

TC
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İDRAR DOKU İNHİBİTÖR
METALLOPROTEİNAZ-2 (TIMP-2) VE İNSÜLİN
BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ BAĞLAYICI
PROTEİN-7 (IGFBP-7) DİYABETİK NEFROPATİ
İÇİN ERKEN BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?**

TEZ ARAŞTIRMACISI
Dr. Muhammet Furkan TOPALOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç Dr. Erdem ÇANKAYA

ERZURUM 2021

GİRİŞ

Diyabetik nefropati (DN), tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir. Diyabetes mellitus olan bireylerde diyabetik nefropatinin yaklaşık %20-40 arasında değişen oranlarda ortaya çıktığı bilinmektedir. Hastalığın en önemli klinik belirtileri albüminüri ve ilerleyici kronik böbrek hastalığıdır.

Diyabetik nefropati, glomerüler hipertrofi-hiperfiltrasyon dönemi ile başlayan ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen 5 evreden oluşmaktadır (Tablo-1).

Tablo-1. Diyabetik Nefropati Evreleri

Evre 1	Glomerüler Hipertrofi-Hiperfiltrasyon Dönemi
Evre 2	Mezenşiyal Genişleme- Bazal Membran Kalınlaşması
Evre 3	Mikroalbuminüri-Mezenşiyal Skleroz
Evre 4	Aşık Proteinüri-Hipertansiyon
Evre 5	Fibrozis-Skleroz

Son zamanlarda, akut böbrek hasarının erken tespiti için insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 7 (IGFBP7) ve doku inhibitörü metalloproteinaz-2 (TIMP-2) dahil olmak üzere yeni biyobelirteçler önerildi (1). Bu belirteçler, hücre döngüsü durdurma belirteçleri olarak kabul edilir ve bu belirteçlerin yerleşik böbrek hasarından ziyade “böbrek stresini” temsil ettiği düşünülür (2). İnsan böbreklerinde, TIMP-2 distal nefronda eksprese edilirken, IGFBP-7 ekspresyonu ağırlıklı olarak proksimal tübülde (3) gözlenir ve her iki belirtecin de akut böbrek hasarında idrar miktarında artış olur (2). Kashani ve arkadaşları (4) ile Bihorac ve arkadaşları (5) akut böbrek hasarının erken tespitinde IGFBP-7 ve TIMP-2 nin kullanılabileceğini gösterdiler. IGFBP7, TIMP-2 değerlerindeki yükselmeler sadece akut böbrek hasarı olan veya sonradan gelişen hastalarda gözlemlendiği gösterilmiş olup bu değerlerin yaygın kronik morbiditeleri olan kişilerde veya akut böbrek hasarı dışındaki akut durumları olan kritik hastalarda genellikle yükselmediği çalışmalarla doğrulanmıştır (4-7).

Biz çalışmamızda, akut böbrek hasarının erken tespiti için kullanılan insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-7 (IGFBP7) ve doku inhibitörü metalloproteinaz-2 (TIMP-2) nin diyabetik nefropatide bir biobelirteç olup olmayacağını araştıracağız.

AMAÇ

Biz çalışmamızda, diyabetik nefropati tanı ve takibinde akut böbrek hasarının erken belirteçleri olan idrar doku inhibitörü metalloproteinaz-2 (TIMP-2) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-7'nin (IGFBP7) diyabetik nefropatinin bir belirteci ve takip parametresi olup olamayacağının değerlendirilmesini amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Bölümüne 2022-2023 yılları arasında başvuran diyabetes mellitus tanısı olan, 18-99 yaş aralığında olan hastalar alınacaktır. Bu hastaların takibinde rutin olarak bakılan kanda kreatinin seviyeleri, spot idrarda mikroprotein/kreatinin ile mikroalbumin/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda protein ile albumin ve diyabetik retinopati olup olmadığını anlamak için rutin yılda 1 defa bakılan göz dibi muayeneleri değerlendirilerek, diyabetik nefropati olarak değerlendirilen en az 60 hasta ve diyabetes mellitus tanısı olup diyabetik nefropati olmayan en az 60 hasta çalışmaya dahil edilecektir. Her iki gruptaki hastalardan bir tüp idrar örneği alınacak ve alınan örnek bir saat içinde santrifüj edilerek eppendorf tüpünde -80 derecede saklanacaktır. Saklanan idrar örneklerinden idrar doku inhibitörü metalloproteinaz-2 (TIMP-2) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-7 (IGFBP7) seviyeleri çalışılacaktır.

Her iki grubun demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi), ek hastalıkları ve sigara-alkol kullanım durumu ilk muayene sırasında kayıt altına alınacak ve her iki grup benzer özelliklere sahip olacak şekilde hastalar çalışmaya dahil edilecektir.

Çalışmada kullanılacak idrar TIMP-2 ve IGFB-7 kitleri; Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne yazılacak proje ile temin edilecektir.

İncelenen verilerin analizinde SPSS istatistik programı kullanılacaktır.

KAYNAKLAR

- 1.Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. İnsan akut böbrek hasarında hücre döngüsü tutuklama biyobelirteçlerinin keşfi ve doğrulanması. Yoğun bakım. 2013;17. pmid:23388612
- 2.Kellum JA, Chawla LS. Hücre döngüsü durması ve akut böbrek hasarı: aydınlık ve karanlık taraflar. Nefrol Kadran Nakli. 2016;31(1):16–22. pmid:26044835
- 3.Emlet DR, Pastor-Soler N, Marciszyn A, Wen X, Gomez H, William H. et al. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 7 ve metalloproteinaz-2 doku inhibitörü: İnsan böbrek tübülünde farklı ekspresyon ve sekresyon. J Physiol Renal Physiol Am. 2017;312:F284–F96. pmid:28003188
4. K. Kashani, A. Al-Khafaji, T. Ardiles, A. Artigas, S.M. Bagshaw, M. Bell, et al., Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury, Crit. Care 17 (2013) R25
5. A. Bihorac, L.S. Chawla, A.D. Shaw, A. Al-Khafaji, D.L. Davison, G.E. Demuth, et al., Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 189 (2014) 932–939
6. M. Meersch, C. Schmidt, H. VAN Aken, S. Martens, J. Rossaint, K. Singbartl, et al., Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery, PLoS One 9 (2014), e93460.
7. E.A. Hoste, P.A. McCullough, K. Kashani, L.S. Chawla, M. Joannidis, A.D. Shaw, et al., Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers, Nephrol. Dial. Transplant. 29 (2014) 2054–2061.