

Mikroalbuminüri Olan ve Olmayan Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Ekshale Soluk Havası İnflamatuvar Belirteç Düzeyleri ve Solunumsal Parametreler

Inflammatory Marker Levels in Exhaled Breath and Respiratory Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with and Without Microalbuminuria

ÖZ

AMAÇ: Oksidatif stres belirteçleri diyabetes mellitus (DM) ve komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir. EBC (Exhaled breath condensate), solunum havasının soğutulmuş olarak yoğunlaştırılması temeline dayanan bir yöntemdir. Çalışmada mikroalbuminüri olan ve olmayan DM olgularında ekshale soluk havasındaki oksidatif belirteçlerinin (Nitrik oksit (NO), 8-isoprostan, lökotrien E4 (LTE4)) mikroalbuminüri ve solunum fonksiyon testleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Çalışmaya Tip 2 DM tanılı 47 hasta alındı. Grup 1; mikroalbuminüri olmayan 25 (K/E:17/8) ve Grup 2; mikroalbuminüri olan 22 (K/E:14/8) hastadan oluşuyordu. Yirmi-beş sağlıklı gönüllü (K/E:18/7) çalışmaya eklendi. Hasta ve kontrol gruplarına solunum fonksiyon testleri ve 24 saatlik idrarda mikroalbumin ölçümü yapıldı. Yoğunlaştırılmış soluk havası örnekleri alınarak kolorimetrik yöntemle NO ve EIA yöntemiyle 8-İsoprostan ve LTE4 düzeyleri çalışıldı.

BULGULAR: Her iki hasta grubu ve sağlıklı kontrollerde oksidatif belirteç düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların mikroalbuminüri düzeyleri ile oksidatif belirteç düzeyleri arasında da korelasyon saptanmadı. Grup 2'deki hastaların solunum fonksiyonlarında anlamlı düşüklükler saptandı.

SONUÇ: Çalışmamızda, EBC yöntemiyle, mikroalbuminüri olan ve olmayan diyabetik hastalar arasında oksidatif stres markerleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum olgu sayısının sınırlı olmasına veya soluk havasını etkileyen dış faktörlere bağlı olabilir. Diyabetik hastalarda EBC yöntemiyle yapılacak yeni ve kapsamlı çalışmalar oksidatif stres ve nefropati ilişkisi açısından anlamlı sonuçlar ortaya koyabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Oksidatif stres, Diyabetes mellitus, Mikroalbuminüri, EBC

ABSTRACT

OBJECTIVE: Oxidative stress has been found to be associated with diabetes mellitus (DM) and its complications. Exhaled breath condensate (EBC) is a method based on air cooling and condensation. This study aims to investigate a possible association between oxidative markers (8-isoprostane, Nitric Oxide (NO), Leukotriene E4 (LTE4)) in exhaled breath and microalbuminuria in diabetic patients and determine the effects of diabetes on respiratory functions.

MATERIAL and METHODS: Forty-seven patients with type 2 DM were enrolled. Group 1 consisted of 25 patients without microalbuminuria (F/M:17/8) and Group 2 of 22 with microalbuminuria (F/M:14/8). Twenty-five healthy volunteers (F/M:18/7) were also included. Respiratory function tests and 24h urine microalbumin measurements were performed in all groups. NO was measured with colorimetry, 8-isoprostane and LTE4 levels were determined with EIA in EBC samples.

RESULTS: Oxidative marker levels were similar among the patient groups and healthy controls. No correlation was observed between microalbuminuria and oxidative markers. Respiratory functions were significantly lower in Group 2.

CONCLUSION: There was no significant difference in oxidative markers measured with EBC for diabetic patients with or without microalbuminuria. We attributed these results to small sample size and possible factors effecting EBC. Comprehensive studies using EBC with larger sample size might reveal a possible relation between oxidative stress and diabetic nephropathy.

KEY WORDS: Oxidative stress, Diabetes mellitus, Microalbuminuria, EBC

Nilgün SAVAŞ¹

Ertuğrul ERKEN²

Faruk KUTLUTÜRK³

Ayşe YILMAZ⁴

Süheyla UZUN KAYA¹

Ayşe Kevser DEMİR¹

Banu ÖZTÜRK⁵

- 1 Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye
- 2 Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Tokat, Türkiye
- 3 Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Tokat, Türkiye
- 4 Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye
- 5 Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, Tokat, Türkiye



Geliş Tarihi : 09.10.2016

Kabul Tarihi : 27.10.2016

Yazışma Adresi:

Nilgün SAVAŞ

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Tokat, Türkiye

Tel : +90 542 138 68 85

E-posta : nilgunsavas84@hotmail.com

GİRİŞ

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu dengenin bozulması ile oksidatif stres meydana gelir. Oksidatif stresin diyabetes mellitus (DM) ve komplikasyonlarının patogenezi anahtar bir rolü olduğunu gösteren çok sayıda kanıt mevcuttur (1-4). DM'de reaktif oksijen radikali üretimi; glukozun otooksidasyonu, ileri glikasyon ürünlerinin oluşumu, poliol yolu ve lipid peroksidasyonu aracılığı ile gerçekleşmektedir. İşte bu metabolik değişikliklerle birlikte, renin-angiotensin sistemi temelli hemodinamik değişiklikler bir araya geldiğinde diyabetik nefropatiyi ortaya çıkaran inflamatuvar ve fibrotik süreçler tetiklenebilmektedir (5,6).

Süregelen proteinüri ve mikroalbuminüri (30-300 mg/24 saat idrarla albümin atılımı) ise diyabetik nefropatinin erken bir bulgusudur ve glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) azalmadan önce gösterilebilmektedir. DM ve mikroalbuminüri ile ilgili araştırmalar büyük oranda renin-angiotensin sistemi ekseninde ortaya çıkmış olsa da, mikroalbuminüri ile oksidatif belirteçler arasında da ilişkiler gösterilebilmiştir (4-6).

EBC (Exhaled breath condensate), solunum havasının soğutulmuş yoğunlaştırılması temeline dayanan, oksidatif stres belirteçlerini ölçmede kullanılabilir non-invaziv bir yöntemdir. İnsan alveolar soluk havası kandan pulmoner alveolar membranı pasif difüzyon yolu ile geçen kan vasıtasıyla derivate edilen pek çok biyobelirteci tipik olarak içermektedir. Bu nedenle yoğunlaştırılmış soluk havası (EBC) oksidatif stres değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (7,8). EBC ile bakılan 8-isoprostan, nitrik oksit (NO) ve lökotrien-E4 (LTE4) düzeyleri, akciğerleri etkileyen ve kronik inflamasyon süreci olan hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (8-11).

Diyabetik olgularda sistemik oksidatif stres mevcut olup, nefropati dahil tüm komplikasyonlara katkıda bulunabilmektedir (1,4,5). Buradan hareketle, kullanımı kolay ve düşük maliyetli yöntemlerle oksidatif stresin gösterilmesinin, DM'nin uzun dönem komplikasyonlarının erken saptanmasında yardımcı olabileceği düşünülebilir. Bu çalışmada mikroalbuminüri olan ve olmayan DM olgularında ekshale soluk havasındaki oksidatif belirteçlerinin (NO, 8-isoprostan ve LTE4) mikroalbuminüri, solunum fonksiyon testleri ve laboratuvar değerleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tip 2 DM tanısıyla takip edilen 18 yaş üzeri 47 hasta (E/K:16/31) dahil edildi. Sistemik inflamatuvar hastalık öyküsü olanlar, DM dışı endokrinolojik hastalıkları olanlar (hipotroidi, hipertroidi, Cushing Sendromu, akromegali vs.), kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı ve konjestif kalp yetersizliği olanlar, malignite öyküsü, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım öyküsü, son 4 hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü

olanlar, üriner sistem enfeksiyonu olanlar, gebelik ve laktasyon döneminde olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar 2 gruba ayrıldı. Grup 1 mikroalbuminüri olmayan 25 Tip 2 DM hastasından (E/K:8/17), Grup 2 mikroalbuminüri olan 22 Tip 2 DM hastasından (E/K:8/14) oluşmaktaydı. Yaş ve cinsiyet uyumlu, DM ve diğer sistemik hastalığı olmayan, 25 sağlıklı gönüllü ise (E/K:7/18) kontrol grubuna alındı. Hasta ve kontrol gruplarının sigara alışkanlıkları benzerdi. Hastaların demografik özellikleri, hastalık süresi, ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar, kan basınçları, vücut kitle indeksleri kaydedildi. Hastalardan 12 saat açlıktan sonra sabah venöz kan örneği alındı ve plazma glukoz, HbA1c, LDL kolesterol, kreatinin, ferritin ve CRP düzeyleri ölçüldü. Yirmi dört saatlik idrar toplandı ve idrarda protein ve mikroalbumin seviyeleri ölçüldü. Solunum fonksiyon testi yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm olgulardan, oda havasında normal tidal volümlerle 10-15 dakika süre ile solurken, iki yönlü ağızlığın bağlantılı olduğu ve geri solumayı engelleyen valf ve tükürük haznesi olan sistemle (EcoScreen, Hoechst, Almanya) burun klipsi takılı olarak solutularak soluk havası toplandı.

Soluk havasından yoğunlaştırılan sıvı toplandı. Örnekler analiz edilene kadar -80° C'de saklandı. EBC örneklerinde LTE4, 8-İsoprostan, NO düzeyleri kolorimetrik yöntem ile çalışıldı. Ölçümler için Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay Kit ve 8-Isoprostane ve LTE4 EIA Kitleri (Cayman Chemical Company, MI, USA) kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS versiyon 18 yazılımı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında bağımsız gruplarda t testi ve kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arası farklılıklar ANOVA testi ile ardından anlamlılık saptanan değişkenler Tukey testi ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol gruplarında korelasyonlar pearson/spearman korelasyon analizleri ile incelendi, p<0,05 olan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen DM tanılı 47 hastanın yaş ortalaması 54,7±10,6 yıl (alt ve üst sınır; 20-76 yıl) ve vücut kitle indeksi ortalaması 31±5,8 kg/m² idi. Bu hastalar mikroalbuminüri olmayanlar (Grup 1) ve olanlar (Grup 2) olmak üzere gruplandı. Grupların sağlıklı kontrollerle birlikte demografik özellikleri Tablo I'de özetlendi.

EBC yöntemi ile elde edilen inflamatuvar belirteç değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 hastalarının 8-isoprostan, LTE4, nitrit, nitrat ve nitrit+nitrat toplamı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05), (Şekil 1).

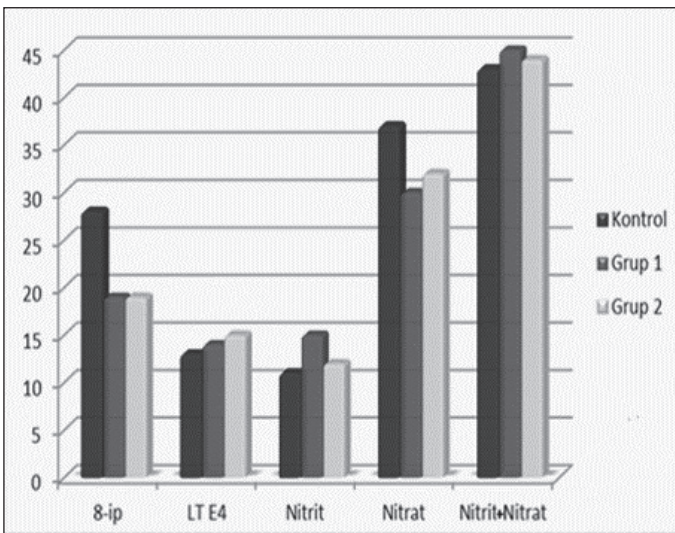
Tüm grupların laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. Grup 1 deki hastaların albüminüri ortalaması 7,94 ± 7,09 mg/gün iken, Grup 2'deki mikroalbuminüri hastaların ortalama albüminüri

Tablo I: Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri.

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=22)	Kontrol (n=25)
Yaş (yıl)	54,4±9,38	54,1±12,08	38±12,05
Cinsiyet (K/E)	17 (%68) / 8 (%32)	14 (%63) / 8 (%36)	18 (%72) / 7 (%28)
VKİ, kg/m ²	31,8±6,8	31 ±4,4	26,5 ± 4,8
HT (Yok/Var)	10 (%40) / 15 (%60)	8 (%36) / 14 (%64)	25 (%100) / 0 (%0)
Sigara			
Kullanmamış	19 (%76)	17 (%77)	16 (%64)
Bırakmış	3 (%12)	5 (%22)	2 (%8)
Aktif içici	3 (%12)	0 (%0)	7 (%28)

Tablo II: Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin laboratuvar değerleri.

	Grup 1	Grup 2	Kontrol
AKŞ ort. mg/dl	188,08 ± 64,6	217,45 ± 141,10	93,16 ± 13,22
TKŞ ort. mg/dl	255,76 ± 86,7	289,04 ± 137,68	105,08 ± 25,4
Hemoglobin A1c %	8,38 ± 2,34	9,06 ± 2,01	6,00 ± 1,81
Mikroalbümin, mg/gün	7,94 ± 7,09	112,99 ± 76,75	6,04 ± 2,84
8-isoprostan, pg/ml	19,47±9,52	19,38±12,69	28,35 ±25,7
Lökotrien E ₄ , pg/ml	13,69 ±2,66	15,40±3,33	13,47 ±3,28
Nitrit, µm	15,5 ±17,2	11,82±7,61	10,88 ±3,99
Nitrat, µm	29,83±14,46	32,12±8,47	37,48±17,54
Nitrat+nitrit, µm	45,35±17,07	43,95±12,88	48,36±18,87
Kreatinin, mg/dl	0,75 ±0,18	0,78 ±0,20	0,70 ±0,14
CRP, mg/l	5,3 ±3,33	5,45±3,58	4,9 ±4,07
Ferritin, ng/ml	86,44 ± 88,4	96,7 ± 82,08	53,8 ± 47,11
LDL, mg/dl	112,72 ±44,9	135,72±43,2	114,6 ± 30,72



Şekil 1: Tüm gruplarda EBC yöntemiyle toplanan örneklerde oksidatif / inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması.

atılımı 112,99±76,75 mg/gün olarak saptandı (p<0,001). Sağlıklı kontroller ve her iki hasta grubunda serum biyokimyasal parametrelerinin (kreatinin, CRP, ferritin, LDL) ortalamaları da benzer bulundu. Tüm laboratuvar değerleri Tablo II’de özetlendi.

Grupların soluk havasındaki oksidatif/inflamatuvar belirteçler ile idrar mikroalbümin düzeyleri arasında olası korelasyon çalışması yapıldı. Tüm gruplarda idrar albümin atılım miktarı ile EBC inflamatuvar belirteçleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo III).

Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin SFT sonuçları karşılaştırıldı. Grup 1 ve Grup 2 hastaların SFT değerleri benzerken, Grup 2’deki mikroalbüminüri hastaların FEV1, % FEV1, % FVC ortalamaları kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktü (p değerleri sırasıyla; 0,005, 0,014, 0,012). Grup 2’deki hastaların FEF25, FEF50, FEF25-75 ortalamaları da yine sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü (p değerleri sırasıyla; 0,008, 0,035, 0,006). Kontrol ve hasta gruplarının FEV1/FVC oranları ise benzer bulundu. Tüm grupların ortalama SFT değerleri Tablo IV’de sunuldu.

Hasta ve kontrol gruplarının CRP düzeyleri ile solunum fonksiyon testleri arasındaki korelasyonlar araştırıldı. Grup 1'de serum CRP düzeyi ile FEV1 ve FVC arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,004$ ve $0,001$). Grup 2'de ise serum CRP düzeyi ile FEV1/FVC, FEF₂₅₋₇₅ ve FEF₂₅ arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p=0,004$, $0,01$ ve $0,005$).

TARTIŞMA

Bilindiği üzere DM, tüm dünyada sıklığı giderek artan ve ciddi sağlık harcamalarına yol açan kronik bir hastalıktır. DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarından birisi olan diyabetik nefropati kardiyovasküler mortalite ve ilerleyici renal yetersizlik ile doğrudan ilişkilidir (5,6). Mikroalbuminüri, diyabetik nefropatinin ve bu hastalıktaki glomerüller ve endotelial bozukluğun erken sayılabilecek bir bulgusu olarak klinik pratikte oldukça kıymetli bir değerlendirmedir (5,12). Diğer yandan, farklı yapısal hasar mekanizmaları ya da farklı patofizyolojik yollarla ilgili yeni belirteçlerin kullanılması ilerleyici diyabetik nefropati tanısında fayda sağlayabilir (5).

Albuminüri, glomerüller ve tübüler düzeyde toksik bir etkiye sahiptir ve inflamatuvar yanıt oluşturur. Diyabetik nefropatisi olan hastalar için de böbrek yetersizliğine ilerleyişte en büyük risk faktörü olarak gösterilmekte ve renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokajı ile geriletebilmektedir (12,13).

Erken evre diyabetik nefropatide ve henüz albuminüri gelişmemiş diyabetik olgularda RAAS blokajı kullanımı arttıkça, nefropatinin ilk değerlendirmesi için albuminüriye alternatif yeni yöntemlere ihtiyaç azaldı (6). Diğer yandan, normoalbuminürik DM hastalarında da GFR kaybı olduğu giderek artan şekilde rapor edilmeye başlandı. Dolayısıyla, RAAS blokajı temelli tedaviler bir kısım diyabetik olgularda nefropati gelişimini önlemede yetersiz ya da geç kalınmış tedaviler olabilir görüşü ortaya çıkmıştır. Diyabetik hastaların albuminüri dışındaki diğer risk faktörleri açısından da (ürik asit, kan basıncı vs.) değerlendirilmesinin ek fayda sağlayabileceği belirtilmektedir (6,12-14). Buradan hareketle, diyabetik nefropatinin gösterilmesinde, en azından bir kısım seçilmiş olgularda yeni tanı yöntemlerinden faydalanılabilir. Yine de bu aşamada, erken evre diyabetik nefropati değerlendirmesinde kullanılacak olası yeni yöntemlerin öncelikle diyabetik nefropatinin çok önemli bir göstergesi olan albuminüri varlığı ve tabiki GFR ile mukayese edilmesi en doğru yaklaşım olacaktır. Albuminüri ile mukayese yapıldıktan sonra daha ileri bir çalışmada erken evre diyabetik nefropati ile ayrıca mukayesesi planlanabilir.

Diyabetes mellitusta oksidatif stres varlığı ve buna bağlı çeşitli inflamatuvar belirteçlerin yüksek oluşu beklenen bir durumdur (1,4). Oksidatif stres ise apoptoz ve otofaji ile hücre ölümüne yol açmaktadır (1,5). Oksidatif stresin diyabetik nefropati ile doğrudan ilişkisi ve kesin mekanizmaları gösterilebilirse, bu bağlantıyı kullanan daha pratik tanı yöntemleri de geliştirmek

Tablo III: Gruplara göre 8-İsoprostan, Lökotrien E4, NO ile mikroalbuminüri düzeyleri arasındaki korelasyon analizi.

	8-Isoprostan pg/ml	LTE4 pg/ml	Nitrit µm	Nitrat µm	Nitrat+nitrit µm
	r	p	r	p	r
Grup 1	-0,197	0,346	-0,247	0,234	-0,024
Grup 2	-0,237	0,288	-0,197	0,378	0,045
Kontrol	-0,089	0,672	0,230	0,268	0,205

Tablo IV: Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin solunum fonksiyon testleri.

	Grup 1	Grup 2	Kontrol	p değeri
FEV1	2,50 ±0,81	2,13±0,55	2,97±1,05	0,005
%FEV1	95,95±18,4	81,91±13,2	94,7±19,7	0,014
FEV1/ FVC	78,7 ± 8,22	77,86 ±7,46	80,7±7,5	0,417
FVC	3,17 ±1,12	2,71±0,72	6,27±13,4	0,248
% FVC	99,4±17,4	86,1±14,5	98,7±16,7	0,012
FEF ₂₅	1,00 ±0,45	0,80 ±0,46	1,42±0,96	0,008
FEF ₅₀	3,07±1,19	2,51±0,92	3,48±1,52	0,035
FEF ₂₅₋₇₅	2,35±0,90	1,88±0,69	2,90±1,41	0,006

mümkün olabilir. Diyabetik nefropatinin oksidatif stres ve inflamasyon mekanizmaları üzerinden araştırılması için kullanılacak potansiyel biyobelirteçler arasında; idrar 8-OHdG, serum TNFR, IL-6, TNF α , idrar pentosidin, TNF α , α 1asit glikoprotein, VEGF, YKL-40 sayılabilir (4-6). Bu idrar ve serum belirteçlerine alternatif olabilecek ve soluk havasından yoğunlaştırılan oksidatif belirteçler ile mikroalbuminüri arasındaki olası bir birlikteliği değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışma planladık.

EBC yönteminin oksidatif stres yükünü göstermede potansiyel iyi bir araç olabileceği bilinmektedir. Astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve hatta akciğer neoplazilerinde EBC yöntemi ile gösterilen oksidatif stresin erken tanıda fayda sağlayabildiği belirtilmektedir (7,9,15,16). Diyabetik olgularda ise özellikle soluk havasında C-peptidin saptanması kronik inflamasyonun bir yansıması olarak yorumlanmaktadır (9,17,18).

Diyabetik olgularda kronik sistemik inflamasyon ve reaktif oksijen hasarının hava yolu bütünlüğünü bozarak bazı belirteçlerin soluk havasında saptanmasına neden olabileceğini düşündük. Fakat gerek diyabetik olgularla sağlıklı kontroller arasında, gerekse de mikroalbuminüri olan ve olmayan diyabetik olgular arasında, soluk havasından yoğunlaştırılan inflamatuvar belirteç değerleri (8-isoprostan, LTE4, nitrit, nitrat ve nitrit+nitrat toplamı) arasında anlamlı bir fark saptayamadık.

Diyabetik nefropati ile EBC arasında literatür incelemesinde aynı biyobelirteçleri kullanan benzer bir çalışmaya rastlamadık. Şu aşamada EBC yönteminin diyabetik nefropati ya da diğer diyabet komplikasyonları açısından riskli olguları erken belirlemede faydalı olup olamayacağı konusunda net bir fikir belirtemiyoruz. Ancak mevcut bilgiler ışığında daha fazla olgu sayısı ve yeni oksidatif belirteçler ile anlamlı sonuçlar bulunabileceğini tahmin ediyoruz (9,18,19).

Çalışma planlanırken, sadece mikroalbuminüri olan diyabetik olguları değil, makroalbuminüri olan (>300mg/gün albüminüri) ve GFR azalması olan olguları da dahil ederek 3. bir hasta grubu oluşturmayı planladık. Makroalbuminüri yani başka bir deyişle daha ileri düzeyde diyabetik nefropatisi olan bu olguların büyük çoğunluğunun SFT işlemine tam uyum gösteremediğini, yeterli bir ekspiryum sağlayamadığını gözlemledik. Bu nedenle çalışmayı sadece erken evre diyabetik nefropatili, GFR'si normal veya normale yakın, mikroalbuminürik hastalarda uygulamaya karar verdik. İleri evre diyabetik nefropatili bir olguda iskemik, glukotoksik ve inflamatuvar hasarların birçok organ sisteminde komorbiditeye neden olabileceğini düşünecek olursak, ekspiryum havası ile inflamatuvar belirteçleri saptama olasılığı yükselecektir, ancak kıymetli olan, hastalığın ciddi vasküler komplikasyonları gelişmeden bazı ipuçlarının elde edilebilmesidir.

Öte yandan, KOAH ya da akciğer kanseri gibi kronik akciğer inflamasyonu olan diyabetik bir olguda EBC yöntemini

kullanamayacak olmamız bu çalışmanın başka bir kısıtlaması gibi görünüyor. Haliyle bu tür olgularda pulmoner vasküler inflamasyonun lokal hastalığa bağlı olma ihtimali yüksek olacaktır.

Çalışmamızın bir başka sonucu ise mikroalbuminüri hastaların ortalama solunum fonksiyon parametrelerinin anlamlı derecede azalmış saptanmasıydı. Bu olguların bazı solunum parametreleri ile serum CRP düzeyleri arasında negatif korelasyonlar da izlendi. Shafiee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da albuminüri olan Tip2 DM olgularında solunum fonksiyon testlerinin belirgin olarak bozulduğu gösterilmiştir (20). Bu sonuçlar, renal hasarın gösterilebildiği diyabetik olgularda pulmoner dokuda ve diğer dokularda da mikrovasküler inflamasyon ve buna bağlı bir takım bozuklukların da olması gerektiği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızın sınırlayıcı yönleri olarak; olgu sayısının yüksek olmayışı, EBC yöntemi ile bakılan oksidatif belirteç sayısının az olması ve ciddi proteinüri olan üçüncü bir hasta grubunun olmayışı sayılabilir. Yine de pulmoner mikrovasküler inflamasyonu EBC yöntemi ile saptamanın diyabetik komplikasyonların saptanmasında ümit verici bir yöntem olduğu kanısındayız.

SONUÇ

Reaktif oksijen radikalleri hiperglisemi ile birlikte oluşur ve diyabetik inflamatuvar komplikasyonlara katkıda bulunur. Oksidatif hasar belirteçleri ve inflamatuvar belirteçler birlikte kullanıldığında diyabetik nefropati tanısında faydalı olabilir. Bu çalışmada mikroalbuminüri olan ve olmayan diyabetik olgular arasında, EBC yöntemiyle soluk havasından yoğunlaştırılan 8-isoprostan, LTE4, nitrit ve nitrat düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Daha çok inflamatuvar belirtecin kullanıldığı, daha kapsamlı çalışmalarda EBC yönteminin bazı yararları ortaya çıkabilir.

KAYNAKLAR

1. Maiese K: New insights for oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:875961
2. Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, de Bittencourt PI Jr, Newsholme P: Molecular events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:181643
3. Tang WH, Martin KA, Hwa J: Aldose reductase, oxidative stress, and diabetic mellitus. *Front Pharmacol* 2012;3:87
4. Yang H, Jin X, Kei Lam CW, Yan SK: Oxidative stress and diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1773-1782
5. Gallagher H, Suckling RJ: Diabetic nephropathy: Where are we on the journey from pathophysiology to treatment? *Diabetes Obes Metab* 2016;18:641-647
6. Montero RM, Covic A, Gnudi L, Goldsmith D: Diabetic nephropathy: What does the future hold? *Int Urol Nephrol* 2016;48:99-113

7. Kubáň P, Foret F: Exhaled breath condensate: Determination of non-volatile compounds and their potential for clinical diagnosis and monitoring. A review. *Anal Chim Acta* 2013;805:1-18
8. Bikov A, Hull JH, Kunos L: Exhaled breath analysis, a simple tool to study the pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2016;27:1-8
9. Effros RM, Su J, Casaburi R, Shaker R, Biller J, Dunning M: Utility of exhaled breath condensates in chronic obstructive pulmonary disease: A critical review. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:135-139
10. Cazzola M, Novelli G: Biomarkers in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:493-500
11. Kharitonov SA, Barnes PJ: Nitric oxide, nitrotyrosine, and nitric oxide modulators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:121-129
12. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT: Albuminuria is an appropriate therapeutic target in patients with CKD: The pro view. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1079-1088
13. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, Gohda T, Smiles A, Eckfeldt JH, Doria A, Warram JH: Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care* 2014;37:226-234
14. Levey AS, Cattran D, Friedman A, Miller WG, Sedor J, Tuttle K, Kasiske B, Hostetter T: Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: Report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis* 2009;54:205-226
15. Aldakheel FM, Thomas PS, Bourke JE, Matheson MC, Dharmage SC, Lowe AJ: Relationships between adult asthma and oxidative stress markers and pH in exhaled breath condensate: A systematic review. *Allergy* 2016;71:741-757
16. Hayes SA, Haefliger S, Harris B, Pavlakis N, Clarke SJ, Molloy MP, Howell VM: Exhaled breath condensate for lung cancer protein analysis: A review of methods and biomarkers. *J Breath Res* 2016;10:034001
18. Roberts K, Jaffe A, Verge C, Thomas PS: Noninvasive monitoring of glucose levels: Is exhaled breath the answer? *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:659-664
19. Roberts K, Liu I, Jaffe A, Verge CF, Thomas PS: Markers of pancreatic function in the breath. *J Breath Res* 2014;8:046009
20. Shafiee G, Khamseh ME, Rezaei N, Aghili R, Malek M: Alteration of pulmonary function in diabetic nephropathy. *J Diabetes Metab Disord* 2013;12:15