN IN DIABETIC NEPHROPATHY

Didem DERELİ  
Harun YENİCE  
Murat AKYURT  
Kamil GÜRSOY  
Ziya GÜNAL

### SUMMARY

**AIM:** In this study we investigated if erithropoietin levels which produced by renal peritubuler cells was a prognostic marker for early diagnosis of diabetic nephropathy.

**MATERIAL AND METHODS:** In this study 160 Type II diabetic patients and 40 healthy volunteers were investigated. Five groups were made according to their renal functions. (Normal renal function, microalbuminüric macroalbuminüric with normal creatinin clearence, macroalbuminüric with low creatinin clearence and control group). Blood EPO, EPOXHb, renal functions and their clinical prognosis were investigated in all groups.

**RESULTS:** We determined that blood EPO and EOXHb levels begin to reduce before microalbuminuric phase end low EPO and EPOXHb values are related to rapid progression.

**CONCLUSION:** These findings showthat serum EPO measurements are valuable as as a criteria for early diagnosis of diabetic nephropathy.

(Key Words: Albuminuria, Cytokines.)

### ÖZET

**AMAÇ:** Biz bu çalışmada, böbrek peritubuler hücreleri tarafından üretilen eritropoietin'in kan düzeyinin diyabetik nefropatinin erken tanı ve takibinde yeri olup olamayacağını araştırdık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya 160 Tip II diyabetik hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 200 olgu alındı. Bu olgular böbrek fonksiyonlarına göre 5 ayrı grupta sınıflandırıldı (Normal, mikroalbuminorik, makroalbuminürük kreatinin klirensi normal makroalbuminürük kreatinin klirensi düşük ve kontrol). Bu gruplar kan EPO , EPOXHb, böbrek fonksiyonları ve kilinik gidişleri açısından incelendi.

III. İç Hastalıkları Kliniği (Uz.Dr.z Günal, Kli.Şefi, Uz.Dr.K Gürsoy Kli.Şef Yrd., Uz.Dr.H Yenice, Uz.Dr.M Akyurt, Uz.Dr.D Dereli)

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 35120 -İZMİR

Yazışma :Uz.Dr.D Dereli

**BULGULAR:** Kan EPO ve EPOXHb değerlerinin, mikroalbuminüri evresinden de önce düşme eğiliminde olduğunu ve hızlı klinik gidiş ile düşük EPO ve EPOXHb değerlerinin birlikteliğini saptadık.

**SONUÇ:** Bu sonuçlar diyabetik nefropatili hastaların tanı ve izleminde yeni bir ölçüt için umut vericidir.

(Anahtar Sözcükler: Albuminüri, Sitokinler)

Mikroalbuminüri, idrarda normalde bulunması gerekenden daha fazla ama rutin kullanılan idrar analizleri ile tespit edilebilenden daha az oranda protein bulunmasıdır (1). Bu düzey genelde 30/300mg/gün olarak ifade edilir (2). Mikroalbuminüri, diyabetik hastalarda, nefropatinin erken tanısında ve aterosklerotik kalp hastalığı açısından risk altında bulunan hastaların biletlenmesinde iyi bir ipucu niteliği taşır(1). Mikroalbuminüri saptanan hastalarda, maroalbuminürik duruma ilerleme süresi kişiden kişiye farklılık gösterir ve önceden tahmini oldukça zordur (3-4).

Diyabetik hastalarda, nefropati ortaya çıktıktan sonra amaç son dönem böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatmaktır. Erken nefropati aşamasında diyabetik glomerulopati ilerlemiş olarak saptansa bile, tubulointerstisyel lezyonlar ve interstisyel fibrozis, değişen oranlarda bulunabilir. Nefropatinin ilerleme hızı, glomeruler sklerozun ciddiyetinden çok, interstisyel lezyonların derecesi ile ilişkili bulunmuştur (2). Ama diyabetik nefropati veya diğer ilerleyici böbrek hastalıklarında, interstisyel fibrozisin şiddetini belirlemeye yarayan güvenilir bir klinik parametre yoktur.

Eritropoietin (EPO), hemopoetik kök hücrelerden eritrositlerin oluşumunu ve olgunlaşmasını kontrol eden glukoprotein yapısında bir hormondur. EPO, karaciğerde ve böbrekte sentezlenir. EPO mRNA için insitu hibridizasyon teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, böbreklerde EPO sentezinin dar bir interstisyel alanda yerleşen peritubular hücrelerde gerçekleştiği ortaya çıkmıştır (5). Son

yapılan çalışmalarda bu hücrelerin, fibroblast benzeri Tip-I inerstisyel hücreler olduğu anlaşılmıştır. interstisyel fibrozis ilerleyip, tubulointerstisyel hasar belirginleştikçe, EPO üreten hücreler azalır. Bu da kan EPO düzeyinde azalmalara neden olur.

Bu çalışmanın amacı, kan EPO düzeyleri ile diyabetik nefropati evreleri arasındaki ilişkiyi araştırmak ve bu düzeylerin nefropati ilerlemesi açısından belirleyici değerini incelemektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada vakalar, Kasım 1997 - Nisan 1998 tarihleri arasında İzmir Tepecik SSK Eğitim Hastanesi Dahiliye klinik ve polikliniklerine başvuran tip II diyabetes melitus hastaları arasından seçilmiştir. İncelemeye alınan 486 hasta arasından aşağıdaki kriterlere uyanlardan 160'ı çalışmaya alınmıştır.

1. Diyabet sürelerin 5 ile 15 yıl arasında değişen, Tip II diyabetik hastalar çalışmaya dahil edildi.

2. Hipertansiyon öyküsü olup halen antihipertansif tedavi alanlar çalışmaya alınmadı.

3. Karaciğer hastalığı, diyabetik nefropatiden farklı etyoloji düşündüren böbrek hastalığı, polisitemi veya nefropatiye bağlı olmayan anemi saptanan hastalar çalışmaya alınmadı.

4. HeMoglobin A1c (HbA1c) düzeylerinin %9'un üzerinde olanlar çalışmaya takipte uyum sorunları oluşabileceği düşünülerek alınmadı.

5. Tetkiklerde albuminurisi olmayan hastalarda mikroalbuminuri bakış için 3 kez 20'şer gün ara ile Boehringer Mannheim firmasının Micral-Ytest II stripleri ile sabah idrarında inceleme yapıldı. Üç kez olumlu sonuç alınanlar mikroalbuminurik, üç kez olumsuz sonuç alınanlar normoalbuminürik kabul edildi. Bir veya iki olumlu değeri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

6. Konjestif kalp yetmezliği olanlar hemodinamik bozukluğun böbrek fonksiyonlarına olası kötü etkileri düşünülerek çalışmaya dahil edilmedi.

7. Serum üre ve kreatinin değerleri normal sınırlarda olmayanlar çalışmaya alınmadı.

8. Tam idrar analizlerinde idrar yolu enfeksiyonu bulunanlar, enfeksiyonları tedavi edildikten sonra çalışmaya alındı.

9. Kontrol grubu olarak yaş ve cins uyumlu 40 sağlıklı şahıs alındı. Kontrol grubundaki kişilerin ailelerinde diyabet ve hipertansiyon, böbrek hastalığı bulunmamasına dikkat edildi. Kontrol grubundaki her olguya, izinleri alınarak oral glukoz tolerans testi yapıldı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Tüm gruplarda, tansiyon arteriel, hemogram, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, total protein, albumin, SGOT, SGPT, demir, ferritin, HbA1c, kan eritropoietin düzeyleri, tam idrar, kreatinin klirensi, 24 saatlik albumin atılım hızı (albumin excretion rate AER) değeri, ölçümleri yapıldı.

Tüm olgulara M-mode ve doppler ekokardiografi yapılarak sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonları değerlendirildi.

Olguların kan üre, kreatinin, total protein, albumin, SGOT, SGT, demir, ferritin değerleri normal sınırlar içinde bulundu.

EpoXHb değeri iki verinin matematiksel çarpımı olarak bulundu ve kan değerlerine göre standardizasyon amacı ile kullanıldı. (22).

Hastalar dört gruba ayrıldı; GRUP A: 40 diyabetik normoalbuminurik hasta (AER<30mg/G), GRUP B: 40 diyabetik mikroalbuminurik hasta (AER<30-300mg/G), GRUP C: 40 böbrek fonksiyonları normal ya da normale yakın makroalbuminurik hasta (AER<300mg/G), GRUP E ise 40 yaş ve cins uyumlu sağlıklı kontrol vakalarından oluş-turulmuştur.

#### Laboratuvar yöntemleri:

Glukoz, üre, kreatinin, total protein, albumin, SGOT, SGPT için heparinli kan alınarak plazmada çalışıldı. Kan örnekleri, enzimatik kolorimetrik yöntem ile HITACHI 91 otoanalizatöründe aynı gün çalışıldı.

Hemoglobin A1c düzeyleri, Hitachi 911 otoanalizatöründe, Boehringer Mannheim HbA1c kiti kullanılarak ölçüldü.

Tüm olguların kan demir ve ferritin değerleri çalışıldı.

Kreatinin klirensleri, 24 saatlik idrardaki kreatinin değeri enzimatik kolorimetrik yöntem HITACHI 911 otoanalizatöründe ölçülüp, aynı günün kan kreatinin değerleri kullanılarak "idrар kreatinini/kan kreatinin) x (24 saatlik idrar miktarı/1440)" formülü ile hesaplandı.

AER ölçümlerinde, 24 saatlik idrar örnekleri kullanıldı. Bu idrarlar, albuminüri düzeyi hassas tespiti için radioimmunassay yöntemiyle (Pharmacia AB, Uppsala, Sweden) incelendi. (Strip testi ile çalışmaya kabul ve gruplandırma yapılmış olup 24 saat idrar ölçümü ile sayısal değerler elde edilmiştir.)

Tüm olguların kan EPO düzeyi radioimmunassay yöntemi ile (RIA kit Tyugai, JAPONYA) ölçüldü.

Tüm olguların ekokardiografik kayıtları alınmadan önce20-30 dakika dinlenmesi sağlandı. Daha sonra sol lateral deltanütris pozisyonunda parasternal uzun ve kısa eksen, apikal dört ve iki boşluk konumlarında Toshiba Sonolayer SSA-270A ekokardiografi cihazıyla 2,5 MHz elektronik

transduser kullanılarak değerlendirildi.

### İzlem Çalışması

Grup A, B ve C 12 ay süre ile 'her ayda bir kantrolleri yapılarak izleme alındı. Bu dönemde hastaların kan şekerleri insülin tedavisi ile düzenlenip kendileri için gerekli olan dozda insülin tedavisiyle tedaviye devam edildi. Ayrıca hipertansiyon saptanan olgulara antihipertansif olarak dihidropridin türevi kalsiyum kanal blokleri başlandı. 3'er aylık kontrollerde hastaların arteriel tansiyonları, hemogramları, HbA1c değerleri, açlık ve tokluk kan şekerleri değerlendirilerek ideal düzeyler sağlanmaya çalışıldı.

Takip süresi sonunda tüm hastalardan 24 saatlik idrar örnekleri alınarak, kreatinin klirensleri ve AER'leri ölçüldü.

Grup A'da mikroalbuminürik hale geçen hastalar ilerleyici grup (Grup P), normoalbuminürik halde kalanlar ise sabit grup (Grup S) şeklinde gruplandırıldı.

Grup B için AER'lerinde 40 mg/G/yıl ya da daha fazla artış saptananlar progresif grup (Grup P), bu kriterlere uymayanlar ise stabil grup (Grup S) olarak ayrıldı.

### İstatistiksel Analizler

Tüm veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde verilmiş olup, grupların başlangıç verilerinin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi ve Tukey's honestly significant difference testi kullanıldı. Takip çalışmasında gruplar arası farkın değerlendirilmesi için bağımsız iki grupta t-Test; grup verilerinin zaman içindeki değişimi incelemek için eşleştirilmiş iki grup arasındaki farkın student-t testi; değişkenlerin birbiri ile olan bağlantısını incelemek için ise pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler, bilgisayarda SPSS for Windows 6.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

### SONUÇ VE BULGULAR

#### ÇALIŞMANIN BAŞLANGIÇ VERİLERİ

##### GRUP A: Normoalbuminürik Hastalar

Parametre	Ortalama	S.D.	S.E.
Yaş(yıl)	50.30	2.69	0.42
Süre(yıl)	6.02	1.09	0.14
STA(mmHg)	117.25	7.06	1.1
DTA(mmHg)	74.62	7.71	1.21
DEMİR( g/dl)	89.12	15.05	2.38
FERRİTİN	201.12	71.51	11.30
HB.(mg/dl)	17.7	0.81	0.12
EPO(mg/dl)	16.82	1.20	0.19
HBXEPO	246.21	23.41	3.70
K.KLİR(ml/dk)	100.87	17.20	2.72
AER(mg/dk)	16.20	4.46	0.70
K.KLİR.2	98.95	15.94	2.52
AER2	20.27	10.18	1.61

##### GRUP B: Mikroalbuminürik Hastalar

Parametre	Ortalama	S.D.	S.E.
Yaş	50.85	3.69	0.58
Süre	7.45	1.08	0.17
STA	122.87	8.38	1.32
DTA	78.75	6.17	0.97
DEMİR	88.50	15.24	2.41
FERRİTİN	194.87	54.50	8.61
HB.	14.26	0.74	0.12
EPO	14.15	1.34	0.21
HBXEPO	200.73	12.80	2.02
K.KLİR	94.50	12.75	2.02
AER	152.25	67.26	10.63
K.KLİR.(2)	92.50	12.19	2.01
AER(2)	177.87	75.66	11.94

##### GRUP C: Mikroalbuminürik Hastalar

Parametre	Ortalama	S.D.	S.E.
Yaş	51.47	2.56	0.49
Süre	8.10	1.29	0.20
STA	133.25	11.74	1.85
DTA	81.75	13.03	2.06
DEMİR	89.12	12.13	1.91
FERRİTİN	223.37	50.49	7.98
HB.	13.91	0.43	0.69
EPO	13.96	0.90	0.14
HBXEPO	194.07	9.15	1.44
K.KLİR	90.87	12.70	2.00
AER	386.00	52.18	8.25
K.KLİR.(2)	77.37	18.87	2.95
AER(2)	408.25	57.48	9.08

**GRUP D: Makroalbuminürik K. Klirensi Düşük Hastalar**

Parametre	Ortalama	S.D.	S.E.
Yaş	3.60	1.17	0.18
Süre	9.10	0.87	0.13
STA	52.12	9.19	1.45
DTA	98.37	5.92	0.93
DEMİR	88.37	13.60	2.15
FERRİTİN	222.87	34.24	5.41
HB.	12.85	0.36	0.05
EPO	12.88	0.58	0.09
HBXEPO	164.24	9.54	1.50
K.KLİR	40.62	9.41	1.48
AER	376.12	39.62	6.26

**KONTROL GRUBU**

Parametre	Ortalama	S.D.	S.E.
Yaş	50.2	2.93	0.46
STA	117.12	5.87	0.92
DTA	75.12	6.84	1.08
DEMİR	87.50	15.14	2.39
FERRİTİN	213.25	68.47	10.82
HB.	14.74	0.75	0.11
EPO	16.88	1.12	0.17
HBXEPO	248.48	16.41	2.59
K.KLİR	95.00	12.24	1.93
AER	15.92	3.91	0.61

**Başlangıç Verileri**

Çalışmaya alınan her grup 40'ar kişiden oluşmakta idi Grup A: Tip II diabetik normoalbuminürik hastaları, Grup B : Tip II diabetik mikroalbuminürik hastaları, Grup C : Tip II diabetik Makroalbuminürik ve normal böbrek fonksiyonu olan hastaları ve Grup D ise Makroalbuminürik ve kompanse bozulmuş böbrek fonksiyonlu hastalardan oluşturuldu. 40 kişilik kontrol grubu da sağlıklı, yaş olarak uygun kişiler seçildi.

Grupları yaş ortalamaları, kontrol grubunda 50.20 ; Grup A'da 50.30 ; Grup B'de 50.85 ; Grup C'de 51.47 Grup D'de 53.60olarak hesaplanmıştır.

Grupların diabet süreleri karşılaştırıldığında ; Grup A'nın 6.02±1.09 yıl; Grup B'nin 7.45 ± 1.08 yıl ; Grup C'nin 8.10 ± 1.29

yıl ve Grup D'nin de 9.10 ± 0.87 yılı diyabetik oldukları saptandı. Süreler karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında önemli derecede farklılık tespit edilmiştir (p<0.05).

Sistolik kan basınçları ölçümlerinde; kontrol grubunda 117.12 ± 5.87 mmHg; Grup A da 117.25 ± 7.06 mm Hg; Grup D'de ise 152.12 ± 9.19 mmHg değerleri elde edildi. D grubunun sistolik kan basıncı ortalaması, diğer tüm kan gruplarından farklı olarak, hipertansif değerlerde bulunmuştur. kontrol grubu ile Grup A'nın sistolik kan basıncı değerleri (p> 0.05)hariç, diğer tüm grupların arasında belirgin farklılık göze çarpmak-tadır (p 0.05).

Diastolik kan basıncı ölçümlerinde; kontrol grubunda 75.12 ± 6.84 mmHg; Grup A'da 74.62 ± 7.71 mmHg ; Grup B'de 78.75 ± 6.17 mmHg ; grup C'de 81.75 ± 13.05 mmHg; Grup D'de ise 98.37 ± 5.92 mmHg değerleri elde edildi. Grup D'nin hipertansif düzeydeki diastolik kan basıncı ortalaması diğer tüm gruplardan belirgin olarak yükselti (p< 0.05). Grup C'nin diastolik kan basıncı açısından Grup B'den farklı olmadığı anlaşılmıştır. (p> 0.05). Grup A'dan ve kontrol grubundan ise, Grup c'nin ortalamasının belirgin şekilde daha yüksek olduğu izlenmiştir. Grup B ile Grup A ve kontrol grubunun arasında da farklılık bulunmuştur (p<0.05) Grup A ile kontrol grubunun diastolik kan basıncı değerleri ise benzer düzeylerde olarak değerlendirilmiştir (p>0.05).

Gruplardaki hipertansif hasta oranlarına bakıldığında; kontrol grubunda ve Grup A'da hipertansif hasta saptanmazken, Grup B'de 2 kişi (%15) hipertansif olarak değerlendirilmiştir. Grup C'de, 2 kişinin izole sistolojik hipertansiyonu saptanmış (%5), 5 kişi ise hipertansif olarak değerlendirilmiştir (%12). Grup D'de 35 kişi ise hipertansif olarak saptanmıştır (%87).

Grupların hemoglobin düzeyleri ölçümlerinde; Kontrol Grubunda 14.74 ± 0.75 gr/dl ; GRUP A'nın 14.70 ± 0.81 gr/dl ; Grup

B'nin  $14.26 \pm 0.74$  gr/dl ; Grup C'nin  $13.91 \pm 0.43$  gr/dl ; Grup D'nin ise  $12.85 \pm 0.36$  gr/dl ortalama değerleri elde edildi. Grup D'nin ise  $12.85 \pm 0.36$  gr/dl ortalama değerleri elde edildi. Grup D'nin Hb. değerleri, normal sınırlar içinde olmasına rağmen, diğer tüm gruplardan belirgin olarak daha düşük bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Grup C'nin ortalama Hb. Grup B, Grup A ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin bir düşüklük izlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Grup B'nin Hb. değerleri de Grup A'ya ve kontrol grubu arasında ise herhangi bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Grupların eritropoietin değerlerinin ölçümlerinde; Kontrol grubunun EPO değeri ortalaması  $16.88 \pm 1.12$  mlU/ml olarak bulunurken; Grup A'nın  $16.82 \pm 1.20$  mlU/ml ; Grup B'nin  $14.15 \pm 0.74$  mlU/ml ; Grup C'nin  $13.96 \pm 0.90$  mlU/ml ; Grup D'nin ise  $12.89 \pm 0.58$  mlU/ml ölçülmüştür. sonuçlar incelendiğinde, tüm grupların ortalama EPO değerleri normal sınırlar içinde yer almasına rağmen, Grup D'nin EPO değerleri diğer tüm gruplardan belirgin ölçüde düşük olarak saptanmıştır ( $p > 0.05$ ). Grup C'nin Epo ortalaması, Grup B'ninkinden farklı değilken ( $p > 0.05$ ), Grup A ve kontrol grubuna oranla belirgin olarak daha düşük bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Grup B'nin EPO ortalaması hem Grup A'dan, hem de kontrol grubundan daha düşüktür ( $p < 0.05$ ). Grup A ile kontrol grubu arasında ise herhangi bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Grupların EPO X Hb endeksleri hesaplandığında; kontrol grubunda  $248.48 \pm 16.41$ ; Grup A'da  $246.21 \pm 23.41$ ; Grup B'de  $200.73 \pm 12.80$ ; Grup C'de  $194.07 \pm 9.15$ ; Grup D'de ise  $164.24 \pm 9.41$  değerleri elde edilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde kontrol grubu ile Grup A arasında fark saptanmazken ( $p > 0.5$ ), Grup A'da en yüksek; Grup D'de ise en düşük değer olmak üzere, nefropati evresi ilerledikçe azalan değerler elde edilmiştir ( $p < 0.05$ ).

## İZLEM SONUÇLARI

### Normoalbuminürik Hastalar

Parametre	Progresif Grup	Stabil Grup	Pdeğeri
Sayı	4	36	
Hb	14.00	18.80±0.79	P<0.01
EPO	15.60±0.47	16.95±1.18	P<0.01
HbXEPO	218.18±2.72	249.32±22.59	P<0.01
AER(baş)	17.75±2.63	6.02±4.61	P<0.01
AER(son)	47.75±5.12	17.22±4.18	P<0.01
K.KLİR(baş)	10.375±2868	100.55±16.07	P>0.05
K.KLİR.(son)	90.75±30.25	99.86±14.01	P>0.05

### Mikroalbuminürik Hastalar

Parametre	Progresif Grup	Stabil Grup	İstatistik
Sayı	10	30	
Hb	14.44±0.79	14.20±0.77	p>0.05
EPO	12.90±0.58	14.56±1.26	P<0.01
HbXEPO	186.20±11.97	205.57±8.89	P<0.01
AER(baş)	187.50±4276	140.50±70.32	P<0.01
AER(son)	258.50±39.44	151.00±65.02	P<0.01
K.KLİR(baş)	86.00±6.66	95.00±12.66	P<0.01
K.KLİR(son)	85.00±6.66	95.00±12.66	P<0.01

### Makroalbuminürik Normal Böbrek Fonksiyonlu Hastalar

Parametre	Progresif grup	Stabil Grup	İstatistik
Sayı	14	26	
Hb	14.07±0.44	13.79±0.40	p>0.05
EPO	13.29±0.46	14.50±0.90	P<0.01
HbXEPO	186.80±5.25	199.79±7.93	P<0.01
AER(baş)	417.50±42.59	360.00±51.42	P<0.01
AER(son)	452.14±41.91	371.73±54.07	P<0.01
K.KLİR.(baş)	84.28±13.42	94.61±11.74	0.01<p<0.05
K.KLİR.(son)	56.42±12.68	88.84±10.13	P<0.01

## İZLEM SONUÇLARI

### Normoalbuminürik Hastaların İzlemi

Hastaların 12 aylık takibi sonucunda, 4 hastanın mikroalbuminürik hale geldiği tespit edilmiştir (Grup BP) (%10); 36 hasta ise normoalbuminürik kalmıştır (Group BS) (%90).

Başlangıçta, Grup BP'nin AER ortalaması  $17.75 \pm 5.12$  mg/G, Grup BS'nin ise  $16.02 \pm 4.61$  mgG olarak ölçülmüştür. Başlangıç değerleri açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

12. ayda yapılan ölçümlerde, Grup BP'nin

AER ortalaması  $47.75 \pm 5.12$  ml/dk, Grup BS'ninki ise  $17.22 \pm 4.18$  mg/G olarak ölçülmüştür. İki grubun son AER değerlerinin birbirinden oldukça farklı olduğu görülmüştür ( $p < 0.01$ ). Her iki grubun da başlangıç değerine oranla son AER değerlerinde belirgin bir artış izlenilmiştir ( $p < 0.01$ ). Ama Grup BP'deki artış miktarı grup BS 'dekenden çok daha fazladır ( $p < 0.01$ ).

Başlangıçtaki kreatinin incelendiğinde, Grup BP'nin  $103.75 \pm 5.12$  ml/dk, Grup BS'nin ise  $100.55 \pm 16.07$  ml/dk sonuçları elde edilmiştir. Başlangıç değerleri açısından iki grup arasında herhangi bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

12. Ay kreatinin klirensleri ölçüldüğünde Grup BP'nin Kreatinin klirensi ortalaması  $100.55 \pm 16.07$  ml/dk, Grup BS'nin ise  $99.86 \pm 14.01$  ml/dk bulunmuştur. İki grubun kreatinin klirensleri açısından herhangi bir farkı olmadığı ( $p > 0.05$ ) gibi kreatinin klirenslerinde de zamanla belirgin bir değişim izlenmemiştir ( $p > 0.05$ ).

Başlangıç Hb. değerleri her iki grubun da normal sınırlar içindedir. Grup BP'de  $14.00 \pm 0.61$  gr/dl, Grup BS'de ise  $14.80 \pm 0.79$  gr/dl olarak bulunmuştur. Grup BP'nin ortalamasının, Grup BP'nin Hb değeri Grup BS'ye oranla daha düşük olarak izlenmiştir.

Başlangıçtaki EPO değerlerine bakıldığında, grup BP'nin  $15.60 \pm 0.47$  mlU/ml, Grup BS'nin ise  $16.95 \pm 0.79$  mlU/ml ortalamaya sahip olduğu bulunmuştur. Grup BP'nin ortalamasının, Grup BS'den belirgin olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ( $p < 0.01$ ).

Başlangıç EPOXHb değerleri hesaplandığında, Grup BP'nin ortalaması  $218.18 \pm 2.71$ , Grup BS'nin ortalaması ise  $249.32 \pm 22.59$  olarak hesaplanmıştır. İki ortalama arasında Grup BS lehine belirgin fark olduğu görülmüştür ( $p < 0.01$ ).

Korelasyon analizi: AER artışı ile herhangi bir parametre arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

Mikroalbuminürik hastaların izlenimi:

Hastaların 12 aylık takibi sonucunda, 10 hastanın (%25) AER artış değerini  $40$  mg/G'den fazla olduğu saptanmıştır (Grup CP); 30 hastanın (%75) ise AER artışı bu değer altında kalmıştır. (Grup CS) hızlı AER artışı gösteren gruptan 1 hasta makroalbuminürik hale gelmiştir, bu hasta , başlangıç HbxEPO değeri en düşük olan hastadır.

Başlangıçta, Grup CP'nin AER ortalaması  $187.50 \pm 42.76$  mg/G, Grup CS'nin ise  $140.50 \pm 70.32$  mg/G olarak ölçülmüştür. Başlangıç değerleri açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

12. Ayda yapılan ölçümlerde, Grup CP'nin AER ortalaması  $258.50 \pm 39.44$  mg/G Grup CS'ninki ise  $151.00 \pm 65.02$  mg/G olarak ölçülmüştür. İki grubun son AER değerlerinin birbirinden oldukça farklı olduğu görülmüştür. ( $p < 0,01$ ). Her ki grubunda başlangıç değerine oranla son AER değerlerinde belirgin bir artış izlenilmiştir ( $p < 0.01$ ). Ama Grup CP'deki artış miktarı grup CS'dekenden çok daha fazladır ( $p < 0.01$ ).

Başlangıçtaki kreatinin klirensleri incelendiğinde, Grup CP'nin  $86.00 \pm 6.99$  ml/dk. Grup CS'nin ise  $97.33 \pm 13.04$  ml/dk sonuçları elde edilmiştir. Başlangıç değerleri açısından Grup CP'nin, Grup CS'den belirgin olarak daha düşük bir ortalamaya sahip olduğu anlaşılmıştır. ( $p < 0,01$ ).

12 ay kreatinin klirensleri ölçüldüğünde Grup CP'nin Kreatinin klirensi ortalaması  $85.00 \pm 6.66$  ml/dk. Grup CS'nin ise  $95.00 \pm 12.66$  ml/dk bulunmuştur. Grup; CP'nin son ortalaması, başlangıç ortalaması benzer olarak, Grup CS'den daha düşüktür ( $p < 0.01$ ). Grupların 12 aylık kreatinin klirens değişimleri incelendiğinde ise her iki grubun da sonuç değerlerinin, başlangıç değerlerinden herhangi bir farkının olmadığı görülmüştür ( $p > 0.05$ ).

Başlangıç Hb. değerleri her iki grubun da normal sınırlar içindedir. Grup CP'de  $14.44 \pm 0.79$  gr/dl, Grup CS'de ise  $14.20 \pm 0.77$  gr/dl olarak bulunmuştur. Grupların Hb değerleri arasında herhangi bir fark saptanmamıştır



( $p>0.05$ ).

Başlangıçtaki EPO değerine bakıldığında, Grup CP'nin  $12.90\pm 0.58$  mIU/ml, Grup CS'nin ise  $14.56\pm 1.26$  mIU/ml ortalamaya sahip olduğu bulunmuştur. Grup CP'nin ortalamasının, Grup CS'den belirgin olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ( $p<0.01$ ).

Başlangıç EPOxHb değerleri hesaplandığında, Grup CP'nin ortalaması  $186.20\pm 11.97$ , Grup CS'nin ortalaması ise  $205.57\pm 8.89$  olarak hesaplanmıştır. İki ortalama arasında Grup CS lehine belirgin fark olduğu görülmüştür ( $p<0.01$ ).

#### Korelasyon Analizi:

AER düşüşü hızlı olan Grup CP'nin düşüş hızı ile başlangıç HbxEPO değeri arasında  $r=-0.83$  ( $p<0.01$ ) olmak üzere güçlü bir olumsuz bir ilişki saptanmıştır.

Makroalbuminürik, normal böbrek fonksiyonlu hastaların izlem sonuçları:

Başlangıç EPOxHb değerleri hesaplandığında, grup DP'nin ortalaması  $186.80\pm 5.25$ , Grup DS'nin ortalaması ise  $199.79\pm 7.93$  olarak hesaplanmıştır. İki ortalama arasında Grup DS lehine belirgin fark olduğu görülmüştür ( $p<0.01$ ).

#### Korelasyon Analizi:

Kreatinin klirensi değerlerinde hızlı düşme gösteren Grup DP'nin, Kreatinin klirensi düşüş hızı ile başlangıç HbxEPO değerleri arasında  $r=-0.94$  ( $p<0.01$ ) olacak şekilde, oldukça güçlü olumlu bir ilişki saptanmıştır.

Kreatinin klirensi değerlerinde hızlı düşme gösteren Grup DP'nin, Kreatinin klirensi düşüş hızı ile AER artış hızı arasında  $r=-0.66$  ( $p=0.01$ ) olacak şekilde olumsuz ilişki saptanmıştır.

Grup DP'nin kreatinin klirensi düşüş hızı ile başka herhangi bir parametre arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, diabetin önemli mikrovasküler komplikasyonlarından olan diabetik nefropatinin erken tanısında ve takibinde kan eritropietin değerlerinin ne derecede yol gösterici olduğu değerlendirme amaçlandı.

Mauer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (6), diyabetik nefropatinin ilerlemesi ile birlikte kan EPO Hb ve HbxEPO değerlerinin giderek düştüğü Fine ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada da (7) EPO ve HbXEO değerleri düşük saptanın 6 diabetik hastada ortalama 26 ay içinde kreatinin klirenslerinde belirgin düşme olduğu ortaya koyulmuştur. İşte bu nedenlerle biz, diabetik nefropatinin erken tanı ve izleminde EPO'nun yerini incelemeye gerek gördük.

Lane ve ark (8) renal tubuler hasar ve renal disfonksiyonun derecesi ile kan EPO düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdılar. Sonuçta üranil-nitrat nedeni ile oluşan tubuler hasarın kan EPO değerlerinin belirgin düşmeye, kreatinin değerlerinde ise belirgin bir yükselmeye neden olduğunu saptamışlardır. Akut tubululer nekrozu olan hastalarda da kan EPO düzeyinin düşük olduğunu bildiren çalışmalar yayımlanmıştır(9). Bu yayımlarda özellikle kresentik glomerülofritli ve total bilateral kortikal nekrozlu hastalarda özellikle daha düşük Hb ve HbXEPO değerleri bildirilmektedir. EPO özellikle, peritubuler fibroblast tip I hücrelerde (5'-nucleotidase pozitif fibroblastlar) tarafından üretildiği için, tubuler hasar yapan hastalıklarda EPO üretiminin azalması olmaktadır. Diyabetik nefropatinin özelliği mezangial ekspansiyon (diffüz lezyonlar), nodüler formasyon (nodüler lezyonlar), eş zamanlı eferent ve afferent arteriolar hiyalinizasyon ve interstisyel fibrozistir.

Lane ve ark. yaptıkları bir çalışmada (8) diabetik nefropatili hasta grubunun renal biyopsi materyallerini incelemişler ve diabetik nefropatinin glomerülpatiden bağımsız bir interstisyel nefropati ile birlikteliğini göstermişlerdir.



Yine de halen glomerüler lezyonlar ile tubulointerstisyel hasarın ilişkisi ile ilgili açıklığa kavuşmamış oldukça fazla konu vardır. Örneğin son yapılan çalışmalarda transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve inerlökün (IL)-1 $\beta$ 'nin glomerulopati ve interstisyel fibrozis gelişiminde çok önemli rolleri olduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir. TGF- $\beta$  doku fibrosizi için anahtar sitokindir (9-10). Diyabetik glomerülde, TGF- $\beta$  mRNA'nın artmış üretimi saptanmıştır (11). Diyabetik glomerüle ait ultrafiltratların tubuler reabsorbsiyonunun interstisyel hücrelerden TGF- $\beta$  sentezini uyardığı ve kollagen I ve III ile fibronektin üretimini arttırdığı iddia edilmektedir (12). Diğer yandan Lonnemann ve ark. (13-14) IL-1 $\beta$ 'nin renal interstitial fibrozis oluşturmada önemli rolü olduğunu ve bunu da renal fibroblastlardan IL-8 ve IL-6 üretimini arttırarak yaptığını düşünmektedirler. Suzuki ve ark. yaptıkları çalışmada (15) IL-6 mRNA ekspresyonunun diyabetik nefropatideki interstisyel fibrozis miktarı ile ilişkisinin oldukça anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir. Genelde diyabetik nefropatide interstisyumda mononükleer hücrelerin infiltrasyonu saptanır (16). ilginç olarak son zamanlarda yalınlanan bazı çalışmalarda tavşan bibeğerlerinde IL-1 $\beta$ 'nin EPO sentesini bloke ettiğini saptanmıştır (17,20). Bu nedenle EPO üreten hücrelerdeki azlamanın dışında bölgeye infiltre olan mononükleer hücrelerdeki azalmanın dışında bölgeye infiltre olan mononükleer hücrelerden salınan sitokinlere de bağlanabilir.

Biz çalışmamızda, diyabetik nefropatinin ortaya çıkışında ve ilerlemesinde diyabet süresi ile orantılı olarak artma saptadık. Bu, literatür bilgileri ile uyum göstermektedir (19,21). Kan basıncı değerleri incelendiğinde nefropatinin yerleşmesi ile birlikte sistolik ve diastolik tansiyonlarda belirgin yükselmeler ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda tüm hasta gruplarının hemoglobinin değerleri normal sınırlarda ölçülmüş olmasına rağmen, nefropatinin ilerlemesi ile birlikte belirgin bir düşme eğilimi saptanmıştır. Grupların EPO

değerleri incelendiğinde de, hemoglobin düzeylerine benzer olarak, tüm sonuçlar normal sınırlarda olmak koşulu ile nefropati evresi ilerledikçe, istatistiksel olarak anlamlı düşme göstermiştir. EPOxHb değeri gözönüne alındığında, nefropati evresine göre düşme daha belirgin bir hal almaktadır. Bu bulgular Inomata ve ark. çalışması ile uyum göstermektedir (22). Bu çalışma literatürde bizim çalışmamıza yakın incelemelerin yapıldığı tek çalışmadır.

İzlem çalışmasının sonuçları değerlendirilecek olursa, normoalbuminürik grupta 4 kişi ilerleyici (Mikroalbuminürek evreye geçiş), 36 kişi ise dengeli (Normoalbuminürik olarak kalma) bir seyir göstermiştir. Dengeli grup ile ilerleyici grubun başlangıç AER ve kreatinin klirensleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır. Ama her iki grubun EPO, Hb ve EPOxHb değerleri dengeli gruba göre belirgin düşük izlenmiştir. Literatürde normoalbuminürik evredeki diyabetik hastaların mikroalbuminüriye geçişini bu şekilde inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu erken evrede ortaya çıkan EPO ve EPOxHb düşmesini fibrozis veya hücre kaybı ile açıklamak oldukça zordur. Bizce bu azalmanın olası nedeni erken diyabetik nefropati evresinde ortaya çıkan renal hiperperfüzyondur. EPO salgılayan hücreler oksijene hassas olduklarından, artmış perfüzyon ve oksijenizasyon bu salgılamayı baskılıyor olabilir.

Normoalbuminürik hasta grubundaki progresif hastalarda, AER artışı ile EPO, Hb, EPOxHb değerleri arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Bunun nedeni olgu sayımızın az olması olabilir. Daha geniş serilere yapılacak incelemelerde anlamlı ilişkinin saptanması mümkün olabilir düşüncesindeyiz.

Mikroalbuminürik hastaların izlem sonuçları incelendiğinde, 40 hastadan 10 tanesi ilerleyici bir gidiş (AER'de 40 mg/G'den fazla artış) gösterirken, 30 tanesi sabit (AER'de 40 mg/G'den fazla artış) gösterirken, 30 tanesi sabit (AER'e 40 mg/G'den daha az artış veya gerileme) kalmışlardır. İki

grubun başlangıç AER'leri arasında herhangi bir fark saptanmazken, kreatinin klirensleri regresif grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Grupların başlangıç Hb değerleri benzer olarak saptanırken, EPO ve EPOXHb değeri gruptaki en düşük olan hastadır. Bu evredeki EPO düşmesinde interstisyel fibrozisin başlangıç evresinde bölgeye göç eden mononükleer hücrelerin salgıladığı sitokinler rol oynuyor olabilir. Bu evredeki nefropatinin ilerlemesi ile EPO değerlerinin ilişkisini inceleyen başka bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

İlerleyici klinik gidiş izlenen mikroalbuminürik hastalarda AER artışı ile APOXHb değerleri arasında oldukça anlamlı olumsuz bir ilişki saptadık. Bu da bize, EPOXHb değerinin, nefropati ilerlemesini tahmin etme açısından oldukça yardımcı olacağını düşündürmektedir.

Makroalbuminürik grubun izlem sonuçlarına gelince, 12 hastada ilerleyici bir gidiş (KKI 20 ml/dk dan daha fazla düşme) izlenirken, 28 hasta dengeli olarak değerlendirilmiştir. Her iki grubun başlangıç AER, KKI, EPO ve EPOXHb değerleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. İlerleyici grubun son üç değeri belirgin ola-

rak daha düşüktür. Makroalbuminürik diyabetik nefropatili hastaları daha küçük bir grupta inceleyen Inomata ve ark (22) çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bu evredeki EPO azalışından sitokinler kadar, EPO üreten hücrelerin kaybını da sorumlu olduğu düşüncesindeyiz.

Progresif klinik gidiş gösteren hastaların kreatinin klirens düşüş hızı ile başlangıç EPOXHb değerleri arasında güçlü bir ilişki saptadık. Bu da bize EPOXHb parametresinin klinik gidiş için çok iyi bir yol gösterici olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonunda EPO, EPOXHb parametrelerinin diyabetik nefropatinin çok erken evrelerinden itibaren oldukça yol gösterici bilgiler verebileceğini saptadık. Ama tüm hastaların EPO değerleri klinik olarak normal sınırlar içinde olduğundan, hangi EPO VE EPOXHb değerinin altının uyarıcı olduğunun saptanması gerekmektedir. Bunun yapılabilmesi için de çok daha fazla sayıda hasta içeren grupların incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tip çalışmaların sonucunda hangi hastanın nefropatik olacağını mikroalbuminüri evresinden de önce tahmin edilmesi mümkün olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Bakris GL. Mikroalbuminuria: Prognostic implications. *Curr Opin Nephrol Hyperten.* 1996 ; 5 : 219-22.
2. Ritz E, Fliser D, Siebels M. Diabetic nephropathy. *Ulusal Nefroloji Hipertansiyon, Dializ ve Transplantasyon kongresi konuşma metinleri.* 1998 ; 10 : 136-54.
3. Ruggenenti P, Giuseppe R. The diagnosis of renal involvement in non insulin dependent diabetes mellitus. *Curr Opinion Nephrol Hyperten.* 1997 ; 6 : 141.5.
4. Megensen CE, Damsgaard EM, Froland A, et al. Microalbuminuria in non insulin dependent diabetes. *Clinical Nephrol.* 1992 ; 38 (Suppl) : 28-38.
5. Eckardt KU. Erythropoietin production in liver and kidneys. *Curr Opinion Nephrol Hypertension.* 1996 ; 5 : 28-34.
6. Mauer SM- Steffes MW, Ellis EN, et al. Structural-functional relationship in diabetic nephropathy. *J Clin Invest.* 1984 ; 74 : 1143-55.
7. Thaysen JH, Nielson OJ, Brandt L, Spiert W. Erythropoietin deficiency in acute crescentic glomerulonephritis and in total bilateral renal cortical necrosis. *J Intern Med.* 1991 ; 229 : 363-69.
8. Lane PH, Steffens MW, Fioretto P, Mauer Sm. Renal interstitial expansion in insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1993 ; 43 : 661-7.
9. Roberts AB, Sporn MB, Assoian Rk, Smith JM. Transformin Growth Factor- $\beta$ : Rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986 ; 83: 4167-71.
10. Border WA, Noble NA: Transforming growth factor- $\beta$  in tissue fibrosis. *N Engl J Med.* 1994 ; 331 : 1286-92.
11. Bollineni JS, Reddi AS: transformin growth factor- $\beta$  enhances glomerular collagen synthesis in diabetic rats. *Diabetes.* 193 ; 42 : 1673-77.
12. Yamamoto T, Nobble NA, Miller DE. Sustained ex-

pression of TGF- $\beta$ 1 underlies development of progressive kidney fibrosis. *Kidney Int.* 1994 ; 45 : 916-27.

13. Lonnemann G, Shapiro L, EnglerBlum G, Müller GA. Cytokines in human renal interstitial fibrosis. Interleukin-1 is a paracrine growth factor for cultured fibrosis derived kidney fibroblasts. *Kidney Int.* 1995 ; 47 : 837-44.

14. Lonneman G, Engler Blum G, Müller GA. Renal interstitial fibrosis. IL Intrinsic interleukin (IL) Y1 syntesis and IL-1 dependent productio of IL-6 and IL-8 by cultured kidney fibroblasts. *Kidney Int.* 1995 ; 47 : 845-54.

15. Suzuki D, Miyazaki M, Naka R, Koji T, Yakame M. *in situ* Hybridization of interleukin 6 in diabetic nephropathy. *Diabetes.* 1995 ; 44 : 1233-38.

16. Inomata S Nakamoto Y. Inoue M, Itoh M. Relationship between urinary albumin excretion rate and renal histology in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Diabetic Complications.* 1989 ; 3 : 172-8.

17. Freidman EA. *Diabetic nephropathy* Ed: De Groot LS

*Endocrinology*, 3rd edition. Philedelphia, WB Saunders Company. 1995 ; 1569-86.

18. Catolona C, Marshall Sm. *Eidemiology f and stage renal disease in patients with diabetes mellitus: From the dark ages to the middle ages.* *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1992 ; 7 : 181-90.

19. Rits E, Stefansky A. *Diabetic Nephropathy in Type II Diabetes.* *Am J Kidney Disease.* 1996 ; 27 : 167-94.

20. Jelkmann W, Pagel H, Wolff M. Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat kidneys. *Life Sci.* 1991 ; 50 : 301-8.

21. Fraquin WC, Scheneider TJ, Goldberg MA: Effect of inflammatory cytokines on hypoxia induced eritropoietin production. *Blood.* 1992 ; 79 : 1987-94.

22. Inomata S, Itoh M, Imah H, Sato T. Serum Levels of erythropoietin as a novel marker reflecting the severity of diabetic nephropathy. *Nephron.* 1997 ; 75 : 426-30.

Dergimize...

**ABONE OLDUNUZ MU ?**

Abone formu derginin arkasındadır.