

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA TAHMİNİ
GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI DENKLEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Merve AKILLIOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mahmut Orhun ÇAMURDAN

ANKARA
2024

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA TAHMİNİ
GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI DENKLEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Merve AKILLIOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mahmut Orhun ÇAMURDAN

ANKARA
2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her zaman analitik düşünmeye teşvik eden, tez çalışmamın yürütülmesinde bana rehberlik eden ve değerli vaktini ayıran değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Mahmut Orhun Çamurdan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, akademik alanda kendimi geliştirmeme destek olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Aysun Bideci'ye,

Tez çalışmama destek vermesinin yanısıra, hoşgörülü yaklaşımıyla yanında çalışma fırsatı bulduğum için şanslı hissettiğim sayın hocam Prof. Dr. Oğuz Söylemezoğlu'na,

Tez çalışmamın planlama aşamasındaki desteği için değerli büyüğüm Öğr. Gör. Dr. Esra Döğer'e,

Biyokimya açısından tezime katkı sağlayan sayın hocam Prof. Dr. Neslihan Bukan ve Araştırma Görevlisi Dr. Sena Türkmen'e,

Veri toplama aşamasındaki destekleri için Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı yan dal asistanları Uzm. Dr. Gizem Eşme Kocaman ve Uzm. Dr. Mehmet Ali Oktay'a teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, her zaman olduğu gibi bu süreçte de yanımda olan, sevgilerini daima hissettiğim çok sevgili aileme; annem Demet Akıllıoğlu, babam Mehmet Akıllıoğlu, ablam Ece Akıllıoğlu ve kardeşim Kerem Akıllıoğlu'na yürekten teşekkür ederim.

Dr. Merve Akıllıoğlu

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 DİYABETES MELLİTUS	4
2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Etiyolojisi.....	4
2.1.2. Diyabetes Mellitus Sınıflaması	4
2.2.TİP 1 DİYABETES MELLİTUS	5
2.2.1 Tip 1 Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi	5
2.2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus Etiyolojisi ve Patogenezi	6
2.2.2.1. Genetik Faktörler.....	6
2.2.2.2. Otoimmünite.....	7
2.2.2.3. Çevresel Faktörler	8
2.2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi.....	9
2.2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Klinik Belirti ve Bulgular	9

2.2.5. Tip 1 Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri	10
2.2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	11
2.2.6.1. Akut Komplikasyonlar	11
2.2.6.2. Uzun Dönem Komplikasyonlar	12
2.2.7. Tip 1 Diyabetes Mellitusta İnsülin Tedavisi ve İzlem	14
2.3. DİYABETİK NEFROPATİ	17
2.3.1. Diyabetik Nefropati Tanımı ve Epidemiyolojisi	17
2.3.2. Diyabetik Nefropati Patogenezi	18
2.3.3. Diyabetik Nefropatide Patolojik Bulgular ve Evreleme.....	20
2.3.4 Tanı Kriterleri.....	22
2.3.4.1. Albüminüri	22
2.3.4.2. Yüksek Kan Basıncı ve Hipertansiyon.....	23
2.3.4.3. Glomerüler Filtrasyon Hızı	23
2.3.5. Diyabetik Nefropatinin Önlenmesi ve Tedavi Seçenekleri.....	28
2.4. TAHMİNİ GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI DENKLEMLERİ	29
2.4.1. Schwartz Formülü	29
2.4.2. Sistatin C'ye Dayalı Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı Denklemleri	30
2.4.2.1. CKiD Formülü.....	30
2.4.2.2. Zappitelli Formülü.....	30

3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. OLGULAR.....	32
3.2. KLİNİK VE LABORATUVAR İNCELEMELER.....	32
3.3. ETİK KURUL ONAYI	33
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR	54
7. ÖZET.....	58
8. SUMMARY	59
9. KAYNAKLAR.....	62
10. EKLER	69
10.1. OLGU RAPOR FORMU	69
10.2. ETİK KURUL ONAY BELGESİ	70
11. ÖZGEÇMİŞ.....	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Serum sistatin C ile Schwartz formülünün ROC Analizi.....	42
--	----



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diyabet sınıflaması	5
Tablo 2. Diyabet tanı kriterleri	10
Tablo 3. Diyabetik nefropatinin patolojik bulguları ve evrelemesi.....	21
Tablo 4. Çocuk ve adölesanlarda normal glomerüler filtrasyon hızları	25
Tablo 5. Kronik böbrek hastalığı evrelemesi	26
Tablo 6. Diyabetik böbrek hastalığı evreleri	27
Tablo 7. Olguların yaş, antropometrik ölçümler ve diyabet süresine göre dağılımı	35
Tablo 8. Olguların diyabet süresine göre dağılımı	35
Tablo 9. Olgularda glisemik kontrolün dağılımı	36
Tablo 10. Olgularda idrar mikroalbümin atılımının dağılımı.....	37
Tablo 11. Normoalbüminürik ve mikro/makroalbüminürik olguların tahmini glomerüler filtrasyon hızları, serum Hemogloblin A1c düzeyleri ve diyabet süreleri	38
Tablo 12. Olguların kan basıncı persentillerine göre dağılımı	38
Tablo 13. Olguların tahmini glomerüler filtrasyon hızları	39
Tablo 14. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı formüllerinin cinsiyetlere göre dağılımı.....	40
Tablo 15. Olguların serum sistatin C ve kreatinin düzeyleri.....	40
Tablo 16. Serum kreatinin ile yaş, antropometrik ölçümler arasındaki ilişki	41
Tablo 17. Serum sistatin C ve kreatininin düzeylerinin cinsiyetlere göre dağılımı	41
Tablo 18. Olguların serum sistatin C sınır değerine göre serum HbA1c düzeyleri	43
Tablo 19. Olguların serum sistatin C sınır değerine göre idrar mikroalbümin atılımları	43

KISALTMALAR

51Cr-EDTA	: Krom 51-Etilendiamin Tetraasetik Asit
99mTc-DTPA	: 99m Dietilentriamin Pentaasetik Asit
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>)
Ang	: Anjiyotensin
Anti- GAD	: Anti Glutamik Asit Dekarboksilaz
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
AUC	: Eğri Altında Kalan Alan (<i>Area Under Curve</i>)
CkiD	: Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığı (<i>Chronic Kidney Disease in Children</i>)
Cm	: Santimetre
DBH	: Diyabetik Böbrek Hastalığı
Dk	: Dakika
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
DN	: Diyabetik Nefropati
eGFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı (<i>Glomerular Filtration Rate</i>)
HbA1c	: Hemogloblin A1c

HLA	: Human Leukocyte Antigen (<i>İnsan Lökosit Antijeni</i>)
IA-2	: Insulinoma associated- 2
IAA	: İnsülin Otoantikorları
IgA	: İmmünoglobulin A
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
Kg	: Kilogram
L	: Litre
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (<i>Light Density Lipoprotein</i>)
m²	: Metrekare
Mg	: Miligram
MHC	: Büyük Doku Uygunluk Kompleksi (<i>Major Histocompatibility Complex</i>)
MODY	: Maturity-Onset Diabetes of the Young
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
ROC	: Receiver Operating Characteristics
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SS	: Standart Sapma
T1DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
TGFβ1	: Transforming growth factor β1
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon

ZnT8A : Zinc transporter 8 Autoantibody



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), genetik yatkınlığı olan bireylerde, pankreas beta hücrelerinin hasarlanması sonucu ortaya çıkan insülin eksikliği ve hiperglisemi ile karakterize endokrin ve metabolik bir bozukluktur (1). On yaşın altındaki çocuklarda en sık görülen diyabet çeşididir. İnsidansı her yıl %2-5 oranında artmaktadır (2).

Hastalarda uzun dönemde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar görülebilmektedir. Komplikasyonların gelişmesinde temel risk faktörü hiperglisemidir. İyi glisemik kontrolün sağlanması, özellikle erken aşamalarda mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığını ve progresyonunu önemli ölçüde azaltır (1).

Tip 1 diyabetin seyrinde en sık görülen mikrovasküler komplikasyon diyabetik nefropatidir (DN). Diyabetik nefropati, gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek hastalığının (SDBH) önde gelen nedenlerinden biri olmasının yanı sıra diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyonların görülme ihtimalini de arttırmaktadır (3). Hastaların DN açısından düzenli izlemi, prognoz açısından belirleyicidir. Nefropati taramasında mikroalbüminüri ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) parametreleri kullanılır (4).

Diyabetli hastalarda nefropati teşhis ve renal hasarın öngörülmesinde mikroalbüminüri altın standart yöntem olarak kullanılmaktadır. Ateş, enfeksiyon, diyet, hidrasyon durumu, stres ve fiziksel aktivite gibi birçok faktörden

etkilenmesi nedeniyle duyarlılık ve özgüllük açısından sınırlıdır (4). Klinik pratikte, nefropati taraması mikroalbüminüri ile yapılırsa da DN’de ilk ortaya çıkan bulgu GFR değişiklikleridir (5).

Tip 1 diyabetli hastalarda, DN’nin en erken aşaması “glomerüler hiperfiltrasyon” olarak tanımlanabilir (5). Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ölçümünde kabul gören referans yöntemler, glomerüllerden serbestçe filtrelenen, tübüler sekresyona uğramayan ve reabsorbe edilmeyen inülin, ioheksol gibi belirteçlerin renal klirensinin ölçümüdür. Ancak, bu yöntemler ekzojen belirteçlere dayandığı ve maliyetli olduğu için uygulanması zordur. Bu nedenle GFR değerlendirilmesinde klinik pratikte eGFR formülleri kullanılmaktadır (6).

Tahmini glomerüler filtrasyon hızının hesaplanmasında en yaygın kullanılan belirteç serum kreatinin düzeyidir (6). Kas metabolizmasının atık ürünü olan kreatinin, glomerüler filtrasyona uğrar ve tübüler sekresyon ile elimine olur. Serum kreatinin düzeyi yaş, cinsiyet, boy ve kas kitlesine göre değişkenlik gösterir (7). Klinik pratikte ve sistematik çalışmalarda hiperfiltrasyonun tanımlanması, gün içi ve günler arası GFR dalgalanmaları ve serum kreatinine dayalı GFR tahminlerinin yanlış sonuçlar vermesi nedeniyle karmaşık hale gelmektedir (8).

Sistatin C kullanılarak eGFR hesaplanabilmektedir (6,7). Sistatin C, sistein proteinaz inhibitörü endojen bir protein olup sabit bir hızda üretilir ve tübüler sekresyon olmadan glomerüllerden serbestçe filtrelendir (6,7). Kreatininden farklı olarak yaş, cinsiyet, boy ve kas kitlesinden bağımsızdır. Sistatin C’nin referans

GFR ölçüm yöntemleri ile korelasyonu, kreatinine göre daha yüksektir (7). Sistatin C glomerüllerden serbestçe filtrelenmesi yönüyle, literatürde “ideal filtrasyon belirteci” olarak kabul edilmektedir (6).

Diyabetik nefropatinin erken teşhisi ve önlenmesi açısından T1DM’li hastaların etkin izlemi son derece önemlidir. Çalışmamızın ana amacı, iki yıl ve daha uzun süredir T1DM tanısı olan çocuk ve adölesanlarda eGFR formüllerini karşılaştırmaktır. Ayrıca bu çalışmada, günümüzde nefropati taramasında altın standart olarak kabul edilen mikroalbuminürinin sınırlı hassasiyeti ve özgüllüğü nedeniyle, DN’de erken aşamalarda ortaya çıkan hiperfiltrasyonu tespit edebilecek bir parametre bulunması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Etiyolojisi

Diyabetes Mellitus (DM), temel bulgusu hiperglisemi olan kronik ve metabolik hastalıklar grubudur (9). İnsülin sekresyonunda ya da etkisindeki yetersizlik sonucunda ortaya çıkar (9,10).

2.1.2. Diyabetes Mellitus Sınıflaması

Sınıflandırma, tedavinin belirlenmesi ve izlem açısından anahtar rol oynar. Amerikan Diyabet Birliği'nin oluşturduğu etiyolojik sınıflama, Tablo 1'de sunulmuştur (9).

Tablo 1. Diyabet sınıflaması

I- Tip 1 diyabet
A. İmmün aracılı
B. İdiopatik
II. Tip 2 diyabet
III. Diğer spesifik diyabet tipleri
A. Genetik beta hücre fonksiyon defektleri
1. Maturity-onset diabetes of the young (MODY)
2. Neonatal diyabet
3. Mitokondrial DNA
4. Diğer
B. İnsülin fonksiyonu ilişkili genetik defektler
C. Ekzokrin pankreas hastalıkları
D. Endokrinopatiler
E. İlaç veya kimyasal madde ilişkili
F. Enfeksiyonlar
G. İmmün ilişkili sık olmayan diyabet tipleri
H. Diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar
IV. Gestasyonel diabetes mellitus

2.2.TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

2.2.1 Tip 1 Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi

Tip 1 diyabet, otoimmün veya otoimmün dışı mekanizmalar aracılığıyla pankreas beta hücrelerinin hasarlanması sonucu ortaya çıkan diyabet çeşididir (9).

Tip 1 Diyabet, dünya genelinde 20 yaş altı diyabet vakalarının %85'inden fazlasını oluşturur (2). En yüksek insidans oranı, beş-dokuz yaş grubu ve ergenlik

dönemindeki (10-14 yaş) çocuklarda görülmektedir (1,2). Bu iki zirve döneminin ilkinin okula başlamayla birlikte artan enfeksiyöz ajan maruziyeti ilişkili olabileceği, ikinci zirvenin ise gonadal steroidlere ve insülin antagonisti olan büyüme hormonu salınımındaki artışa bağlı olabileceği düşünülmektedir (11).

Hastalığın görülme oranlarında bölgesel ve mevsimsel farklılıklar gözlenir. Kuzey enlemlerde yaşayanlarda hastalık daha sıktır. Mevsimsel olarak ise ilkbahar mevsiminde doğanlarda hastalık daha sık olmakla birlikte geç sonbahar, kış ve erken ilkbahar aylarında tanı konan vakalarda artış raporlanmıştır (1,2). Sosyoekonomik durum ile hastalığın ilişkisi yoktur ve görülme oranı kızlar ve erkeklerde neredeyse eşittir (2,11).

2.2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus Etiyolojisi ve Patogenezi

Pankreas adacıklarındaki insülin üreten beta hücrelerinin T hücresi aracılı yıkımı hastalığın ortaya çıkışındaki ana mekanizmadır. Genetik yatkınlık ve viral enfeksiyonlar, diyet, bağırsak mikrobiyomu gibi genetik olmayan faktörler arasındaki etkileşim hastalığın ortaya çıkmasına neden olur (12).

2.2.2.1. Genetik Faktörler

Başlıca genetik risk faktörleri MHC (büyük doku uygunluk kompleksi)'de yer alan Sınıf II HLA (Human Leukocyte Antigen) bölgesinde yer almaktadır ancak yaklaşık 60 HLA dışı lokus da hastalığa duyarlılık ile ilişkilidir. T1DM ile ilişkili en önemli lokuslar HLA-DR ve HLA-DQ'dur. HLA-DR3-DQ2 ve DR4-DQ8 haplotipleri duyarlılık ile ilişkilidir (12). DRB1*15- DQA1*01-

DQB1*06:02, DRB1*14-DQA1*01-DQB1*05:03, DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*03:03 haplotipleri ise hastalığa karşı koruyucudur (13).

Tip 1 diyabet öyküsüne sahip birinci derece akrabaları olan bireylerde, hayat boyu hastalığa yakalanma riski 15 kat daha yüksek olsa da T1DM tanısı olan çocukların en az %85'inde T1DM aile öyküsü bulunmamaktadır (11).

2.2.2.2. Otoimmünite

Tip 1 diyabet, otoimmünite varlığına bağlı olarak tip 1A ve tip 1B olarak sınıflandırılır. Tip 1B'de pankreas beta hücrelerinin otoimmün olmayan yıkımı söz konusudur. Tip 1A'da ise otoimmün yıkım vardır (14).

Otoantikörler B hücre otoimmünitesi göstergesidir. Tip 1 diyabette tanımlanan otoantikörlerden insülin otoantikörleri (IAA), glutamik asit dekarboksilaz otoantikörleri (anti- GAD), insülinomayla ilişkili antikor-2 (IA-2) ve adacık hücrelerinin çinko taşıyıcısına karşı gelişen otoantikörleri (ZnT8A), T1DM'li hastaların serumunda en sık bulunan otoantikörlerdir. Otoantikörlerin biri pozitifse T1DM riski hala oldukça düşüktür ancak iki veya daha fazla otoantikörün varlığı hastalığın gelişme olasılığının yüksek olduğunu gösterir. Kan glukoz değerlerinin normal olduğu, birden fazla otoantikör pozitifliğinin görüldüğü aşama evre 1, disgliseminin ortaya çıktığı ancak hiçbir klinik semptomun bulunmadığı aşama evre 2, son evre olan evre 3 ise semptomatik hastalığın görüldüğü evredir (13).

İmmün hücrelerin pankreas adacıklarını infiltre etmesi “insülitis” olarak adlandırılır ve beta hücrelerinin immün hasarlanma bulgusudur. (13). Beta hücre yıkım hızı oldukça değişkendir. Hastalığın son aşamasında, insülin salgısı çok azdır ya da yoktur, endojen insülin üretimi göstergesi olan plazma C-peptid düzeyleri çok düşüktür veya ölçülemeyecek düzeydedir (1, 9).

T1DM'li bireyler Hashimoto tiroiditi, çölyak hastalığı, Addison hastalığı, vitiligo ve myastenia gravis gibi diğer otoimmün hastalıklara daha yatkındırlar (12).

2.2.2.3. Çevresel Faktörler

Adacık otoimmünesinin potansiyel tetikleyicileri diyet, toksinler ve enfeksiyonlardır (12,13). Belirli gıda bileşenleri, bunların diyetteki göreceli miktarları ve bebeklik döneminde bu gıdaların tüketimine başlama yaşının otoimmünite ile ilişkisi üzerine yapılan çok sayıda çalışma, net bir sonuca varamasa da literatürde çinko, nikotinamid, D, C, E vitaminlerinin adacık otoimmünesine karşı koruyucu olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Pankreas beta hücrelerinin enterovirüslere duyarlı olduğu varsayıldığından, enteroviral enfeksiyonların T1DM patogeneğinde önemli bir rolü vardır. Viral enfeksiyonların görülme sıklığının arttığı kış aylarında T1DM tanılarının artması ve yazın en az sıklıkta görülmesi de bunu destekler.

Anne mikrobiyomuna maruziyet ve anne sütü, yenidoğanların mukozal immün sistemlerinin gelişimine pozitif etkisi yönüyle koruyucudur (12).

2.2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi

İnsülin salınımı, fizyolojik olarak post prandiyal durumda artar (anabolik durum), açlık durumunda azalır (katabolik durum). T1DM’de, insülin eksikliği nedeniyle katabolik durum abartılıdır. İnsülin eksikliği, kas ve yağ dokunun glukoz kullanımının azalmasına yol açarak post prandiyal hiperglisemiye neden olur. İnsülin yetersizliği derinleştikçe glikojenoliz ve glukoneogenez yoluyla aşırı glukoz üretilir ve açlık hiperglisemisi ortaya çıkar. Renal eşik aşıldığında (Serum glukoz > 180 mg/dL) osmotik diürez ve glukozüri meydana gelir. Bu durum dehidratasyon ve elektrolit kaybına yol açar. Glukoz hücrel yakıt olarak kullanılamadığından enerji açığını karşılamak için epinefrin, kortizol, büyüme hormonu ve glukagon hipersekresyonu görülür. Bu hormonların hipersekresyonu, glikojenoliz, glukoneogenez, lipoliz ve ketogenezi artırır (11). Keton cisimlerinin fazla üretimi ve derinleşen dehidratasyon diyabetik ketoasidoz (DKA) tablosuna neden olur (11,14). DKA’da karbondioksit atılımı ile asidozun düzeltilmesi amacıyla solunum paterni değişir, hızlı, derin, dispneik olmayan Kussmaul solunumu görülür. İlerleyen dehidratasyon, asidoz, hiperosmolalite ve beyin oksijen kullanımının azalması sonucu bilinç bozukluğu ortaya çıkar (11).

2.2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Klinik Belirti ve Bulgular

Kilo kaybı, poliüri, polidipsi, polifaji klasik klinik belirtilerdir (2,4). Hastaların üçte biri DKA ile tanı almaktadırlar (15).

Avrupa’da 24 merkezde ve 1260 çocukta yürütülen geniş çaplı bir çalışmada T1DM tanısı konmadan önce hastaların %25’inde ortalama semptom

süresinin iki haftadan az olduğu raporlanmıştır. Başvuru sırasında en sık görülen semptom poliüri olarak tespit edilmiş ve neredeyse hastaların tamamında saptanmıştır. Kilo kaybı ve halsizlik ise diğer sık klinik belirtilerdir (2).

2.2.5. Tip 1 Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Amerikan Diyabet Birliği'nin belirlediği Diyabet Tanı Kriterleri Tablo 2'de belirtilmiştir. Kriterlerin birinin sağlanması tanı koydurucudur (15).

Tablo 2. Diyabet tanı kriterleri

1. Diyabet semptomları olan hastada rastgele bakılan plazma glukoz düzeyi $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) olması
VEYA
2. Açlık plazma glukozu $\geq$ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) olarak ölçülmesi *. **
VEYA
3. Oral glukoz tolerans testinin ikinci saatinde plazma glukoz düzeyi $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) olması**
VEYA
4. Hemoglobin A1c $\geq$ 6,5 (48 mmol/mol) olması **
*Açlık: En az sekiz saat boyunca kalorik alımın olmaması.
** Açlık hiperglisemisi yokluğunda bu testler tekrarlanarak teyit edilmelidir.

2.2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Komplikasyonlar, akut ve uzun dönem komplikasyonlar olmak üzere iki grupta incelenmektedir. En sık görülen akut komplikasyonlar hipoglisemi, hiperglisemi ve DKA'dır.

Uzun dönem komplikasyonlar ise mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak gruplandırılmaktadır (9). Başlıca mikrovasküler komplikasyonlar nöropati, nefropati ve retinopatidir. Makrovasküler komplikasyonlar ise hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklardır (14).

2.2.6.1. Akut Komplikasyonlar

Hastalarda hipoglisemi ve hiperglisemi, özellikle erken başlangıçlı diyabeti olan çocuk ve adölesanlarda bilişsel fonksiyonlar ve beyin gelişimi üzerinde olumsuz etki yaratmaktadır. Tip 1 diyabetli hastalarda serum glukozu hedef aralığı 70–180 mg/dL'dir. Bu hedef aralığın sağlanması, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara karşı koruyucudur (16).

T1DM ile izlenen, yoğun insülin tedavisi almakta olan hastalarda haftada iki kez hipoglisemi meydana gelebilir (17). Sık tekrarlayan hipoglisemi varlığında mutlaka yeme bozuklukları sorgulanmalıdır (18). Hipogliseminin semptomları arasında titreme, solgunluk, halsizlik, terleme, anksiyete, açlık, taşikardi ve geçici bilişsel bozukluk yer alır. Şiddetli hipoglisemi, karbonhidrat veya glukagon uygulamak için başka bir kişinin yardımına ihtiyaç duyulduğu hipoglisemi çeşididir. Kardiyak disritmiler, nöbetler, fokal nörolojik anormallikler ve nadiren

kalıcı nörolojik bozukluk ve ölüm dahil olmak üzere önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

Diyabetik ketoasidoz, diyabetli hastalarda en sık görülen akut hiperglisemi acilidir. Mutlak insülin eksikliği veya yetersizliğinin neden olduğu bir tablodur. Çocuklarda sıklıkla T1DM teşhisinde ortaya çıkar. Gelişmekte olan ülkelerde DKA kaynaklı çocuk ölüm oranları %3-13'tür.

Diyabetik ketoasidozun biyokimyasal kriterleri aşağıda sıralanmıştır (19):

- I. Hiperglisemi (Serum glukoza > 11 mmol/L, > 200 mg/dL)
- II. Venöz pH < 7,3 ya da bikarbonat < 15 mmol/L
- III. Ketonemi ve/veya ketonüri

2.2.6.2. Uzun Dönem Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonlar, tanıdan ortalama olarak en az 5 yıl sonra ortaya çıkar. Sıkı glisemik kontrol, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişme ihtimalini önemli derecede azaltır (19).

Komplikasyonlara neden olan ana mekanizmalar hiperglisemiye bağlı ortaya çıkan oksidatif stres, ileri glikasyon sonucu oluşan son ürünlerin birikimi ve polyol, heksozamin, protein C kinaz yollarının aktivasyonudur. Hipergliseminin tetiklediği proinflamatuvar ve prokoagülasyon kaskadların aktivasyonu da vasküler komplikasyonların ortaya çıkmasına katkı sağlar (19, 20).

Diyabetik nöropati, sıklıkla alt ekstremitelerin distalinden başlayan, ağrı ve duyu fonksiyon kaybı ile karakterize bir nöropati çeşididir. Distal simetrik polinöropati, eldiven çorap dağılımı gösterir. Diğer diffüz nöropatiler ise otonom nöropatilerdir. Daha nadir olsa da periferik sinirleri tutan ve izole mononöropatileri içeren fokal nöropatiler ya da radikulopatiler görülebilir (21).

Diyabetik retinopati, en sık görülen retinal vasküler hastalıktır. Proliferatif ve non proliferatif evreleri vardır. Nonproliferatif evrede intraretinal mikrovasküler değişiklikler, proliferatif evrede ise retina veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumları görülür. Maküler ödem her iki evrede görülebilir. Asemptomatik seyredebildiği gibi kademeli ya da ani görme kaybı ile ortaya çıkabilmektedir (22).

Kardiyovasküler hastalıklar, T1DM'de mortalitenin önde gelen nedenlerindendir (23). Tip 1 diyabetin komplikasyonu olarak, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ya da inme görülebilir (24). Bu komplikasyon grubu geç dönemde ortaya çıksa da ateroskleroz ergenlik döneminde başlamaktadır. Risk faktörleri hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabetik böbrek hastalığıdır (DBH) (23).

Diyabetik nefropati, diyabetli hastalarının %20-50' sinde görülmektedir (25). Tip 1 diyabette, böbrek hastalığının gelişiminin mortalite artışında temel faktör olduğunu öne süren birçok çalışma bulunmaktadır (4, 25). Nefropatinin klinik evrelemesi erken hiperfiltrasyon aşamasından başlar ve aşikar nefropatiye ilerler (26). Nefropati gelişme riski bireyler arası değişkenlik göstermekle birlikte

sadece diyabet süresine bağılı değildir, aynı zamanda glisemik kontrol, kan basıncı ve genetik yatkınlık gibi faktörlerden etkilenir (25).

2.2.7. Tip 1 Diyabetes Mellitusta İnsülin Tedavisi ve İzlem

Temel tedavi olan insülin tedavisi, vücudun fizyolojik insülin salınımını taklit etmelidir (27). Prepubertal dönem için insülin doz aralığı 0,7-1 ünite/kg/gündür, ancak çok küçük çocuklara daha düşük dozlara ihtiyacı olabilir. Puberte döneminde, artmış büyüme hormonu konsantrasyonlarından kaynaklanan insülin direncindeki artış nedeniyle günlük insülin gereksinimi 1-2 ünite/kg/gün'e yükselir (28). Rekombinant insülin veya analogları, subkutan ya da pompa aracılığıyla sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilmektedir (27).

Hastaların tedavisinde çocuğu ve ebeveynlerini bir bütün olarak değerlendirmek ve çocuğun beslenme ile yaşam tarzını göz önünde bulundurarak önerilerde bulunmak önemlidir. Diyabet eğitiminin etkin şekilde verildiğinden emin olunmalıdır (29). Hastaların, endokrinologlar, diyetisyenler, psikologlar ve diyabet hemşireleri ile multidisipliner izlemi, komplikasyonların önlenmesi ve glisemik kontrolün sağlanmasında çok önemli rol oynar. Tedavi ve izlemde temel prensipler, serum glukoz düzeyini normal aralıkta tutmak, komplikasyonları, hipoglisemik semptomları önlemek ve fizyolojik büyüme, gelişmeyi desteklemektir (27).

Amerikan Diyabet Birliğı 2022 önerilerine göre hastaların izleminde yapılması gereken rutin taramalar şunlardır:

- A. Hipoglisemi:** Hipoglisemi semptomları sorgulanmalı, kan şekeri kayıtları incelenmelidir. Tanı konduktan itibaren taramaya başlanarak, üç ayda bir olacak şekilde taramaya devam edilmesi önerilir.
- B. Glisemik kontrol:** Hemoglobin A1c (HbA1c) ile değerlendirilir, HbA1c'nin %7'nin altında olması hedeflenir. Tanı konduktan itibaren taramaya başlanır, üç ayda bir tekrarlanması önerilir.
- C. Hipertansiyon:** Hastaların kan basıncı değerlerinin cinsiyet, yaş ve boy durumuna göre en az üç ölçümde ≥ 90 persentilde olması, yüksek sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı olarak tanımlanır. Bu değerler ≥ 95 persentilde ise hipertansiyon olarak adlandırılır. Hedef kan basıncı yaş, boy ve cinsiyete göre < 90 persentil ya da 13 yaş ve üzerindeki hastalarda $< 130/80$ mmHg'dir. Tanı konduktan itibaren kan basıncı ölçümü yapılmalı ve üç ayda bir olacak şekilde devam edilmelidir.
- D. Nöropati:** Ayak muayenesi yapılmalıdır, duyarlar, refleksler ve nabızlar değerlendirilmelidir. Diyabet süresi beş yılı geçtiyse veya 10 yaşından itibaren taramaya başlanması ve yıllık olacak şekilde taramaya devam edilmesi önerilir.
- E. Nefropati:** Spot idrarda albümin kreatinin oranının, 10 yaşından itibaren ya da diyabet süresi beş yılı geçtiyse taramaya başlanarak yıllık olacak şekilde devam edilmesi önerilir (29). Amerikan Diyabet Birliği, DN tarama yöntemi olarak albüminüriyi önermektedir. Literatürde tanımlanmış DN klinik bulguları ise idrar albümin atılımında ilerleyici artışın yanı sıra GFR'de düşüş ve artmış kan

basıncıdır (30, 31). Bu üç parametre DBH'nin tanı kriterleri olarak kabul edilmektedir (31).

F. Dislipidemi: Lipid profili ile iki yaşında taramaya başlanmalıdır. Başlangıçtaki LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) ≤ 100 ise ve normalse, üç yılda bir lipid profili tekrarlanmalıdır. LDL yüksekse veya glisemik kontrol zayıfsa yıllık olarak tekrarlanması önerilir.

G. Otoimmün tiroidit: Tiroid stimulan hormon (TSH) ile tarama yapılmalıdır. Tiroid otoantikörleri da taramaya eklenebilir. Tanıdan itibaren taramaya başlanması ve bir-iki yılda bir devam edilmesi önerilir. Hipotiroidi semptomları geliştiğinde ya da anti tiroid antikor pozitifliği durumunda testlerin tekrarlanması önerilir.

H. Çölyak Hastalığı: Doku transglutaminaz İmmünoglobulin A (IgA), ve serum total IgA birlikte değerlendirilmelidir Tanıdan itibaren ilk taramaya başlanması ve iki yıl içinde tekrarlanması önerilir. Ardından beş yıl sonra ya da gastrointestinal semptomlar gelişirse tekrarlanmalıdır.

İ. Retinopati: On bir yaş ve üstünde ya da üç-beş yıldır tanısı olan hastalarda taramaya başlanması ve iki yılda bir tekrarlanması önerilir.

J. Psikososyal sorunlar: Depresyon, aile çatışması, riskli davranışlar sorgulanmalıdır. Yedi-sekiz yaşından itibaren hastaların bu yönden değerlendirilmesi önerilir.

Bunlara ek olarak fiziksel aktivite ve beslenme öyküsü detaylı şekilde sorgulanmalıdır. Vücut ağırlığı ve kardiyovasküler risk faktörleri göz önünde

bulundurularak kalori ve besin alımı değerlendirilmelidir. Makro besin seçimleri hakkında ve karbonhidrat sayımı ile ilgili beslenme uzmanları tarafından kapsamlı beslenme eğitimi verilmelidir.

Günlük 60 dakika orta-yoğun şiddette aerobik aktivite ve haftada en az üç gün yoğun kas güçlendirme ve kemik güçlendirme egzersizleri önerilir (29).

Hastalar izlemde büyüme ve puberte açısından değerlendirilmelidir. Subkutan insülin uygulayan hastalarda lipohipertrofi veya atrofi açısından deri muayenesi yapılmalıdır (14).

2.3. DİYABETİK NEFROPATİ

2.3.1. Diyabetik Nefropati Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabetik nefropati, diyabetin böbrek üzerindeki etkileri sonucunda ortaya çıkan patolojik yapısal ve fonksiyonel değişikliklerdir. Bu değişiklikler proteinüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarında ilerleyici azalma ile karakterizedir (32).

Glomerüler bazal membran kalınlaşması, mezangial genişleme, nodüler skleroz ve glomerüloskleroz DN'nin patolojik bulgularıdır. Diyabet çalışmaları sıklıkla gözlemsel çalışmalar olduğundan ve böbrek lezyonlarının tutulumunu kanıtlayacak biyopsi verileri bulunmadığından, DN artık DBH olarak sınıflandırılmaktadır (33).

Erişkinlerde DBH, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya'da SDBH'nin en sık nedenidir (34). Diyabetik hastaların %20-40'ının kronik böbrek hastalığı (KBH) geliştireceği tahmin edilmektedir (33).

2.3.2. Diyabetik Nefropati Patogenezi

Diyabetik nefropati gelişiminde hiperglisemi anahtar rol oynar. Hipergliseminin çeşitli yollarla bu süreci etkilediği öne sürülmektedir. Sürekli yüksek konsantrasyonlarda seyreden glukoz düzeyi, hücreler için doğrudan toksik etki yapar. Hücre büyümesini, gen ve protein ekspresyonunu değiştirebilir. Ekstraselüler matriks ve büyüme faktörü üretimini artırır. Ayrıca oksidanlar ve glikasyon ürünleri gibi metabolik türevlerin oluşumu da indirekt olarak hipergliseminin etkilerini indükler. İleri glikasyon son ürünlerinin oluşumu, ekstraselüler matriks proteinleri ve hücre proteinlerindeki değişiklikler nedeniyle hücrelerde hasara neden olabileceği öne sürülmektedir.

Bazı glukoz metabolitlerinin sürekli üretimi, fosfolipitleri ve kinazları içeren sinyal yollarının sürekli aktivasyonu ile sonuçlanır. Poliol yolağına aşırı glukoz girişi, ozmotik damar hasarına yol açan sorbitolün dokuda birikimine neden olur. Bu yolun aktivasyonu ayrıca çeşitli enzim aktivitelerini de değiştirerek patolojik değişikliklere katkıda bulunur. Sürekli hiperglisemi ayrıca protein kinaz C'nin aktivasyonuna neden olur. Bu kinazın, diyabetik böbrekte artan renal kan akımına, vasküler geçirgenliğin, artan büyüme faktörü ve diyabetik böbrekte meydana gelen temel patolojik değişiklik olan ekstraselüler matriks üretimine neden olduğu gösterilmiştir. Ekstraselüler matriks bileşenlerinin üretimi arttığında, bazal membranlarda ve glomerulusun mezangial bölgelerinde birikir. Bu birikim, kapiller damarların yoğunluğunda ve glomerüler filtrasyon yüzey alanında azalmaya yol açar.

Böbrek hipertrofisi ve renal kan akımında artış, diyabetin başlangıcından hemen sonra ortaya çıkar. Böbrek afferent ve efferent arteriollerinde vazodilatasyon, GFR artışına ve hiperfiltrasyona neden olur. Böylece glomerüler kılcal duvardan daha fazla ultrafiltratın geçmesine neden olan intraglomerüler basınç artışı ortaya çıkar. Endotel ve mesangial hücreler, yanıt olarak daha fazla büyüme faktörü, sitokin ve ekstraselüler matriks üretirler. Değişen intrarenal hemodinamiğin mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, nitrik oksit, prostanoidler ve insülin benzeri büyüme faktörü-I gibi vazodilatatörlerin intrarenal hemodinamiğin değişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. (34).

Glomerüler filtrasyon bariyerindeki önemli başka bir değişiklik ise podosit kaybıdır. Podositler, glomerüler bazal membrana bağlanırlar ve albuminin glomerüler filtrata geçişini önlemede önemli rol oynarlar. Diyabetik böbrek hastalığında, azalan podosit sayısı idrarla albumin atılımına neden olur (35).

Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) diyabetik nefropatiyle sonuçlanan patolojik süreçlerde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu sistemi oluşturan elemanlar, renin, anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin (Ang) I-II ve aldosterondan oluşur. Renin, böbrekte bulunan jukstaglomerüler hücrelerden üretilir, anjiyotensinojenden Ang I üretilmesinde rol oynar. Anjiyotensin I'den ise ACE ile Ang II üretilir. Anjiyotensin II'nin arteriyoller düz kaslar üzerinde vasküler basıncı artırma etkisi vardır. Ayrıca böbreklerde sodyumun reabsorpsiyonunda rol oynayan aldosteron hormonunun üretimini uyarır. Kan hacmi düşük olduğunda, kan basıncı artar ve aldosteron

salınır. Böbreklerde, efferent arterioller, afferent arteriyollerden daha fazla konstriksiyona uğrar, bu da kanın glomerulusta birikmesine neden olarak glomerüler basıncı artırır. Böylece GFR korunur ve azalan böbrek kan akımına rağmen filtrasyon devam eder. Bunlar, Ang II'nin hemodinamik etkileridir. Diyabetik nefropatide artmış Ang II aktivitesi söz konusudur (36). Bahsedilen hemodinamik etkilerinin yanı sıra Ang II'in hemodinamik olmayan birçok etkisi vardır (34). Güçlü bir büyüme modülatörü ve proinflamatuvar peptid olan Ang II 'nin hemodinamik olmayan etkileri, reaktif oksijen türlerinin üretimi, ekstraselüler matriks birikimi, TGF β stimülasyonu, bağ dokusu büyüme faktör üretimi, platelet derived growth faktör üretimi ve makrofaj aktivasyonudur (34,36).

Obezite, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon komplikasyonlarından bağımsız olarak glomerüler hipertrofi, mezangial genişleme, glomerüloskleroz ve podosit hasarı ile karakterize edilen KBH gelişimine neden olur. Lipotoksisite, kas ve karaciğerde insülin direncine ve beta hücre yetersizliğine neden olur. Lipid vakuolizasyonu ile karakterize podosit hasarına yol açar (35).

2.3.3. Diyabetik Nefropatide Patolojik Bulgular ve Evreleme

Diyabetik nefropati evrelemesi, her evrede görülen patolojik bulgular ve GFR değişiklikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Diyabetik nefropatinin patolojik bulguları ve evrelemesi

Evre	GFR, Bulguların Ortaya Çıkma Süresi ve Klinik Belirtiler (37)	Diyabetik Nefropati Histopatolojik Sınıflaması (38)
1	GFR artmış ya da normaldir. Albüminüri veya hipertansiyon yoktur. Böbreklerin büyüklüğü %20, renal kan akımı %10-15 artmıştır. Diyabet tanısı sonrası beşinci yıldan itibaren başlar.	Glomerüler bazal membran kalınlaşması
2	Bazal membran kalınlaşması ve mezangiyal proliferasyon vardır ancak GFR normaldir. Klinik belirti yoktur. Tanıdan itibaren ortalama iki yıl içerisinde bu evredeki değişiklikler ortaya çıkar.	a. Hafif mezangiyal genişleme b. Şiddetli mezangiyal genişleme
3	Glomerüler hasarın klinik belirtilere neden olduğu ilk evredir. Diyabet başladıktan itibaren 5-10 yıl içerisinde bu evreye geçiş görülür. Hipertansiyon olup olmaksızın, mikroalbuminüri (idrar albümin atılımı: 30-300 mg/gün) görüldüğü evredir.	Nodüler skleroz (Kimmelstiel-Wilson lezyonları)
4	İrreversibl proteinüri (idrar albümin atılımı > 300 mg/gün) ve hipertansiyon görülür. GFR <60 ml/dk/1.73 m ² dir.	Tübülointerstisyel ve vasküler lezyonları içeren ileri derecede diyabetik glomerüloskleroz
5	GFR <15 ml/dk/1.73 m ² olan SDBH evresidir.	-

2.3.4 Tanı Kriterleri

Güncel olarak DN yerine DBH terimi kullanılmaktadır (33). Diyabetik böbrek hastalığı tanısı klinik bulgulara dayalıdır. Tanı kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

- Üç- altı ay arayla en az iki muayenede saptanan kalıcı albüminüri (>300 mg/gün).
- Yüksek kan basıncı
- Glomerüler filtrasyon hızında ilerleyici azalma (31).

Hastaların izleminde diyabet ilişkili olan ya da olmayan böbrek hastalığının ayrımını yapmak önemlidir. Öykü ve klinik bulgular yol göstericidir. Kesin tanı böbrek biyopsisi ile kalsa da diyabet süresi beş yıldan az olan hastalarda diyabetik böbrek lezyonlarının tespiti zordur (39).

2.3.4.1. Albüminüri

Albüminüri, diyabetik nefropatinin en erken ortaya çıkan göstergelerinden biridir. Nefropatinin erken evresinde glomerüler hipertrofi, hiperfiltrasyon ve hipoperfüzyon ortaya çıkar ve idrarla albümin atılım oranındaki artış bunu takip eder.

İdrar albümin atılımının 30-300 mg/24 saat veya 20-200 µg/dk arasında olması albüminüri (eski adıyla mikroalbüminüri) gelişimini gösterir. Aşık

proteinüri (eski adıyla makroalbüminüri) ise idrar albümin atılımının $> 200 \mu\text{g/dk}$ veya $> 300 \text{ mg/24}$ saat olmasıdır.

Üç ila altı aylık bir süre içinde alınan üç idrar numunesinden en az ikisinde anormal albümin atılımının saptanması ile albüminüri doğrulanır. Kalıcı albüminürinin son dönem böbrek hastalığına ilerlemeyi öngördüğü gösterilmiştir (40).

Egzersiz, menstürasyon, enfeksiyonlar, ateş, böbrek hastalıkları ve hiperglisemi albüminüri derecesini etkileyen faktörlerdir. Ayrıca, albüminüri geçici olarak da ortaya çıkabilir, bu nedenle anormal sonuçlanan testlerin tekrarlanması önerilir (4,40). Bu kısıtlılıklarına rağmen mikroalbüminüri, DBH'nin öngörülmesinde ve tespitinde halen altın standart yöntem olarak kullanılmaktadır (4).

2.3.4.2. Yüksek Kan Basıncı ve Hipertansiyon

Hastanın kan basıncı değerlerinin cinsiyet, yaş ve boy durumuna göre en az üç ölçümde >90 percentilde olması durumunda, “yüksek sistolik ve/veya diastolik kan basıncı” olarak tanımlanır (29). Bu değerler > 95 percentil ise “hipertansiyon” olarak adlandırılır (29, 40). Hipertansiyon, 24 saatlik ayaktan kan basıncı ölçümü ile doğrulanabilmektedir (40).

2.3.4.3. Glomerüler Filtrasyon Hızı

Tahmini olarak hesaplanan ya da ölçüm yoluyla elde edilen GFR, böbrek hastalığı açısından risk altında olan hastalarda değerlendirilmesi gereken bir

parametredir. Glomerüler filtrasyon hızı ölçümü, sadece glomerüler filtrasyon ile elimine edilen inulin, ioheksol, iyotalamat, teknetyum 99m dietilentriamin pentaasetik asit (99mTc-DTPA) ve krom 51-etilendiamin tetraasetik asit (51Cr-EDTA) gibi ekzojen filtrasyon belirteçlerinin klirensi ile ölçülür. Ancak bu yöntemlerin dezavantajı, klirens eğrisini doğru bir şekilde hesaplamak amacıyla hastalardan tekrarlayan kez kan alınması için hastane yatışı gerektirmeleridir. Bu yöntemler, klinik uygulamada ve büyük ölçekli klinik araştırmalarda rutin olarak kullanılmazlar. Klinik pratikte bu yöntemlerin yerine, serum kreatinin ve/ veya serum sistatin C düzeyleri ile hesaplanan tahmini GFR (eGFR) değerleri kullanılmaktadır.

Serum kreatinin ve sistatin C endojen filtrasyon belirteçleridir (41). Kreatinin, iskelet kasındaki kreatin fosfatın ya da diyetle (örneğin et veya kreatin takviyeleri) alınan kreatinin metabolizması sonucu oluşan son ürünüdür. Kreatinin, böbrek glomerülleri tarafından serbestçe filtrelenir, reabsorpsiyona uğramaz ve proksimal tübül tarafından aktif olarak salgılanır. Ayrıca, endojen kaynağı iskelet kası olması nedeniyle yaş, cinsiyet ve ırk/etnik köken gibi çeşitli demografik faktörlerden etkilenir (42). Serum kreatinin düzeyinin yaşa göre referans aralıkları, 1-5 yaş için 0,3-0,5 mg/dL, 5-11 yaş için 0,5-0,7 mg/dL'dir. On bir yaş üzerindeki çocuklarda kızlar için 0,7-0,9 mg/dL, erkekler için 0,7-1,2 mg/dL'dir (43).

Sistein proteinaz inhibitör proteini olan sistatin C, tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızda üretilir. Proksimal tübülde katabolizmaya uğrayarak

serbestçe filtrelendirir. Neredeyse tamamen reabsorbe edilir. Serum sistatin C düzeyleri cinsiyet, yaş, vücut büyüklüğü ve kompozisyonu, beslenme durumu gibi hasta özelliklerinden çok daha az etkilenir (42). Sağlıklı yetişkinlerde serum sistatin C düzeyi 0,8-1 mg/L olup, 291 çocuktan alınan örnekler üzerinde yapılan bir çalışmada, çocukların serum sistatin C düzeylerinin bir yaşından itibaren erişkin düzeylere ulaştığını göstermiştir (44).

Karaciğer, tiroid hastalıkları, glukokortikoid kullanımında sistatin C düzeyi yükselir (44). Tiroid disfonksiyonu hem kreatininin hem de sistatin C'nin serum düzeylerini etkiler (45).

Glomerüler filtrasyon hızının doğru değerlendirilmesi klinik uygulama, araştırma ve halk sağlığı açısından çok önemlidir (46). Çocuk ve adölesanlarda normal GFR değerleri Tablo 4'te sunulmuştur (47).

Tablo 4. Çocuk ve adölesanlarda normal glomerüler filtrasyon hızları

Yaş (yıl)	Cinsiyet	Ortalama GFR $\pm$ Standart Sapma (mL/dk /1,73m ²)
2-12	Kız/ erkek	133 $\pm$ 27
13-21	Erkek	140 $\pm$ 30
13-21	Kız	126 $\pm$ 22

Pediyatrik popülasyonda en erken nefropati bulgularından biri olan glomerüler hiperfiltrasyonu tanımlayan kesin eşik GFR değeri tam olarak belirlenmemiştir, 120-180 mL/dk/1,73m² arasında değişmektedir (40, 48).

Hiperfiltrasyon, T1DM tanısı konulduktan sonraki ilk beş yılda ortaya çıkmaktadır (4).

Ulusal Böbrek Vakfı-Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi'nin (NKF-DOQI) 2002 yılında oluşturduğu KBH evrelemesi Tablo 5'te gösterilmektedir (47).

Tablo 5. Kronik böbrek hastalığı evrelemesi

KBH Evresi	GFR (mL/dk/1,73m²)	Tanım
1	≥ 90	Normal veya artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı
2	60-89	Hafif GFR azalması ile birlikte böbrek hasarı
3	30-59	Orta düzeyde GFR azalması
4	15-29	Şiddetli GFR azalması
5	<15 veya diyaliz	Son dönem böbrek hastalığı

Kreatininin kısıtlılıkları göz önüne alındığında, GFR tahminlerinin doğruluğu artırmak amacıyla sistatin C'ye dayalı denklemler geliştirilmiştir. Bu formüller, doğruluk ve kesinlik açısından farklılık gösterebilir de genel popülasyon için en az kreatinine dayalı denklemler kadar iyi oldukları öne sürülmektedir (49). Glomerüler filtrasyon hızı değerlendirmesine yönelik mevcut kılavuzlar kreatinine dayalı eGFR'yi, başlangıç testi olarak önermektedir. Kreatininin doğruluğunun daha az olduğu bilinen durumlarda sistatin C'ye dayalı formüller veya kreatinin ile sistatin C kombinasyonunun kullanıldığı formüller ile eGFR'nin doğrulanması önerilmektedir (46).

Glomerüler hiperfiltrasyon, özellikle T1DM’li hastalarda DBH olarak da tanımlanan DN’nin en erken aşaması olarak tanımlanabilir. Glomerüler hiperfiltrasyonu takiben mikroalbuminüri gelişir. Glomerüler filtrasyon hızı, albuminüri artışıyla beraber azalmaya başlar. Makroalbuminürik aşamada GFR hızla azalır, hipertansiyon gelişir ve son aşamada böbrek yetmezliği ortaya çıkar (5). Bu bilgiler ışığında, nefropatinin mikroalbuminürik aşamadan önce tespitinin ve zamanında terapötik müdahalelerin yapılmasının, DN' ye bağlı oluşacak tıbbi ve ekonomik yükün azaltılmasında önemli rolü olduğu sonucuna varılmaktadır (50).

Tablo 6’da DBH evreleri gösterilmektedir (4).

Tablo 6. Diyabetik böbrek hastalığı evreleri

Evre	Glomerüler Filtrasyon Hızı	Albuminüri	Tahmini Süre
1-Hiperfiltrasyon	Normal/ Artmış	Normoalbuminüri	Diyabet başlangıcı ila ilk beş yıl
2- Sessiz	Normal	Normoalbuminüri	Diyabet başlangıcından iki yıl sonra
3- Yeni Başlayan	Normal veya hafif azalmış	Mikroalbuminüri	Diyabet başlangıcından 5-10 yıl sonra
4- Aşık	Azalmış (<60 mL/dk/1,73 m ²)	Makroalbuminüri	Diyabet başlangıcından 10-15 yıl sonra
5- Üremik	Belirgin azalmış (<15 mL/dk/1,73 m ²)	Azalan albuminüri	

Klinik pratikte, T1DM’li birçok hastada DN evreleri klasik şekilde ilerlemez. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması Kohortu’nda eGFR değeri <60 mL/ dk/ 1.73 m² olan hastaların (%28) yarısında önceden albuminüri olmadığı bildirilmiştir. Aynı zamanda, mikroalbuminürik olan çoğu hastanın

izlemde idrar albümin atılımında ilerleyici artış olmaz, tedaviye bağlı ve kendiliğinden ortaya çıkan “albüminüri remisyonu” yaygın olarak gözlemlenir (51). Makroalbüminüri, bozulmuş GFR'ye ilerleme riski ile 50 kat daha fazla ilişkilidir ancak makroalbuminürik hastaların %60'ında 15 yıllık takip süresi sonrasında bile eGFR'nin $> 60 \text{ mL/ dk/ } 1,73\text{m}^2$ olduğu tespit edilmiştir (52). Özetle, albüminürideki artışa GFR'de azalma her zaman eşlik etmez. Albüminüri dinamik bir süreçken, GFR değişiklikleri genellikle ilerleyicidir. Glomerüler filtrasyon hızı, böbrek sonuçları üzerinde albüminüriden daha belirleyici bir parametredir. Bu nedenle, hastalar DN açısından değerlendirilirken özellikle erken aşamalarda, albüminüri ve GFR değişiklikleri birlikte değerlendirilmelidir (53).

2.3.5. Diyabetik Nefropatinin Önlenmesi ve Tedavi Seçenekleri

Glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü, obezitenin önlenmesi diyabetik nefropatinin ilerlemesini/ böbrek fonksiyonunun bozulmasını önlemek ve yavaşlatmak için en önemli stratejilerdir (4).

Kalıcı albüminüri adölesanlara, proteinürinin önlenmesi amacıyla ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) başlanmalıdır (40). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve ARB'ler RAAS blokajı sağlayarak sistemik kan basıncını düşürürler. Ancak renoprotektif etkileri bunun ötesindedir. DBH' nin karakteristik özelliği olan artmış intraglomerüler basıncı da azaltmaktadırlar (35).

Kan basıncı yüksek ancak hipertansiyon derecesinde değil ise sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite, uyku, kilo kontrolü gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Sigara kullanımından kaçınılmalıdır (29). Hipertansiyon varlığında ise ACE inhibitörleri önerilmektedir (40).

2.4. TAHMİNİ GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI DENKLEMLERİ

2.4.1. Schwartz Formülü

Schwartz formülü, serum kreatinin düzeyini baz alan bir eGFR formülüdür. 1970'li yılların ortalarında inülin klirensi referans alınarak geliştirilmiştir. Hafif ve ileri KBH evresindeki 349 çocukta yapılmış bir kohort çalışmasında tanımlanmıştır. Hesaplanabilmesi için, boy, serum kreatinin düzeyi ve K sabiti gereklidir. K sabiti, yaş ve cinsiyet kaynaklı farklılıkları hesaba katacak şekilde hesaplanmıştır (49). K sabiti, bir yaşa kadar prematüre doğan çocuklarda 0,33, term doğan çocuklarda 0,44'tür. Bir- on üç yaş aralığında 0,55'tir. Adölesanlarda cinsiyete göre farklı değerler alınır. Bu değerler kızlar için 0,55, erkekler için 0,70'tir (44). Formülün geliştirildiği dönemde kullanılan serum kreatinin ölçüm yöntemi, alkalın pikrat kolorimetrik reaksiyonuna dayanan Modifiye Jaffe metodudur. Enzimatik serum kreatinin ölçüm yönteminin geliştirilmesiyle birlikte farklı formüller geliştirilmiş ve bu formül de güncellenmiştir. Ancak, uygulama kolaylığı nedeniyle çocuklarda böbrek fonksiyonu değerlendirmede günümüzde en sık kullanılan formüldür (49).

$$Schwartz \ eGFR(mL/dk/1,73 \ m^2) = K \times \frac{Boy \ (cm)}{Serum \ kreatinin(mg/dL)}$$

2.4.2. Sistatin C'ye Dayalı Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

Denklemleri

2.4.2.1. CKiD Formülü

2012 yılında Schwartz ve arkadaşları tarafından bulunan bir formüldür. Kronik böbrek hastalığı olan 1-16 yaş aralığındaki 600 çocuğun dahil edildiği CKiD (Chronic Kidney Disease in Children- Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığı) kohort çalışmasındaki veriler kullanılmıştır. Glomerüler filtrasyon hızı, ioheksol klirensi ile ölçülerek CKiD formülü valide edilmiştir. Aynı çalışmada, nefelometrik ve türbidometrik yöntemle ölçülen serum sistatin C değerleri karşılaştırılmıştır. Nefelometrik sistatin C ölçüm yönteminin, diğer yöntemle göre GFR ile korelasyonu daha yüksek sonuçlanmıştır. Doğrulama veri setinde, eGFR ile ioheksol klirensi ile ölçülen GFR arasındaki korelasyon 0,92 saptanmıştır. Bu formül kullanılarak GFR tahmini yapıldığında, ioheksol ile ölçülen GFR ile yüksek korelasyona sahip değerler elde edildiği bildirilmiştir (54).

$$CKiD \ eGFR \ (mL/dk/1,73 \ m^2) = 70,69 \times (Serum \ Sistatin \ C \ (mg/L))^{-0,931}$$

2.4.2.2. Zappitelli Formülü

Bu formül, 2006 yılında Zappitelli ve arkadaşları tarafından kronik böbrek hastalığı olan 103 çocuk hastada yapılmış prospektif bir çalışma sonucunda elde

edilmiştir. İotalamat testi ile GFR ölçümleri yapılmıştır, nefelometrik ölçümle elde edilen serum sistatin C düzeyleri kullanılmıştır. Bu çalışmada, sadece serum sistatin C düzeyini kullanan formül ile serum kreatinin ve sistatin C'yi kombine şekilde kullanan iki formül tanımlanmıştır. Bu formüller ile Schwartz eGFR formülü ve iotalamat GFR ölçümü karşılaştırıldığında, Zappitelli formüllerinin, Schwartz formülünden daha duyarlı olduğu ve kombine formül ile elde edilen değerlerin, %95 güven aralığı içinde en yüksek hassasiyeti gösteren formül olduğu belirtilmiştir (55).

$$Zappitelli\ eGFR\ (mL/dk/1,73\ m^2) = 75,94x\ (Serum\ Sistatin\ C(mg/L))^{-1,17}$$

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGULAR

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde Ağustos 2019-Ağustos 2022 tarihleri arasında takip ve tedavi amacıyla izlenen, en az iki yıldır T1DM tanısı olan çocuk ve adolesan verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Tiroid disfonksiyonu, kardiyak, metabolik veya nörolojik hastalık, böbrek veya kas hastalığı, amputasyonu olanlar, glukokortikoid kullanımı, anti hipertansif ilaç kullanımı saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.2. KLİNİK VE LABORATUVAR İNCELEMELER

Hasta verilerine, çocuk endokrinoloji poliklinik dosyaları ve hastane işletim sistemine kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, diyabet süresi, kan basıncı değerleri kaydedildi.

Hastane işletim sistemi kayıtları taranarak elde edilen olgulara ait serum kreatinin (Siemens ADVIA® Chemistry System), idrar mikroalbumin (Atellica® NEPH System) ve serum sistatin C (Atellica® NEPH System) düzeyleri incelendi. Kreatinin ölçümünde izotop dilüsyon kitle spektrometrisi ile izlenebilir kinetik Jaffe Yöntemi kullanıldı. Serum sistatin C ile idrarda mikroalbumin konsantrasyonları nefelometrik yöntem ile tayin edildi. Hemogloblin A1c (Tosoh

Automated Glycohemoglobin Analyzer HLC- 723® G8) düzeyleri ise iyon değişim yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi ile ölçüldü.

Dosya kayıtlarında yer alan, olguların antropometrik değerlendirmelerinin tamamı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde yapıldı. Vücut ağırlıkları, elektronik tartı aracılığıyla kilogram (kg) birimiyle ölçüldü. Boy ölçümleri ise santimetre (cm) biriminde ayaklar çıplak ve birleşik durumda, Harpenden stadiometresine sırt, kalça ve ayak topuklarıyla temas halinde, dik bir şekilde sabit dururken ölçüldü. Vücut kitle indeksi, bireyin kilogram biriminden vücut ağırlığının boyunun metre biriminden karesine bölünmesi yoluyla hesaplandı.

Kan basıncı değerlerinin cinsiyet ve boya göre persentil ölçümleri için Flynn ve arkadaşlarının çalışması kullanıldı. Sistolik ya da diastolik kan basınçları 95 persentilin üzerinde olan olgular hipertansif kabul edildi (56). Tahmini glomerüler filtrasyon hızı hesaplamasında kreatinine dayalı Schwartz eGFR formülü ve sistatin C'ye dayalı CKiD ve Zappitelli eGFR formülleri kullanıldı (54,55). Glisemik kontrol açısından “HbA1c < %7” iyi glisemik kontrol, “HbA1c $\geq$ %7” kötü glisemik kontrol olarak değerlendirildi (16, 29).

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik ve bilimsel açıdan onay (12.09.2022 tarihli 669 no'lu karar) alındı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 15.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum- maksimum değer) ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri, varyasyon katsayısı, Skewness ve Kurtosis değerleri) kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan verilerde, gruplar arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis Testleri kullanıldı. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact ki kare testi kullanıldı. Değişkenlerin tanısal karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite ve spesifite değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde (AUC) Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 177 çocuk ve adölesan olgu dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler ve diyabet süresi dağılımı Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Olguların yaş, antropometrik ölçümler ve diyabet süresine göre dağılımı

	Ortalama±SS	Ortanca (Minimum-maksimum)
Yaş (yıl)	13,3±3,2	14,0 (3,0-17,0)
Boy (cm)	156,6 ±15,9	158,0 (102,0-186,4)
Vücut Ağırlığı (kg)	52,6 ±16,4	52,4 (16,0-98,0)
VKİ (kg/m²)	20,8±3,8	20,3 (14,0-35,0)
Diyabet süresi (yıl)	6,6±3,6	6,0 (2,0-16,0)

Olguların %49’u kız, %51’i erkekti. Erkek/ kız oranı 1,04’tü.

Olguların diyabet süresine göre dağılımı Tablo 8’ de verilmiştir. Diyabet süresi beş yıl üzeri olan olgular, tüm olguların %56,5 ‘ini oluşturmaktaydı.

Tablo 8. Olguların diyabet süresine göre dağılımı

Diyabet süresi (yıl)	N (%)
2-5	77 (43,5)
6-10	75 (42,4)
>10	25 (14,1)

Diyabet süresi ile Schwartz eGFR formülü arasında saptanan negatif korelasyon anlamlı olmakla birlikte çok zayıftı ($r=-0,213$, $p= 0,004$). Diyabet süresi ile CKiD ve Zappitelli eGFR formülleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Olguların serum HbA1c ortalamaları ve standart sapmaları $\%9,1\pm1,8$, ortanca ve minimum-maksimum HbA1c değerleri ise $\%8,7$ (5,0-14,6) olarak saptandı.

Olgular glisemik kontrol durumuna göre iki gruba ayrıldığında, olguların $\%91$ 'inde kötü glisemik kontrol tespit edildi. Olguların yalnızca $\%9$ 'unda iyi glisemik kontrol mevcuttu (Tablo 9).

Tablo 9. Olgularda glisemik kontrolün dağılımı

Hemoglobin A1c	N (%)
< $\%7$	16 (9)
$\geq \%7$	161 (91)

Serum HbA1c $\geq \%7$ olan olgularda, HbA1c ile diyabet süresi arasında pozitif korelasyon olmakla birlikte çok zayıftı ($r= 0,156$ $p= 0,048$).

Hemoglobin A1c ve serum sistatin C arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Hemoglobin A1c ve serum kreatinin arasında pozitif korelasyon saptanmakla beraber çok zayıftı ($r=0,187$ $p=0,013$).

Hemoglobin A1c ve Schwartz eGFR formülü arasında saptanan negatif korelasyon anlamlı olmakla birlikte çok zayıftı ($r=-0,211$ $p=0,005$). Hemoglobin A1c ile diğer eGFR formülleri arasında korelasyon saptanmadı.

Olguların %96,54'ü normoalbuminürik, %2,31'i mikroalbuminürik ve %1,15'i makroalbuminürikti (Tablo 10).

Tablo 10. Olgularda idrar mikroalbumin atılımının dağılımı

İdrar mikroalbumin düzeyi (mg/gün)	N (%)	Ortalama±SS	Ortanca (Minimum-maksimum)
<30 mg	167 (96,54)	3,9±7,6	0 (0-29)
30- 300 mg	4 (2,31)	43,7±13,8	43,4 (31-57)
> 300 mg	2 (1,15)	302	302

Olgular, normoalbuminürik ve mikro/makroalbuminürik olarak gruplandırıldığında, mikro/makroalbuminürik olan grupta, Zappitelli ve CKiD formülleri ile elde edilen ortalama eGFR değerleri ve diyabet süresi normoalbuminürik gruba göre daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Mikro/makroalbuminürik grupta ise Schwartz formülü ile elde edilen eGFR ortalaması ve serum HbA1c ortalaması daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 11).

Tablo 11. Normoalbuminürik ve mikro/makroalbuminürik olguların tahmini glomerüler filtrasyon hızları, serum Hemogloblin A1c düzeyleri ve diyabet süreleri

	Normoalbuminürik olgular Ortalama±SS Ortanca (Minimum-maksimum) (N: 167)	Mikro/makroalbuminürik olgular Ortalama±SS Ortanca (Minimum -maksimum) (N: 6)	P
Schwartz eGFR (mL/dk/1,73 m²)	155,1±21,9 156 (92,5-192,9)	157,3±29,0 153,5 (124,5-190,9)	0,625
CKiD eGFR (mL/dk/1,73 m²)	98,7±16,4 95,9 (66,9-155,1)	81,6±18,9 89,2 (49,1-95,9)	0,068
Zappitelli eGFR (mL/dk/1,73 m²)	116,1±24,4 111,5 (70,9-190,9)	91,7±25,6 101,7 (48,0-111,5)	0,068
Diyabet süresi (yıl)	6,6±3,6 6,0 (2,0-16,0)	5,8±4,0 5,0 (2,0-10,0)	0,338
Serum HbA1c (%)	9,1±1,7 8,7 (5,0-14,6)	9,5±2,9 9,2 (5,2-14,0)	0,539

Olguların SKB'ye göre %8,5'i, DKB'ye göre ise %13, 5'i hipertansifti (Tablo 12).

Tablo 12. Olguların kan basıncı persentillerine göre dağılımı

	N	%
Sistolik Kan Basıncı (persentil)		
<50	61	34,5
50-90	88	49,6
90-95	13	7,4
>95	15	8,5
Diastolik Kan Basıncı (persentil)		
<50	30	16,9
50-90	93	52,5
90-95	30	17,1
>95	24	13,5

Schwartz eGFR formülü ile SKB arasında saptanan negatif korelasyon çok zayıftı ($r=-0,165$ $p= 0,028$).

Schwartz eGFR formülü ve DKB arasında çok zayıf güçte negatif korelasyon saptandı ($r=-0,190$ $p= 0,012$). Zappitelli ve CKiD formülleri ile kan basınçları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Olguların eGFR formülleri ile elde edilen ortalama değerleri, Schwartz formülüne göre “hiperfiltrasyon” ile, Zappitelli ve CKiD formüllerine göre ise “normal GFR” ile uyumluydu (Tablo 13).

Tablo 13. Olguların tahmini glomerüler filtrasyon hızları

eGFR Formülleri (mL/dk/1,73 m²)	Ortalama±SS Ortanca (Minimum-maksimum)
Schwartz	155,5±22,3 156,1 (92,5-192,9)
CKiD	98,4±16,5 95,9 (49,1-155,1)
Zappitelli	115,5±24,5 111,5 (48,0-190,9)

Olguların eGFR değerleri, cinsiyetlere göre iki gruba ayrıldığında Schwartz formülünün ortalama değeri erkeklerde daha yüksekti. Zappitelli ve CKiD formüllerinin ortalama değerleri ise kızlarda daha yüksekti (Tablo 14).

Tablo 14. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı formüllerinin cinsiyetlere göre dağılımı

eGFR Formülleri (mL/dk/1,73 m²)	Kız Ortalama±SS Ortanca (Minimum-maksimum)	Erkek Ortalama±SS Ortanca (Minimum-maksimum)	p
Schwartz	144,5±20,9 143,9 (92,5-190,9)	165,9±18,2 167,9 (116,6-192,9)	<0,001
CKiD	103,4±17,9 104,1 (49,1-155,1)	93,5±13,4 93,6 (70-140)	<0,001
Zappitelli	123,1±26,7 123,5 (48,0-190,9)	108,3±19,8 108,0 (75,1-179,2)	<0,001

Olguların ortalama serum sistatin C ve kreatinin düzeyleri Tablo 15’te verilmiştir.

Tablo 15. Olguların serum sistatin C ve kreatinin düzeyleri

	Ortalama±SS	Ortanca (Minimum-maksimum)
Serum Kreatinin (mg/dL)	0,6±0,1	0,6 (0,4-1,1)
Serum Sistatin C (mg/L)	0,7±0,2	0,7 (0,4-1,5)

Olguların serum kreatinin düzeyi ile yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ’leri arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 16). Serum sistatin C düzeyi ile yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Tablo 16. Serum kreatinin ile yaş, antropometrik ölçümler arasındaki ilişki

	Serum Kreatinin	
	r	p
Yaş	0,641	<0,001
Boy	0,700	<0,001
Vücut Ağırlığı	0,557	<0,001
Vücut Kitle İndeksi	0,343	<0,001

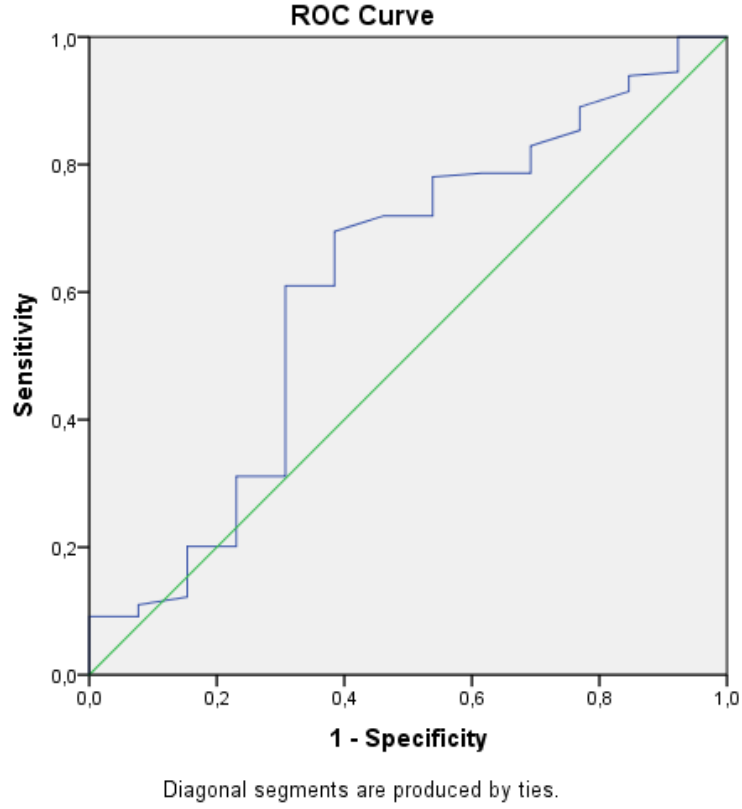
Olgular, serum sistatin C ve kreatinin düzeyleri cinsiyetlere göre gruplandırıldığında, her iki parametrenin ortalama değeri erkeklerde daha yüksek tespit edildi (Tablo 17).

Tablo 17. Serum sistatin C ve kreatininin düzeylerinin cinsiyetlere göre dağılımı

	Kız Ortalama±SS Ortanca (Minimum-maksimum)	Erkek Ortalama±SS Ortanca (Minimum-maksimum)	p
Serum Sistatin C (mg/L)	0,7±0,2 0,7 (0,4-1,5)	0,8±0,1 0,7 (0,5-1,0)	<0,001
Serum Kreatinin (mg/dL)	0,6±0,1 0,6 (0,4-0,9)	0,7±0,1 0,7 (0,5-1,1)	<0,001

Günümüzde pediatrik popülasyonda en sık kullanılan eGFR formülü olan Schwartz formülü kullanıldığında, hiperfiltrasyonu ($GFR > 120 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$) tanımlayan sistatin C sınır değerinin olup olmadığı, ROC analizi ile değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda, serum sistatin C'nin 0,655 mg/L

sınır değerinde, sensitivitesi %69,5, spesifitesi %61,5, AUC 0,616 olacak şekilde hiperfiltrasyonu anlamlı biçimde tanımladığı saptandı (Şekil 1).



Şekil 1. Serum sistatin C ile Schwartz formülünün ROC Analizi

Olgular, hiperfiltrasyonu belirleyen serum sistatin C sınır değerine (0,655 mg/L) göre iki gruba ayrıldı. Sistatin C düzeyi sınır değerin üzerinde olan grubun ortalama HbA1c yüzdesi, diğer grubun ortalama HbA1c yüzdesinden daha yüksekti. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 18).

Tablo 18. Olguların serum sistatin C sınır değerine göre serum HbA1c düzeyleri

	Serum sistatin C < 0,655 mg/L (N:63) Ortalama±SS Ortanca (Minimum-maksimum)	Serum sistatin C ≥ 0,655 mg/L (N:114) Ortalama±SS Ortanca (Minimum-maksimum)	<i>p</i>
HbA1c (%)	9,24±2,2 8,9 (6,2-14,5)	9,01±1,6 8,6 (5,0-14,6)	0,143

Olgular, normoalbuminürik ve mikro/makroalbuminürik olmak üzere iki gruba ayrıldığında, mikro/makroalbuminürik olan grubun %83,3'ünde ve normoalbuminürik grubun %67'sinde serum sistatin C düzeyleri 0,655 mg/L ve üzeri olarak saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 19).

Tablo 19. Olguların serum sistatin C sınır değerine göre idrar mikroalbumin atılımları

		Serum sistatin C düzeyi			
		<0,655 mg/L		≥ 0,655 mg/L	
		Sayı	(%)*	Sayı	(%)*
N:173					
	Normoalbuminüri	55	32,94	112	67,06
	Mikro/makroalbuminüri	1	16,7	5	83,3
$\chi^2=0,778$ $p=0,665$					

*: Satır Yüzdesi

5. TARTIŞMA

Diyabetik nefropati, T1DM’de en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Erken dönemde teşhis edilmesi, ilerleyen yıllarda ortaya çıkabilecek SDBH’ nin önlenmesi açısından büyük önem taşır (4).

Tip 1 diyabetli hastaların %10-67' sinde, diyabetin erken dönemlerinde GFR'de belirgin suprafizyolojik bir yükselme gözlenir. Glomerüler hiperfiltrasyonun, geri dönüşü olmayan nefron hasarına yatkınlık oluşturduğu ve dolayısıyla diyabette böbrek hastalığının başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunduğu varsayılmaktadır (8). Bjornstad ve arkadaşlarının altı yıl boyunca takip ettikleri 646 T1DM’li hastada yaptıkları çalışmada, hastalarda “başlangıçta hiperfiltrasyon olması durumu”nun ($eGFR \geq 120 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) yıllık $\geq 3 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ kayıp olarak tanımlanan “hızlı eGFR azalması” ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (57). Bu nedenle, T1DM’li hastalarda hiperfiltrasyonun erken tespiti, DN’nin erken tanısında ve ilerlemesinin önlenmesinde anahtar rol oynayabilir. Currie ve arkadaşlarının derlemesinde DN’nin günümüzde tespit edilebilen en erken klinik bulgusunun mikroalbüminüri olduğu, her ne kadar hassasiyeti ve özgüllüğü sınırlı olsa da klinik pratikte en sık kullanılan belirteç olduğu belirtilmiştir. Bu derlemede, serum sistatin C düzeylerinin GFR ve DN progresyonu ile iyi korelasyon gösterdiği, kreatininin aksine kas kütesinden bağımsız olduğu ve erken DN’nin tespiti açısından kreatininden daha hassas bir gösterge olduğu vurgulanmıştır (58). Mikroalbüminürinin kısıtlılıkları ve DN’de ilk ortaya çıkan değişiklikliklerin GFR değişiklikleri olduğu göz önünde

bulundurulduğunda, DN taramasının hassasiyeti yüksek bir GFR belirteci ile yapılmasının nefropatinin erken teşhisi açısından büyük önem arz ettiği söylenebilir.

Literatürdeki T1DM’li çocuk ve adölesanlarda yapılan çalışmalar incelendiğinde, ortalama diyabet süresinin 3,6 yıl olduğu, 12-19 yaş aralığındaki 977 T1DM’li hastanın dahil edildiği SEARCH çalışmasında olguların ortalama serum sistatin C düzeyi 0,75 mg/L olarak saptanmıştır (59). Ayrıca, Maahs ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama diyabet süresi $8,7 \pm 2,9$ yıl olan 259 T1DM’li adölesanda ortalama serum sistatin C düzeyi $0,688 \pm 0,127$ mg/L olarak bildirilmiştir (60). Bökenkamp ve arkadaşları, 1 gün-18 yaş aralığındaki böbrek hastalığı olmayan 258 çocuğu dahil ettikleri çalışmalarında serum sistatin C referans aralığının 0,7-1,38 mg/L olduğunu bildirmişlerdir (61). Randers ve arkadaşları, böbrek hastalığı olmayan 137 çocukta yaptıkları çalışmada serum sistatin C ortalama düzeyinin $0,72 \pm 0,12$ mg/L olduğunu tespit etmiştir (62). Olguların ortalama diyabet sürelerinin $6,6 \pm 3,6$ yıl olarak saptandığı çalışmamızda, serum sistatin C düzeyleri, 0,4-1,5 mg/L aralığında seyretti ve ortalama düzey $0,7 \pm 0,2$ mg/L olarak saptandı. Bu sonuçlar literatür ile uyumluydu.

Olgularımızın serum sistatin C düzeyleri ile boy, vücut ağırlığı, VKİ ve yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmezken, serum kreatinin düzeyi ile bu parametreler arasında pozitif korelasyon saptandı. Groesbeck ve arkadaşlarının 719 sağlıklı adölesanda yaptığı çalışmada da yaş ve serum kreatinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (63).

Bökenkamp ve arkadaşları, böbrek hastalığı olan 184 çocukta yaptıkları çalışmada serum sistatin C düzeylerinin, kreatininden farklı olarak yaş, cinsiyet, boy ve kas kitlesinden bağımsız olduğu sonucuna varmıştır (7). Benzer şekilde, Chuang ve arkadaşları da hastanede yatan 27911 çocuk hastanın serum kreatinin düzeylerini analiz ettikleri çalışmalarında, serum kreatinin düzeylerinin yaş ile birlikte arttığını ortaya koymuşlardır (64). Çalışmamızda da elde edilen yaş ve serum kreatinin düzeyi arasındaki pozitif ilişki, büyümeyle birlikte kas kütlesinin artmasıyla ilişkilendirilebilir. Chuang ve arkadaşlarının da bahsettiği gibi erkeklerin, kızlara göre daha fazla androjenik etkiye maruz kalmaları sonucu kas kütlesi artışları daha fazladır (64). Serum kreatinin düzeylerinin hastaların yaş ve antropometrik ölçümleri ile değişkenlik göstermesi bu parametrenin kullanılabilirliğini kısıtlarken, diğer parametrelerden etkilenmeyen serum sistatin C düzeyi, her hasta grubunda kullanılabilir bir belirteç olabileceği yönünde umut vadetmektedir. Serum sistatin C düzeyinin yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ parametrelerinden bağımsız olması, böbrek fonksiyonunun daha doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayabilir.

Çalışmamızda, serum sistatin C düzeyleri erkeklerde daha yüksek tespit edildi. Literatür taraması yapıldığında, Bökenkamp ve arkadaşlarının çalışmasında cinsiyetler arası fark saptanmazken, serum sistatin C düzeylerinin cinsiyetlere göre farklılık gösterdiği çalışmalara rastlanmıştır. Groesbeck ve arkadaşlarının 719 sağlıklı adölesanda yaptıkları çalışmada, serum sistatin C düzeyleri erkeklerde, kızlardan %12,5 daha yüksek saptanmıştır (63). Maahs ve arkadaşları, 259 T1DM'li ve 78 sağlıklı adölesanda yaptığı çalışmada T1DM'li grupta, serum

sistatin C düzeylerinin erkeklerde daha yüksek olduğunu tespit etmiştir (60). Groesbeck ve arkadaşlarının da bahsettiği gibi sistatin C düzeyi ve cinsiyetler arasındaki farklılık, ekstrarenal eliminasyon süreçlerindeki farklılıklar, hormonal varyasyonlar ve kız bireylerdeki birtakım biyolojik faktörlerin ölçüm yöntemlerini etkilemesinden kaynaklanıyor olabilir (63).

Bökenkamp ve arkadaşları, böbrek hastalığı olan ve olmayan 184 çocuğun inülin klirensini ölçerek, serum sistatin C düzeyinin inülin klirensi ile korelasyonunun ($r=0,88$), serum kreatinin düzeyine kıyasla ($r=0,72$) daha yüksek olduğunu saptamışlardır (7). Bu veriler, serum sistatin C düzeylerinin GFR tahmininde kreatininden üstün olduğunu düşündürmektedir. Buysschaert ve arkadaşları, 46 T1DM'li erişkin hastada yaptıkları çalışmada, serum kreatinin parametresine kıyasla sistatin C'nin, T1DM'lilerde GFR tahmininde daha ayırıcı olduğunu ve bu popülasyonda rutin olarak kullanılmasını önermişlerdir (65). Bacchetta ve arkadaşlarının KBH'si olan ve olmayan çocukları dahil ettiği çalışmasında ise Schwartz eGFR, Zappitelli eGFR ve inülin klirensi GFR ortalamaları 151 ± 58 , 96 ± 31 ve 101 ± 32 mL/dk/1,73 m² olarak saptanmıştır, GFR ölçülemediğinde sistatin C'ye dayalı eGFR'nin kullanılması önerilmiştir (6).

Literatürdeki veriler, T1DM'li hastalarda GFR'nin değerlendirilmesinde serum sistatin C'ye dayalı eGFR formüllerinin, kreatinine dayalı formüllerden üstün olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır. Çalışmamızda sistatin C ile HbA1c, diyabet süresi, kan basıncı veya mikroalbüminüri arasında korelasyon saptanmadı ve sistatin C'ye dayalı formüller ile bu parametreler arasında da istatistiksel olarak

anlamli ilişki yoktu. Öte yandan, Schwartz fomülü ve bu parametreler arasındaki tespit edilen korelasyonlar da zayıftı. Albuminürisi olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında, eGFR formülleri arasında fark saptanmadı. Sonuç olarak, çalışmamızda karşılaştırılan bu üç eGFR formülünün birbirine üstünlüğü tespit edilemedi.

Çalışmamızda, Schwartz formülünün ortalama değeri cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında erkeklerde daha yüksek, Zappitelli ve CKiD formüllerinin ortalama değerleri ise kızlarda daha yüksek saptandı. Ottosson Frost ve arkadaşlarının derlemesinde sistatin C'ye dayalı eGFR denklemleri cinsiyetlere göre incelendiğinde sınıra yakın düzeyde farklılık gösterdiği bildirilmiştir (66). Üç formülde de paydada yer alan serum kreatinin veya serum sistatin C düzeyleri, çalışmamızda erkeklerde daha yüksekti. Schwartz eGFR ortalamasının erkeklerde daha yüksek tespit edilmesi, formülde kullanılan boy değerlerinin erkeklerde kreatinin düzeylerinden daha yüksek seyretmesi veya k sabiti ile ilişkili olabilir.

Ortalama diyabet süresinin $6,6 \pm 3,6$ yıl olduğu çalışmamızda, olguların %3,46'sında mikro/makroalbuminüri tespit edildi. Alleyn ve arkadaşlarının 471 T1DM'li çocuk ve adölesanda yaptıkları çalışmada hastaların %9,3'ünde kalıcı mikroalbuminüri saptanmıştır. Alleyn ve arkadaşları, genç hastalarda mikroalbuminürinin geçici olabileceği, kendiliğinden gerileyebileceği veya pubertal büyüme ve gelişme ile renal hemodinaminin değişmesinden kaynaklanabileceği sonucuna varmışlardır ve bu nedenle mikroalbuminürik hasta oranının düşük saptanabileceğini belirtmişlerdir (67). Mikroalbuminürinin, T1DM

tanısından 5-10 yıl sonra ortaya çıkabildiği bilinmektedir (4). Her ne kadar olgularımızın %91'inde kötü glisemik kontrol olması, daha yüksek oranda mikro/makroalbüminüri görülebileceğini düşündürse de mikro/makroalbüminürik olgu oranının düşük saptanmasına, mikroalbüminürinin geçici olması ve kendiliğinden gerilemesinden ziyade olguların ortalama T1DM sürelerinin yeterince uzun olmaması neden olmuş olabilir.

Olgularımızın sistatin C'ye dayalı eGFR değerlerinin normoalbüminürik grupta daha yüksek, Schwartz formülü ile hesaplandığında ise daha düşük olduğu tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. CKiD ve Zappitelli formüllerinin normoalbüminürik ve mikro/makroalbüminürik gruplardaki p değerleri (0,068) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 0,05'e yakındı. İddia edilemez ama bu durum, daha büyük bir örneklem kullanılması durumunda azalmış GFR'nin tespitinde sistatin C'ye dayalı eGFR formülleri olan Zappitelli ve CKiD formüllerinin daha belirleyici olabileceklerini düşündürebilir. Ancak DN seyrinde, GFR'deki düşüşten önce hiperfiltrasyon ortaya çıkar (5). Bu nedenle, DN'nin erken aşamalarındaki GFR değişikliklerini tespit edebilen, mikroalbüminüri gelişmeden önce ortaya çıkabilen bir parametrenin tanımlanması önemlidir.

Çalışmamızda karşılaştırılan Schwartz, Zappitelli ve CKiD eGFR formüllerinin ortalamaları birbirinden farklıydı. En yüksek ortalama değer Schwartz formülü ile elde edildi ve Zappitelli formülü ile elde edilen eGFR ortalaması, CKiD eGFR ortalamasından yüksekti. Gaebe ve arkadaşları, ortalama

diyabet süresi $13,1 \pm 3,3$ yıl ve ortalama HbA1c düzeyi $\%8,3 \pm 1,4$ olan 53 T1DM'li adölesan ve genç erişkinde yaptıkları çalışmada, serum kreatinine dayalı beş eGFR formülü ile elde edilen değerleri, ioheksol ile yapılan GFR ölçümleri ile karşılaştırdıklarında, ortalama mutlak hatanın $11,8-26,8 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ arasında seyrettiğini ve eGFR değerlerinin, GFR değerlerinden yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, daha doğru sonuç verdiği bildirilen enzimatik serum kreatinin ölçüm yöntemi kullanılsa da GFR olduğundan yüksek tahmin edilmiştir (68). Acaralp ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde, diyabetik hastalarda serum kreatinin düzeyine dayalı eGFR formüllerinin GFR'yi olduğundan fazla tahmin etmesi, kötü glisemik kontrol ile ilişkilendirilmiştir ve hipergliseminin indüklediği organik katyon taşıyıcılarının upregülasyonunun, proksimal tübülден artmış kreatinin sekresyonuna neden olarak GFR'nin olduğundan fazla tahminine yol açtığı bildirilmiştir (69). Schwartz ve arkadaşlarının 600 kronik böbrek hastalığı olan çocukta eGFR formüllerini karşılaştırdıkları çalışmada Zappitelli ve CKiD eGFR formülleri benzer derecede doğru sonuçlar vermiştir. Ancak, CKiD eGFR formülünün ioheksol GFR ölçümünün $\%30$ 'u içindeki oranı Zappitelli formülüne göre daha yüksek saptanmıştır. Zappitelli formülünün, serum sistatin C düzeyi $1,3 \text{ mg/L}$ 'den küçük olduğunda GFR'yi olduğundan hafif düzeyde daha yüksek, $1,3 \text{ mg/L}$ 'den büyük olduğunda ise hafif düzeyde daha düşük tahmin ettiği bildirilmiştir (70). Her ne kadar, Schwartz formülünün GFR'yi olduğundan yüksek tahmin ettiği literatürde yoğun biçimde tartışılrsa ve bu üç formül arasında en doğru GFR tahmini yapan formülün CKiD formülü olduğu bildirilse de çalışmamızda hangi eGFR formülünün en doğru sonuç verdiği yönünde bir bulgu

elde edilemedi. Olguların GFR'lerinin ölçülmesi ve formüllerin bu ölçümler ile karşılaştırılması bu durumu aydınlatılabilir. Her ne kadar Schwartz formülü ile olduğundan daha yüksek GFR tahminleri yapılabilse de sistatin C ve Schwartz eGFR formülü ile ROC analizi yapıldığında hiperfiltrasyonu saptayabilen bir serum sistatin C sınır değeri tespit edildi (0,655 mg/L). Bu sınır değeri, DN'nin erken aşamalarının tespitine yardımcı olabilir. Salem ve arkadaşlarının T1DM'li ve mikroalbuminürik 31, T1DM'li ve normoalbuminürik 29 hastadan ve 30 çocuktan oluşan kontrol grubu ile yürüttükleri çalışmada serum sistatin C'nin albuminüri tespitinden önce ve diyabetin erken döneminde (iki-beş yıl) kullanılabilen, umut verici bir gösterge olduğu bildirilmiştir (50). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak sistatin C'nin hiperfiltrasyonu saptamada hassas bir belirteç olduğu tespit edildi. Elde ettiğimiz bu sonuç, serum sistatin C parametresinin, DN'nin en erken aşaması olan hiperfiltrasyonun tespitinde eGFR değerlerinden bağımsız olarak kullanılabilecek umut verici bir gösterge olabileceğine işaret edebilir.

Magee ve arkadaşlarının T1DM'li hastalar üzerinde yapılan 10 çalışmayı inceledikleri metaanalizde, hiperfiltrasyonun 11 yıl sonra orta veya ciddi derecede artmış albuminüri riski ile ilişkili olduğu bildirmişlerdir (71). Bu nedenle, mikroalbuminüri ve azalmış GFR'den önce ortaya çıkan hiperfiltrasyonun tespiti çok önemlidir. Çalışmamızdaki serum sistatin C düzeyi sınır değeri yüksek olan olguların, mikro/makroalbuminüri açısından uzun dönem izlemi, T1DM'li hastaların prognozu açısından önemli veriler sunabilir ve bu sınır değerini belirleyiciliğini arttırabilir. Benzer şekilde, daha büyük örneklemelerde yapılacak

olan çalışmalar da tespit edilen serum sistatin C sınır değerlerinin belirleyiciliğini arttırabilir veya farklı sınır değerler ortaya koyabilir.

Olgularımız, alışmamızda elde edilen serum sistatin C sınır değerine göre gruplandırıldığında, serum sistatin C düzeyi 0,655 mg/L'nin altında olan grubun ortalama HbA1c düzeyi, serum sistatin C düzeyi 0,655 mg/L ve üzeri olan gruba göre hafif yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İstatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememesi, glisemik kontrolün beslenme alışkanlıkları, egzersiz gibi çok sayıda heterojen faktörden etkilenmesi veya örneklem büyüklüğünden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda, mikro/makroalbüminürik olan grubun %83,3 'nde ve normoalbüminürik grubun %67'sinde serum sistatin C düzeyleri 0,655 mg/L ve üzeri olarak saptandı, istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Bu sonuç, DN tarama yöntemi olarak kullanılan albüminürinin kısıtlılıkları göz önünde bulunduğunda, sınır değeri yüksek olan gruptaki olguların prospektif olarak uzun dönem izlemi yapıldığında, artan T1DM maruziyetinin etkisiyle bu olgularda mikroalbüminüri veya makroalbminrinin ortaya çıkabileceğini düşündürebilir. Ayrıca, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da mikro/makroalbüminürik olguların %83,3'nn serum sistatin C düzeyi sınır değerin üzerindeydi. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç, mikro/makroalbüminürik olguların uzun süreli izlemi yapılması durumunda, istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkabileceği anlamına gelebilir.

Glomerüler filtrasyon hızından bağımsız olarak hiperfiltrasyonu tespit edebilen serum sistatin C sınır değerlerinin bulunması, DN'nin teşhisini kolaylaştırmasının yanı sıra ilerlemesinin önlenmesine katkı sağlayabilir. Tez çalışmamız, gelecekte yapılabilecek bu türde bir çalışmanın değerini vurgulamak açısından önemli sonuçlar ortaya koymaktadır.



6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde Ağustos 2017-Ağustos 2022 tarihleri arasında takip ve tedavi amacıyla izlenen, en az iki yıldır T1DM tanısı olan 177 çocuk ve adölesan incelendi.
2. Olguların ortalama yaşı $13,3 \pm 3,2$ yıl olarak saptandı.
3. Olguların kız/erkek oranı 1,04 idi.
4. Olguların %96,54'ü normoalbuminürik, %2,31'i mikroalbuminürik ve %1,15'i makroalbuminürikti.
5. Olguların %9'unda iyi glisemik kontrol, %91'inde ise kötü glisemik kontrol saptandı.
6. Kötü glisemik kontrollü hastalarda HbA1c ile diyabet süresi arasında pozitif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf güçte bir ilişki bulundu ($r=0,156$ $p=0,048$).
7. Hemoglobin A1c ve serum sistatin C arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r=-0,128$ $p=0,090$).
8. Hemoglobin A1c ve serum kreatinin arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ve zayıf güçte bir ilişki mevcuttu ($r=0,187$ $p=0,013$).
9. Olguların ortalama serum kreatinin düzeyi $0,6 \pm 0,1$, serum sistatin C düzeyi ise $0,7 \pm 0,2$ olarak tespit edildi.
10. Serum sistatin C ile yaş, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

11. Serum kreatinin ile yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p<0,001$).
12. Kız olguların serum sistatin C değerlerinin ortancası 0,7 (0,4-1,5) ortalaması $0,7\pm0,2$ iken erkek olguların ortancası 0,7 (0,5-1,0), ortalaması $0,8\pm0,1$ olarak tespit edildi. Kız olguların serum kreatinin değerlerinin ortancası 0,6 (0,4-0,9), ortalaması $0,6\pm0,1$ iken erkek olguların ortancası 0,7 (0,5-1,1), ortalaması $0,7\pm0,1$ olarak saptandı. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).
13. Olguların Schwartz eGFR değerinin ortalaması $155,5\pm22,3$, ortancası 156,1 (92,5-192,9) olarak tespit edildi. Olguların CKiD eGFR değerlerinin ortalaması $98,4\pm16,5$, ortancası 95,9 (49,1-155,1) olarak bulundu. Olguların Zappitelli eGFR değerlerinin ortalaması $115,5\pm24,5$, ortancası 111,5 (48,0-190,9) olarak tespit edildi.
14. Olgularda serum sistatin C'nin hiperfiltrasyonu ($\text{GFR}>120 \text{ mL /dk/1.73 m}^2$) saptamadaki performansı, Schwartz eGFR referans alınarak ROC analizi ile değerlendirildi. Sistatin C sınır değeri 0,655 mg/L, sensitivite %69,5, spesifitesi %61,5, AUC 0,616 olarak saptandı.
15. Diyabet süresi ile Schwartz eGFR değerleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($r=-0,213$; $p=0,004$). Diyabet süresi ile CKiD eGFR ve Zappitelli eGFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$).
16. Hemoglobin A1c ile Schwartz eGFR arasında negatif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı ve zayıf bir ilişki tespit edildi. ($r=-0,211$; $p=0,005$).

Hemoglobin A1c ile CKİD eGFR ve Zappitelli eGFR formülleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($r=0,113$ $p=0,135$).

17. Kız olguların Schwartz eGFR değerlerinin ortancası 143,9 (92,5-190,9), ortalaması $144,5 \pm 20,9$, erkek olguların ortalaması $165,9 \pm 18,2$, ortancası 167,9 (116,6-192,9) olarak tespit edildi. Kız olguların CKİD eGFR değerlerinin ortancası 104,1 (49,1-155,1), ortalaması $103,4 \pm 17,9$ olup erkek olguların ortalaması $93,5 \pm 13,4$ ortancası 93,6 (70-140) olarak saptandı. Kız olguların Zappitelli eGFR değerlerinin ortancası 123,5 (48,0-190,9), ortalaması $123,1 \pm 26,7$, erkek olguların ortancası 108,0 (75,1-179,2) ortalaması ise $108,3 \pm 19,8$ olarak tespit edildi. Üç eGFR formülü için de cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).
18. Olguların SKB'ye göre %8,5'i, DKB'ye göre ise %13, 5'i hipertansifti.
19. Sistolik kan basıncı ile Schwartz eGFR arasında negatif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı ve zayıf bir ilişki mevcuttu ($r=-0,165$ $p=0,028$). Sistolik kan basıncı ile CKİD eGFR ve Zappitelli eGFR formülleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($r=0,060$ $p=0,427$).
20. Diastolik kan basıncı ile Schwartz eGFR formülü arasında negatif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı ve zayıf bir ilişki tespit edildi ($r=-0,190$ $p=0,012$). Diastolik kan basıncı ile CKİD eGFR ve Zappitelli eGFR formülleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($r=-0,010$ $p=0,897$).
21. Olgular normoalbuminürik ve mikro/makroalbuminürik olarak iki gruba ayrıldığında, normoalbuminürik grupta Schwartz eGFR'nin ortanca değeri 156 (92,5-192,9) ortalaması $155,1 \pm 21,9$, CKİD eGFR'nin ortanca değeri

95,9 (66,9-155,1) ortalaması $98,7 \pm 16,4$ ve Zappitelli eGFR'nin ortanca değeri 111,5 (70,9-190,9) ortalama değeri ise $116,1 \pm 24,4$ olarak saptandı. Normoalbuminürik grupta diyabet süresinin ortanca değeri 6 (2-16) ortalama değeri $6,6 \pm 3,6$ yıldır. Mikro/makroalbuminürik grupta Schwartz eGFR'nin ortanca değeri 153,5 (124,5-190,9) ortalaması $157,3 \pm 29$, CKiD eGFR'nin ortanca değeri 89,2 (49,1-95,9) ortalaması $81,6 \pm 18,9$ ve Zappitelli eGFR ortanca değeri 101,7 (48,0-111,5) ortalaması $91,7 \pm 25,6$ olarak saptandı. Diyabet süresi ortanca değeri normoalbuminürik grupta 6 (2-16) ortalaması $6,6 \pm 3,6$, diğer grupta ise ortanca 5 (2-10), ortalama değeri ise $5,8 \pm 4$ idi. Normoalbuminürik grupta serum HbA1c ortanca değeri 8,7 (5,0-14,6) ortalama değeri $9,1 \pm 1,7$, mikro/makroalbuminürik grupta ise serum HbA1c ortanca değeri 9,2 (5,2-14,0) ve ortalaması $9,5 \pm 2,9$ olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

22. Olgular, serum sistatin C 0,655 mg/L altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldığında, serum HbA1c ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p = 0,143$).

23. Mikro/makroalbuminürik olan olguların %83,3 'ünde, normoalbuminürik olguların %67,06'sında serum sistatin C düzeyleri 0,655 mg/L ve üzeri olarak saptandı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

7. ÖZET

Tip 1 diyabetes mellitus, genetik yatkınlığı olan bireylerde, pankreas beta hücrelerinin hasarlanması sonucu ortaya çıkan insülin eksikliği ve hiperglisemi ile karakterize endokrin ve metabolik bir bozukluktur. İyi glisemik kontrolün sağlanması, özellikle erken aşamalarda mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığını ve progresyonunu önemli ölçüde azaltır. Hastalığın seyrinde en sık görülen mikrovasküler komplikasyon diyabetik nefropatidir. Diyabetik nefropati, gelişmiş ülkelerde SDBH' nin önde gelen nedenlerinden biri olmasının yanı sıra diyabetin diğer komplikasyonlarının görülme ihtimalini de arttırmaktadır.

Nefropati tespitinde en sık kullanılan yöntem mikroalbuminüri taramasıdır. Ancak DN'de ilk ortaya çıkan bulgu, bir GFR değişikliği olan hiperfiltrasyondur.

Günümüzde, tahmini glomerüler filtrasyon hızının hesaplanmasında en yaygın kullanılan belirteç serum kreatinin düzeyidir. Sistatin C “ideal filtrasyon belirteci” olarak tanımlanmıştır ve serum sistatin C düzeyleri kullanılarak da glomerüler filtrasyon hızı tahmini yapılabilmektedir.

Çalışmamızda, iki yıl ve daha uzun süredir T1DM tanısı olan çocuk ve adölesanlarda sistatin C'ye dayalı CKiD ve Zappitelli ile kreatinine dayalı bir glomerüler filtrasyon hızı formülü olan Schwartz formülleri karşılaştırıldı. Ek olarak, günümüzde nefropati taramasında altın standart olarak kabul edilen mikroalbuminürinin sınırlı hassasiyeti ve özgüllüğü nedeniyle, DN'de erken aşamalarda ortaya çıkan hiperfiltrasyonu tespit edebilecek bir parametre bulunması amaçlandı.

Çalışmamızda sistatin C ile HbA1c, diyabet süresi, kan basıncı veya mikroalbuminüri arasında korelasyon saptanmadı ve sistatin C'ye dayalı formüller ile bu parametreler arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Schwartz fomülü ve bu parametreler arasındaki tespit edilen korelasyonlar da zayıftı. Ayrıca, albuminürisi olan ve olmayan hastalar arasında, GFR formülleri arasında fark yoktu. Sonuç olarak, çalışmamızda karşılaştırılan bu üç eGFR formülünün birbirine üstünlüğü tespit edilemedi. Ancak, günümüzde pediatrik popülasyonda en sık kullanılan eGFR formülü olan Schwartz formülü kullanıldığında, hiperfiltrasyonu ($GFR > 120 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$) tanımlayan bir serum sistatin C sınır değeri bulundu. Sistatin C'nin 0,655 mg/L sınır değerinde, sensitivitesi %69,5, spesifitesi %61,5, AUC 0,616 olacak şekilde hiperfiltrasyonu anlamlı biçimde tanımladığı saptandı. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç, serum sistatin C parametresinin, diyabetik nefropatinin en erken aşaması olan hiperfiltrasyonun tespitinde tahmini glomerüler filtrasyon hızından bağımsız olarak kullanılabilecek umut verici bir gösterge olabileceğine işaret edebilir.

Anahtar kelimeler: *Tip 1 diyabet, nefropati, sistatin C, glomerüler filtrasyon hızı*

8. SUMMARY

Type 1 diabetes mellitus is an endocrine and metabolic disorder leading to destruction of pancreatic beta cells particularly in individuals with genetic predisposition. This condition is characterized by insulin deficiency and resultant hyperglycemia. Achieving glycemic control significantly reduces the frequency and progression of microvascular complications, especially in the early stages. The most common microvascular complication observed in the course of the disease is diabetic nephropathy. In addition to being a leading cause of end stage renal disease in developed countries, it also increases the likelihood of other complications associated with diabetes.

The most commonly used method for detecting nephropathy is screening for microalbuminuria. However, the earliest sign of diabetic nephropathy is hyperfiltration.

Serum creatinine level is the most widely used marker for the estimation of the glomerular filtration rate. Cystatin C has been identified as an "ideal filtration marker," and estimated glomerular filtration rate can also be calculated using cystatin C.

In our study, we compared cystatin C-based CKiD and Zappitelli formulas with the creatinine-based Schwartz estimated glomerular filtration rate formula in children and adolescents diagnosed with Type 1 diabetes mellitus for two years or longer. Additionally, we aimed to identify a parameter capable of detecting hyperfiltration in the early stages of nephropathy, given the limited sensitivity and specificity of microalbuminuria as the gold standard for nephropathy screening.

In our study, we found no correlation between cystatin C and Hemoglobin A1c, diabetes duration, blood pressure, or microalbuminuria. Additionally, there was no statistically significant relationship observed between cystatin C-based formulas and these parameters. Also, the correlations identified between the Schwartz formula and these parameters were weak. There was no difference in GFR formulas between patients with and without albuminuria. As a result, our study couldn't determine any superiority among the eGFR formulas we compared. However, when the Schwartz formula, the most commonly utilized eGFR formula in the pediatric population, was applied, a serum cystatin C cutoff value defining hyperfiltration ($\text{GFR} > 120 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) was identified. At the cutoff value of 0.655 mg/L for cystatin C, it was found to significantly define hyperfiltration with a sensitivity of 69.5%, specificity of 61.5%, and an AUC of 0.616. The findings of our study imply that serum cystatin C is a promising potential marker for identifying hyperfiltration, the initial phase of diabetic nephropathy, regardless of estimated glomerular filtration rate.

Keywords: *Type 1 diabetes, nephropathy, cystatin C, glomerular filtration rate*

9. KAYNAKLAR

- (1) DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 Diabetes. *The Lancet*. 2018;391(10138):2449-2462.
- (2) Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481-497.
- (3) Marcovecchio ML, Tossavainen PH, Dunger DB Prevention and treatment of microvascular disease in childhood type 1 diabetes. *Br Med Bull*. 2010;94(1):145-164.
- (4) Muntean C, Starcea IM, Banescu C. Diabetic kidney disease in pediatric patients: A current review. *World J Diabetes*. 2022;13(8):587-599.
- (5) Premaratne E, Verma S, Ekinci EI, Theverkalam G, Jerums G, MacIsaac RJ. The impact of hyperfiltration on the diabetic kidney. *Diabetes Metab* 2015; 41:5–17.
- (6) Bacchetta J, Cochat P, Rognant N, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Dubourg L. Which Creatinine and Cystatin C Equations Can Be Reliably Used in Children? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(3):552-560.
- (7) Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C—a new marker of glomerular filtration rate in children independent of height and age. *Pediatrics*. 1998; 101:875–81.
- (8) Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1023-1039.
- (9) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1): S81–S90.
- (10) Kahn SE. The importance of b-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4047-58.
- (11) Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

- (12) Zajec A, Trebušak Podkrajšek K, Tesovnik T, Šket R, Čugalj Kern B, Jenko Bizjan B, et al. Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Established Facts and New Insights. *Genes* 2022;16 ;13(4):706.
- (13) Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*.2019;15(11):635–50.
- (14) Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dündar B, Abacı A, Akçay T. *Temel Çocuk Endokrinoloji*. Nobel Tıp Kitapevi, 2013.
- (15) American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*.;41(Supplement 1): S13–27.
- (16) DeBock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1270.
- (17) Gregory JM, Moore DJ, Simmons JH. Type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Rev*. 2013;34(5):203-215.
- (18) Annan SF, Higgins LA, Jelleryd E, Hannon T, Rose S, Salis S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(8):1297–321.
- (19) Dhatriya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):40.
- (20) Melendez-Ramirez LY, Richards RJ, Cefalu WT. Complications of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*.2010;39(3):625–40.
- (21) Feldman E. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 13;5(1).
- (22) Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med (Lond)*. 2022;22(2):112–6.
- (23) Bjornstad P, Donaghue KC, Maahs DM. Macrovascular disease and risk factors in youth with type 1 diabetes: time to be more attentive to treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):809–20.

- (24) Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes* 2008 ;26(2):77–82.
- (25) Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(Suppl 1):3–15.
- (26) Sindhu D., Sharma G.S., Kumbala D. Management of diabetic kidney disease: Where do we stand? A narrative review. *Medicine*. 2023;102: e33366.
- (27) Ferber C, Mao CS, Yee JK. Type 1 Diabetes in Youth and Technology-Based Advances in Management. *Advances in Pediatrics*. 2020; 67:73-91.
- (28) Cengiz E, Danne T, Ahmad T, Ayyavoo A, Beran D, Ehtisham S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(8):1277–96.
- (29) American Diabetes Association. 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021.16;45(Supplement_1): S208–31.
- (30) Satirapoj B. Tubulointerstitial Biomarkers for Diabetic Nephropathy. *J. Diabetes Res*. 2018; 2018: 2852398.
- (31) Varghese RT, Jialal I. Diabetic Nephropathy [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- (32) Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases* 2018 ;71(6):884–95.
- (33) Sulaiman MK. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetol Metab Syndr*. 2019; 11(1).
- (34) Rabkin R. Diabetic nephropathy. *Clin Cornerstone*. 2003;5(2):1–11.
- (35) DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(5).
- (36) Chawla T. Role of the renin angiotensin system in diabetic nephropathy. *World J Diabetes*. 2010;1(5):141.

- (37) Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic Kidney disease: World Wide Difference of Prevalence and Risk Factors. *J Nephropharmacol.* 2015;5(1):49–56.
- (38) Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010 ;21(4):556–63.
- (39) García-Carro C, Vergara A, Bermejo S, Azancot MA, Sánchez-Fructuoso AI, Sánchez de la Nieta MD, et al. How to Assess Diabetic Kidney Disease Progression? From Albuminuria to GFR. *J Clin Med.* 2021;10(11):2505.
- (40) Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, Chew EY, Wong TY, Calliari LE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018; 19:262–74.
- (41) Bjornstad P, Karger AB, Maahs DM. Measured GFR in Routine Clinical Practice – The Promise of Dried Blood Spots. *Adv Chronic Kidney Dis .* 2018 ;25(1):76–83.
- (42) Benoit SW, Ciccia EA, Devarajan P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(10):1019–26.
- (43) Düşünsel R, Baştuğ F. Çocuk Nefroloji El Kitabı; Çocuk Nefroloji Derneği Yayını. 2018 Erişim: <https://www.cocuknefroloji.org/site//kitap/detail/1/cocUk-nefroloji-el-kitabi-%E2%80%933-klinik-pratik-yaklasimlar.html>
- (44) Jančič SG, Močnik M, Marčun Varda N. Glomerular Filtration Rate Assessment in Children. *Children.* 2022;9(12):1995.
- (45) Fricker M., Wiesli P., Brandle M., Schwegler B. and Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C *Kidney Int.*, 63 (2003), pp. 1944-1947
- (46) Wang Y, Adingwupu OM, Shlipak MG, Doria A, Estrella MM, Froissart M, et al. Discordance Between Creatinine-Based and Cystatin C-Based Estimated GFR: Interpretation According to Performance Compared to Measured GFR. *Kidney Med.* 2023;5(10):100710.

- (47) Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification. *Pediatrics*. 2003;111(6):1416–21.
- (48) Adebayo OC, Nkoy AB, van, Veerle Labarque, Levchenko E, Delanaye P, et al. Glomerular hyperfiltration: part 2—clinical significance in children. *Pediatr Nephrol*. 2022;38(8):2529–47.
- (49) Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017 ;24(6):348–56.
- (50) Salem NA, El Helaly RM, Ali IM, Ebrahim HAA, Alayooti MM, El Domiaty HA, Aboelenin HM. Urinary Cyclophilin A and serum Cystatin C as biomarkers for diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2020; 21:846-855.
- (51) Thomas M.C., Brownlee K, Susztak K, Sharma K.A.M, Jandeleit-Dahm S, Zoungas et al. Diabetic kidney disease. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 1, 15018 (2015)
- (52) Afkarian M. Diabetic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr. Nephrol*. 2015; 30:65–74.
- (53) Jerums G, Panagiotopoulos S, Premaratne E, MacIsaac RJ. Integrating albuminuria and GFR in the assessment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5:397–406.
- (54) Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int*. 2012;82(4):445–53.
- (55) Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, et al. Derivation and Validation of Cystatin C–Based Prediction Equations for GFR in Children. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(2):221–30.
- (56) Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017 ;140(3):e20171904.

- (57) Bjornstad P, Cherney DZ, Snell-Bergeon JK, Pyle L, Rewers M, Johnson RJ, et al. Rapid GFR decline is associated with renal hyperfiltration and impaired GFR in adults with Type 1 diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30(10):1706–11.
- (58) Currie G, McKay G, Delles C. Biomarkers in diabetic nephropathy: present and future. *World J Diabetes*. 2014;5(6):763-776.
- (59) Kanakatti Shankar R, Dolan LM, Isom S, Saydah S, Maahs DM, Dabelea D, et al. Serum cystatin C in youth with diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017; 130:258–65.
- (60) Maahs DM, Prentice N, McFann K, Snell-Bergeon JK, Jalal D, Bishop FK, et al. Age and Sex Influence Cystatin C in Adolescents With and Without Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2360–2.
- (61) Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol*. 1998;12(2):125–9.
- (62) Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin Chem* 1999; 45:1856–8.
- (63) Groesbeck D, Köttgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, et al. Age, Gender, and Race Effects on Cystatin C Levels in US Adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(6):1777–85.
- (64) Chuang GT, Tsai I-Jung, Tsau YK. Serum Creatinine Reference Limits in Pediatric Population—A Single Center Electronic Health Record-Based Database in Taiwan. *Front Pediatr*. 2021; 9:793446.
- (65) Buysschaert M, Joudi I, Wallemacq P, Hermans MP. Performance of Serum Cystatin-C Versus Serum Creatinine in Subjects With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1320–0.
- (66) Ottosson Frost C, Gille-Johnson P, Blomstrand E, St-Aubin V, Leion F, Grubb A. Cystatin C-based equations for estimating glomerular filtration rate do not require race or sex coefficients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2022 ;82(2):162-166.
- (67) Alleyn CR, Volkening LK, Wolfson J, Rodriguez-Ventura A, Wood JR, Laffel LMB. Occurrence of microalbuminuria in young people with Type 1

diabetes: importance of age and diabetes duration. *Diabet Med.* 2010 ;27(5):532–7.

- (68) Gaebe K, White C, Mahmud FH, Scholey JW, Elia Y, Etienne Sochett, et al. Evaluation of novel glomerular filtration rate estimation equations in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2022 ;36(1):108081–1.
- (69) Acaralp S, Akhondi H. Systematic Survey of Creatinine-Based Versus Cystatin C-based Estimated GFR in People with Diabetes. *HCA Healthc J Med.* 2020;1(4).
- (70) Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey- Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int.* 2012;82(4):445–453.
- (71) Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, Hunter SJ, Kee F, Fogarty DG. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia.* 2009;52(4):691-697.

10. EKLER

10.1. OLGU RAPOR FORMU

- Yaş
- Cinsiyet
- Vücut ağırlığı
- Boy
- Tip 1 Diyabet süresi
- Kan basıncı
- Serum Sistatin C düzeyi
- Serum Kreatinin düzeyi
- Serum Hemoglobin A1c düzeyi
- 24 saatlik idrarda mikroalbümin düzeyi

10.2. ETİK KURUL ONAY BELGESİ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara							
	TELEFON	0312 202 69 58							
	FAKS	0312 202 46 73							
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr							
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adölesanlarda Tahmini Glomerüller Filtrasyon Hızı Denklemlerinin Karşılaştırılması							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mahmut Orhun ÇAMURDAN							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF							
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları – Uzmanlık tezi							
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐				
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili				
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		31.08.2022	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ								
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU								
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 669	Toplantı tarihi: 12.09.2022							
	Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adölesanlarda Tahmini Glomerüller Filtrasyon Hızı Denklemlerinin Karşılaştırılması başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyileştirme Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi		Katılım			
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ. ve Hast.AD.Noroloji BD	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya AD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒				

Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÖYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ö. Sezal LEVENTOĞLU ÖYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÖYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÖYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mik Kliniği AD.	Sağ.Bil.Üniv. Ankara Eği Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÖYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hamit KÖÇÜK ÖYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÖYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÖYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÖYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Ipek GÜVENÇ ÖYE	Hukukçu	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒
Nejla CAN GÜLER ÖYE	Sivil Temsilci	Sağ.Bak. Avrupa Birli. ve Dış İliş.Gn.Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

11. ÖZGEÇMİŞ

A. Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Merve Akıllıoğlu

Doğum Tarihi:

Doğum Yeri:

B. Eğitim Bilgileri

Tıpta Uzmanlık: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (2019- 2024)

Lisans: Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi (2018)

C. İş Tecrübesine Ait Bilgiler

C. 1. Klinik Gözlem:

- Boston Children's Hospital, Massachusetts, Amerika Birleşik Devletleri (05/2023-07/2023)
- UCLA Mattel Children's Hospital, California, Amerika Birleşik Devletleri (02/2023- 05/2023)
- Imperial College Healthcare NHS Trust, St. Mary's Hospital, Londra, Birleşik Krallık (08/2018- 09/2018)
- University College London UCLH, Londra, Birleşik Krallık (04/2017- 05/2017)

D. Bilimsel Etkinlikler

D.1. Sunumlar:

- Tomar Güneysu, S., Aşık H., **Akıllıoğlu M.**, Akca Çağlar, A., & Derinöz Güler, O., (2023). *Motorlu Taşıt Kazalarının Özellikleri ve Masif Transfüzyon İhtiyacı: Tek Merkez Deneyimi*. Uluslararası Katılımlı 19. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi ve 15. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Hemşireliği Kongresi (pp.265). Antalya, Türkiye.
- Rees, P., Stilwell, P. A., Bolton, C., **Akıllıoğlu M.**, Carter, B., Gale, C. & Sutcliffe, A., (2020). *Childhood Morbidity After Neonatal Abstinence Syndrome: A Systematic Review and Meta- analysis*. American Academy

of Pediatrics Experience Virtual 2020 National Conference and Exhibition- Virtual Poster Council on Child Abuse and Neglect and Section on Minority Health, Equity, and Inclusion (H4403) P0223 - <https://www.eventscribe.net/2020/AAPexperience/searchbyposterbucket.asp?pfp=posterProgram&f=PosterCustomField77>

D.2. Yayınlar:

- Gülnerman EK, Hanedan N, **Akillioglu M**, Kayhan G, Adışen E, Erdem Ö, Hirfanoğlu İM, Ergenekon E, Önal EE, Türkyılmaz C, Koç E. Novel Compound Heterozygous Mutations of *TGM1* Gene Identified in a Turkish Collodion Baby Diagnosed with Non-Bullous Congenital Ichthyosiform Erythroderma. *Ann Dermatol.* 2023 Nov;35(Suppl 2): S234-S238.
- Gudeloglu E, **Akillioglu M**, Bedir Demirdag T, Unal NA, Tapisiz AA. Congenital Rubella syndrome: A short report and literature review. *Trop Doct.* 2023 Jan;53(1):171-175.
- Rees P, Stilwell PA, Bolton C, **Akillioglu M**, Carter B, Gale C, Sutcliffe A. Childhood Health and Educational Outcomes After Neonatal Abstinence Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr.* 2020 Nov; 226:149-156.e16.

D.3. Eğitimler:

- Neonatal Resüsitasyon Programı (2023, Ankara, Türkiye)
- Emzirme Danışmanlığı Eğitimi (2022, Ankara, Türkiye)
- Ankara Çocuk İleri Yaşam Desteği Eğitimi (2022, Ankara, Türkiye)
- Tıpta İletişim Becerileri Temel Eğitimi (2019, Ankara, Türkiye)
- Good Clinical Practice (2017, Londra, Birleşik Krallık)

E. Yabancı Diller

- İngilizce
- Almanca