

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

DİABETİK SIÇANLARDA L-KARNİTİN, N-ASETİL-β-D-GLUKOZAMİNİDAZ DÜZEYLERİ VE ERKEN DİABETİK NEFROPATİDE PLAZMA FİBRONEKTİNİN ROLÜ

Emine SÜTKEN¹, Sema USLU¹, Erinc ARAL², Filiz ÖZDEMİR³, Özkan ALATAŞ¹

ÖZ

Bu çalışmada streptozotosin ile diabet oluşturulmuş sıçanlarda, plazma fibronectin (PF) düzeylerinin idrar N-asetil β-D-glukozaminidaz (NAG) aktivitesi gibi erken diabetik nefropatinin bir göstergesi olup olamayacağı araştırıldı ve diabetik nefropatide idrar, plazma L-karnitin ve serum Trigliserit (TG), Total kolesterol (TK) düzeyleri tespit edildi. Böbreklerde meydana gelen değişiklikler histolojik olarak incelendi.

Diabet oluşumunu takip eden 7., 15., 21., ve 30. günlerdeki biyokimyasal bulgular kontrol grubuna göre değerlendirildi. Kontrol grubuna göre 30. gün serum kreatinin, üre azotu, TK, TG düzeylerinde istatistiksel olarak yükselme, plazma L-karnitin düzeyinde azalma, idrar kreatinin, üre azotu ve kreatinin klirensinde azalma, L-karnitin düzeyinde ise artma bulundu. 7., 15., 21., ve 30. günlerde serum glukoz düzeyleri sırasıyla ve idrar hacmi, kontrole göre yüksekti. 21. ve 30. günlerdeki NAG U/g, kreatinin aktiviteleri sırasıyla ve serum PF düzeyleri ise 15, 21., 30. günlerde kontrol grubunda istatistiksel olarak yüksek bulundu. Böbreklerin histolojik incelenmesinde böbreklerde meydana gelen değişikliklerin biyokimyasal bulgularla uyumlu olduğu gözlemlendi.

PF düzeyinin idrar NAG aktivitesinden daha önce yükselmesinin diabetik nefropatinin erken tanısı için idrar NAG aktivitesine göre bir üstünlüğü olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler : Fibronectin, N-asetil β-glukozaminidaz, L-karnitin, Diabetes mellitus, Nefropati.

LEVELS OF L-CARNITINE, N-ACETYL-B-D-GLUCOSAMINADASE IN DIABETIC RATS AND ROLE OF PLASMA FIBRONECTIN IN EARLY DIABETIC NEPHROPATHY

ABSTRACT

In this study, we investigated whether plasma fibronectin (PF) levels could be marker in the early stage diabetic nephropathy such as urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) activity in the streptozotocin-induced diabetic rats. We determined serum cholesterol, triglycerids and L-carnitine levels in urine and plasma. We also carried out histological studies in the renal tissues from those rats.

At the 7th, 15th, 21th and 30th days following diabetes mellitus, biochemical parameters were evaluated depending on control group. At the 30th day, creatinine and urea nitrogen were decreased, but L-carnitine was increased in the urine; while the serum creatinine urea nitrogen, total cholesterol triglycerides levels were increased, but L-carnitine and creatinine clearance were decreased when compared

¹, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya A.B.D.

², Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji A.B.D.

³, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya A.B.D. 26470, ESKİŞEHİR (İletişim Adresi)
e-mail: fozdemir3@anadolu.edu.tr Tel: 00 90 222 3350580 / 3723 Fax: 00 90 222 335 07 50

to the control group. At the 7th, 15th, 21th and 30th days, serum glucose levels and urine volume were high according to control group. At the 21th and 30th days, urine NAG U/g creatinine activity was increased when compared to control the group. At the 15th, 21th, and 30th days, serum PF levels were higher than the control group. Our histological data also seem to support those biochemical parameters.

Our findings shows that the PF levels increased earlier than the urinary NAG U/g creatinine activity. Therefore, we think that the PF measurement in the diagnosis of diabetic nephropathy may be useful according to urinary NAG activity.

Keywords: Fibronectin, N-acetyl- β -D-glucosaminidase, L-carnitine, Diabetes mellitus, Nephropathy.

1. GİRİŞ

Plazma Fibronektini (PF) damar endotelinde sentez edilen 450 000 dalton molekül ağırlığında α -2 glikoproteindir. PF'inin eritrosit ve trombositlerin subendotelial kollajene yapışmasında ve eritrosit parçalanmasının azalmasında rol oynadığı gösterilmiştir (Kanters, 2001; Lin, 2002). Hücre yüzeyinde bulunan fibronektin ise hücrelerarası etkileşimi ve bu arada hücrelerin bazal membrana yapışmasını düzenlemekte ve bu özellikleriyle de mikrovasküler yapı bütünlüğünün sağlanmasında, vasküler geçirgenlikte ve yara iyileşmesinde rol oynamaktadır. PF düzeyleri çeşitli hastalık durumlarında değişikliğe uğramaktadır. Açlık, büyük cerrahi işlem, travma, yanık, sepsis, yaygın intravasküler koagülasyon sonrası ve karaciğer yetersizliğinde PF düzeyleri azalır. Dermatolojik hastalıklarda ve otoimmün hastalıklarda ve bazı kanser tiplerinde PF düzeylerinin arttığı saptanmıştır (Saba and Jaffe, 1980; Mosesson and Amrani, 1980).

Diabetes Mellitus'da (DM) endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından yapılan fibronektin üretiminin arttığı ve böbrek mezangial matriksi ve kapiller duvarında birikime uğradığı gösterilmiştir (Lin vd., 2006; Seghieri vd., 1986). Buna karşılık DM'da PF düzeylerinin artmadığını bildiren çalışmalarda vardır (Nardelli vd., 1986; Labat-Robert vd., 1984).

Diabetik nefropati böbrek yetmezliğinin son aşamasının majör nedenidir (Balakumar P vd.,2009). DM'lu olgularda sıklıkla rastladığımız nefropati komplikasyonunun geriye dönülebilir evrede saptanması tedavi yönünden büyük önem taşımaktadır (Mogensen, 1990). Erken diabetik nefropati evresinde saptanan idrar NAG aktivitesinin son evre böbrek yetmezliğine gidişin bir göstergesi olduğu ortaya konmuştur (Turecky and Uhlíkova, 2003; Jung, 1994).

NAG, 130.000-140.000 dalton molekül ağırlığında lizozomal hidrolitik bir enzim olup,

böbrekte proksimal tubulus hücrelerinde bulunmaktadır. Yüksek molekül ağırlığı nedeni ile glomerüllerde filtre olamayan bu enzimin, böbrek dışı dokularda da bulunduğu saptanmıştır. Fakat idrardaki NAG'ın esas kaynağının tubulus hücreleri olduğu gösterilmiştir (Alderman vd., 1983; Hultberg and Ravnskov, 1981).

L-karnitin (3-hidroksi-4-N-trimetil aminobutirik asit) insan metabolizmasında serbest karnitin ve açilkarnitinler olarak bulunan (Jones LL vd.,2009; Vacha vd., 1989; Thompson vd., 1993) ve enerji metabolizması için zorunlu kuarterner bir amonyum bileşiğidir. Büyük oranla diyetle alınmaktadır. L-karnitinin başlıca sentez yerlerinden birinin böbrekler olduğu bilinmektedir. Kronik böbrek hastalarında serum karnitin miktarının azaldığı gösterilmiştir (Vacha vd., 1989; Thompson vd., 1993).

Çalışmamızda PF düzeylerinin idrar NAG aktivitesi gibi erken diabetik nefropatinin bir göstergesi olup olmayacağı araştırıldı ve diabetik nefropatide idrar, plazma L-karnitin ve serum Total Kolestrol ve Trigliserit düzeyleri ölçüldü.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda 4 aylık 35 adet erkek Wistar-Albino (250±20g) cinsi sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar deney süresince 12 saat aydınlık / karanlık ışıklandırması olan, nemi ve ısı (20±2°C) otomatik olarak ayarlanmış özel kafeslerde yaşatıldı ve yeterince su içmeleri ve standart yem ile beslenmeleri sağlandı. Deneye başlamadan önce sıçanlar bir hafta adaptasyon için bekletildi. Sıçanlardan 7'si kontrol grubu olarak ayrıldı. Geri kalan hayvanlara diabet oluşturmak üzere streptozotosin (STZ) verildi. Deney grubunu oluşturan sıçanlara streptozotosin pH 4.5 0.1 M sitrat-fosfat tamponu içerisinde çözüldükten sonra 60 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal olarak verildi (Evangelidou and Vlassopoulos, 2003). Kontrol grubuna da aynı anda 0.1 M sitrat-fosfat tamponu 60 mg/kg olacak şekilde verildi. Diyabet oluşumu hergün

kuyruk veninden alınan kandaki glukoz ölçümü ile değerlendirildi. İdrar glukozu ise strip ile kontrol edildi. Açlık kan şekeri 250 mg/dl ve üzeri diyabetin olduğu kabul edildi (Anderson vd., 1993).

Diyabet oluşumundan sonra her 7 günde bir (7., 15., 21., 30. günlerde) 7 adet diabetik sıçan ayrıldı. Hayvanlar önce 12 saat aç bırakılarak 24 saatlik idrarları toplandı. Daha sonra hayvanlara eter anestezi uygulanarak kanlar (intrakardiyak olarak) ve böbrek örnekleri alındı.

Kan örneklerinin bir miktarı EDTA'lı tüplere aktarılarak plazma, geri kalan miktardan ise serum örnekleri elde edildi.

İdrar ve plazma L-karnitin ve serum TK, TG düzeyleri 30. günde alınan örneklerde, kreatinin, üre azotu, PF, NAG, glukoz ise 7., 15., 21., ve 30. gün alınan örneklerde çalışıldı ve idrar hacimleri ölçüldü.

İdrar kreatinini, üre azotu ve serum glukozu, kreatinini, üre azotu, TK, TG düzeyleri B.M Hitachi 742 otoanalizörüyle değerlendirildi. PF, L-karnitin düzeyleri Boehringer Mannheim kitleri kullanılarak tayin edildi. İdrar NAG aktivitesi Eva Horak ve arkadaşlarının tarif ettikleri yöntemle spektrofotometrik olarak ölçüldü. Enzim aktivitesi her bir, idrar örneği için NAG U/g kreatinin olarak verildi (Horak vd., 1981). Tüm biyokimyasal parametreler örnekler alındığı gün tayin edildi.

Böbreklerin histopatolojik olarak incelenmesi için 7.,15.,21.,30.günlerde alınan böbrekler nötral formalin ile tespit edilerek rutin takip işlemleri yapıldı ve parafin blokları hazırlandı. Bloklardan alınan 5µ'luk kesitler hematoksilin eosin ile boyanarak OLYMPUS 10 ADS marka fotomikroskopta incelendi.

İstatistiksel Analiz: Sonuçlar ortalama ± SEM olarak belirlendi. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı, p<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Diabet oluşumunu takiben 7., 15., 21., ve 30 günlerdeki idrar değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. İdrar kreatinini, üre azotu düzeyleri 7., 15., 21. günlerde kontrole göre farksız olup (p>0.05), 30. günde kreatinin (p<0.001) ve üre azotu (p<0.01) düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. 7., 15., 21., ve 30 günlerdeki idrar hacimleri kontrol grubundan sırasıyla (p<0.01), (p<0.01), (p<0.001) istatistiksel olarak yüksekti. NAG U/g kreatinin aktivitesi 7. ve 15. günlerde

kontrol grubundan farksız (p>0.05) olup 21. ve 30 günlerde kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek (p<0.01) bulundu.

Serum kreatinin, üre azotu düzeyleri, kreatinin klirensi 7., 15., 21., günlerde kontrol grubundan farksız olup (p>0.05), 30. gün kreatinin (p>0.001) ve üre azotu düzeyleri anlamlı olarak (p<0.001) yüksek, kreatinin klirensi (p<0.001) düşük bulundu. 7. gün PF düzeyi kontrol grubundan farksız olup (p>0.05), 15., 21., 30. günlerde sırasıyla (p<0.05), (p<0.01), (p<0.001) anlamlı olarak yüksek bulundu. 7., 15., 21. ve 30. günlerdeki serum glukoz düzeyleri kontrollere göre sırasıyla (p<0.05), (p<0.01), (p<0.01), (p<0.001), anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 2).

Diabet oluşumunu takip eden 30.gündeki diabetik grupta kontrol grubuna göre serum TG (p<0.001), TK (p<0.05) düzeylerinde artma, plazma L-karnitin düzeyinde (p<0.01) azalma ve idrar L-karnitin düzeyinde yükselme (p<0.01) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 3).

Histopatolojik Değerlendirme

Böbreklerin diyabet oluşumunu takiben 7.günde alınan (Şekil 1) kesitlerinde glomerul ve tübüllerin görünümü kontrol grubuna benzer şekildedir. 15. ve 21. günlerde alınan örneklere ait kesitlerde ise proksimal ve distal tübüllerde bazı hücrelerde hidropik dejenerasyon (Şekil 2) ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile hafif derecede hiperemi gözlemlendi. 30. günde alınan örneklerde tübüllerdeki dejenerasyonun devam ettiği ayrıca mezangial hücre proliferasyonu tesbit edildi (Şekil 3).

4. TARTIŞMA

Klinikte yaygın olarak kullanılan standart böbrek testlerinin böbrek yapısında önemli değişiklikler oluşturmadan önce bozulması dikkat çekicidir (Jung vd.,1987).

Çalışmamızda da idrar ve serum kreatinini, üre azotu düzeylerinin ve kreatinin klirensinin 7., 15., 21. günlerde kontrol grubundan farksız olması buna karşın böbrek dokusunun 15. ve 21. günlerdeki histolojik incelenmesinde proksimal ve distal tubul hücrelerinin bazılarında hidropik dejenerasyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile hipereminin hafif derecede tespit edilmesi nefropatinin erken tanısını geciktirmektedir. Bu durum böbrek zedelenmesinin erken dönemde ortaya çıkabilecek duyarlı ve güvenilir testlerin araştırılmasını gerekli kılmıştır. Renal fonksiyon bozulmasının erken tespitindeki testlerden birisi enzim tayinidir (Jung and Schulze, 1986).

Tablo 1. Kontrol ve diabetik idrarın biyokimyasal parametreleri

Gruplar n=7	İdrar Hacmi gün/ml	Kreatinin mg/dl	Üre azotu mg/dl	NAG U/g Kreatinin
Kontrol	4.31±0.10	60.95±1.08	1802.85±14.26	17.05±0.15
D.M 7.gün	5.027±0.09**	59.34±1.36	1798.57±18.82	17.21±0.16
D.M 15.gün	5.27±0.07**	60.41±0.90	1762.85±14.75	18.21±0.18
D.M 21.gün	5.64±0.09***	58.25±1.26	1760.00±36.05	29.15±1.45**
D.M 30.gün	5.65±0.08***	49.37±0.93***	1681.42±25.30**	37.31±0.53**

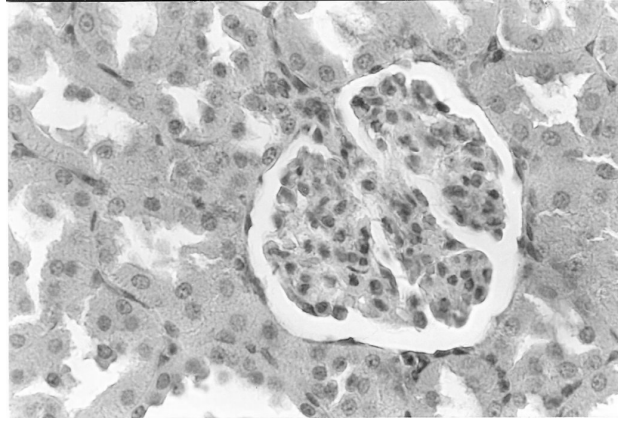
Tablo 2. Kontrol ve diabetik ratlarda serum glukoz, kreatinin, üre azotu, plazma fibronektin ve kreatinin klirens düzeyleri

Gruplar n=7	Glukoz mg/dl	Kreatinin mg/dl	Üre azotu mg/dl	Fibronektin µg/ml	Kreatinin Klirensi mg/dak
Kontrol	84.85±3.11	0.80±0.03	15.65±0.23	146.42±5.09	0.24±0.01
D.M 7.gün	270.71±21.5*	0.82±0.01	15.86±0.33	154.00±8.96	0.24±0.01
D.M 15.gün	349.28±16.98**	0.84±0.02	16.92±0.25	271.42±4.51*	0.25±0.01
D.M 21.gün	402.00±11.77**	0.86±0.01	17.44±0.29	328.28±6.84**	0.25±0.01
D.M 30.gün	546.28±12.71***	1.07±0.02***	22.93±0.83***	378.28±6.84***	0.17±0.01***

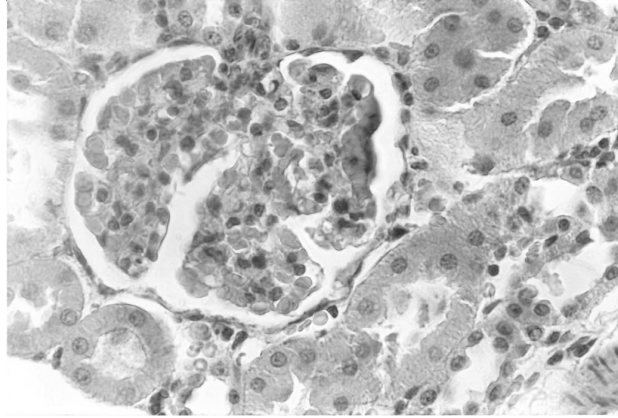
Kontrol grubuna göre: **p<0.01, ***p<0.001,

Tablo 3. Kontrol ve 30.gün diabetik grup plazma L-karnitin,serum T.kolesterol trigliserit ve idrar L-karnitin düzeyleri

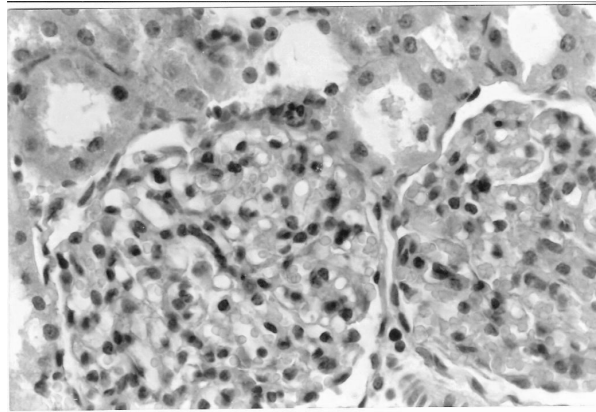
	L-Karnitin (µmol/L)	Trigliserit (mg/dl)	T.Kolesterol (mg/dl)	L-Karnitin (µmol/L)
Kontrol (n=7)	33.42±2.21	78.0±2.88	39.42±1.68	30.6±2.14
Diabetik (n=7)	23.85±1.26	113.42±5.87	51.28±2.98	43.37±0.93
	p<0.01	p<0.001	p<0.05	p<0.01



Şekil 1. 7.güne ait böbrek kesiti. HXE Orijinal büyütme X132.



Şekil 2. 21.güne ait böbrek kesiti. HXE Orijinal büyütme X132.



Şekil 3. 30.güne ait böbrek kesiti. Mezangial hücre proliferasyonu.HXE Orijinal büyütme X132.

Diabetik nefropatinin gelişmesinin önceden tahmin edilmesinde idrar NAG aktivitesinin tek başına diğer idrar enzimleri, serum kreatinini, total protein ekstraksiyonu ve glomerüler filtrasyon hızı ölçümü gibi konvansiyonel parametrelerden daha hassas olduğu savunulmaktadır (Jung vd., 1987; Hultberg and Ravnskov, 1981). Çalışmamızda da NAG U/g

kreatinin aktivitesinin idrar ve serum kreatinini, üre azotu düzeylerinde ve kreatinin kliransında değişiklikler meydana gelmeden önce yükselmesi bu görüşü desteklemektedir.

Diabet gibi enerji gereksiniminin arttığı hastalıklarda, L-karnitin kullanımının artması ile böbreklerden sentez ve reabsorbsiyonun

azalması plazma L-karnitin düzeylerinde düşmeye neden olmakta bu da lipid metabolizmasında bozuklukların gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda glomerüler filtrasyon hızında azalma ile L-karnitin atılımındaki artmayı gözlemledik. Bulgularımız araştırmacıların bulguları ile paralellik göstermektedir (Bremer, 1983; Hoppel, 1992; De Palo vd., 1981).

Rande ve arkadaşları tedavi edilmemiş diabetik sıçanlarda düşük plazma L-karnitin düzeylerinin yükselmiş glukoz, serbest yağ asitleri ve artmış yağ asidi oksidasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Randle vd., 1988).

Yasuo Ido ve arkadaşları sıçanlarda, Leighton ve arkadaşları tavşanlarda STZ uygulamasını takiben plazma TG ve TK düzeylerinde artma ve L-karnitin düzeylerinde düşme olduğunu, oral L-karnitin uygulamasının TG düzeylerini düşürdüğü fakat TK düzeylerine etkili olmadığını gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar, L-karnitin eksikliği sonucunda gelişen serbest yağ asitlerinin oksidasyonundaki azalmanın TG üretimindeki artıştan sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir (James vd., 1995; Ido vd., 1994).

Bizim bulgularımızda diabetik grupta serum TG ve TK artışı ile plazma L-karnitin düzeylerindeki azalış şeklindedir. Plazma ve idrar L-karnitin düzeylerinin diabetik komplikasyonlarının izlenmesinde yararlı bilgiler verebileceğini düşünmekteyiz.

DM'da proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyona uğrayarak fizikokimyasal özelliklerinin değiştiği ve diabette görülen bazı kronik komplikasyonların patogeneğinde bu glikolize proteinlerin rol oynadığı bilinmektedir (Monnier and Cerami, 1982). Plazma ve doku fibronektini de DM'ta enzimatik olmayan glikozilasyona uğrayarak fonksiyonlarında değişiklikler olduğu, kollojene, fibrine ve endotel hücrelerine bağlanmasının azaldığı; bazal membran içeriğiyle ve matriks makromolekülleriyle olan etkileşiminin bozulduğu gösterilmiştir (Cohen and Ku, 1984; Tarsio vd., 1985). Bu durumun damar duvarının bütünlüğünde bozulmaya neden olduğu ve diğer glikozillenmiş proteinlerle birlikte mikroanjyopati gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (Krantz vd., 1988). DM'da böbrek mezenseyal matrikste ve glomerül bazal membranında fibronektin miktarının arttığı gösterilmiştir (Musso vd., 1989; Paczek vd., 1991; Phan-Thanh vd., 1987). Bu durum hem mesengial hücre proliferasyonunu hem de

mesengial matrix genişlemesini indükleyebilir (Cosio vd., 1990; Border vd., 1989; Cohen vd., 1987). Ancak fibronektinin böbrekte lokal olarak üretiminin artmasından mı yoksa dolaşımındaki fibronektinin glomerüler filtrasyon bariyerinde tutulması nedeni ile mi arttığı kesin olarak bilinmemektedir. DM'da ayrıca endotel hücrelerinden ve fibroblastlardan fibronektin üretiminin arttığı gösterilmiştir (Cohen vd., 1987). Çalışmamızda PF düzeyinin böbrek dokusunda patolojik değişimlerinin az olduğu dönemde ve idrar, serum kreatinin, üre azotunun ve kreatin klirensinin kontrollerden farklı olmadığı 15. günden itibaren yükseldiği tespit edildi.

İdrar NAG aktivitesinin yüksekliği ile karakterize olan başlangıç diabetik nefropati dönemindeki hastaların fibronektin düzeyleri ile birlikte takip edildiği çalışmaya literatürde rastlayamadık.

Sonuç olarak diabetik nefropatide serum PF düzeylerinin idrar NAG aktivitesinden daha önce yükselmesi bu hastalığın erken tanısında PF düzeylerinin idrar NAG aktivitesi tayininden daha önemli bir marker olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. PF düzeylerinin diabetik nefropatinin erken tanısında bir marker olarak kullanılabilmesi için ileri çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

- Alderman, M.H., Melcher, L., Drayer, D.E. ve Reidenberg, M.M. (1983). Increased excretion of urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in essential hypertension and its decline with antihypertensive therapy. *N. Engl. J. Med.* 17, 309(20), 1213-7.
- Anderson, S., Jung, F.F. ve Ingelfinger, J.R. (1993). Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. *Am. J. Physiol.* 265(4), 477-86.
- Balakumar, P., Arora, M.K., Reddy, J. ve Anand-Srivastava, M.B. (2009). Pathophysiology of diabetic nephropathy: involvement of multifaceted signalling mechanism. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 54(2), 129-38.
- Border, W.A., Okuda, S. ve Nakamura, T. (1989). Extracellular matrix and glomerular disease. *Semin Nephrol.* 9(4), 307-17.

- Bremer, J. (1983). Carnitine--metabolism and functions. *Physiol Rev.* 63(4), 1420-80.
- Cohen, M.P. ve Ku, L. (1984). Inhibition of fibronectin binding to matrix components by nonenzymatic glycosylation. *Diabetes* 33(10), 970-4.
- Cohen, M.P., Saini, R., Klepser, H. ve Vasanthi, L.G. (1987). Fibronectin binding to glomerular basement membrane is altered in diabetes. *Diabetes* 36(6), 758-63.
- Cosio, F., Sedmak, D.D. ve Nahman, NS Jr. (1990). Cellular receptors for matrix proteins in normal human kidney and human mesangial cells. *Kidney Int.* 38(5), 886-95.
- De Palo, E., Gatti, R., Siculo, N., Padovan, D., Vettor, R. ve Federspil, G. (1981). Plasma and urine free L-carnitine in human diabetes mellitus. *Acta Diabetol Lat.* 18(1),91-5.
- Evangelidou, A ve Vlassopoulos, D. (2003). Carnitine metabolism and deficit--when supplementation is necessary? *Curr. Pharm. Biotechnol.* 4(3), 211-9.
- Hoppel, C.I. (1992). The physiological role of carnitine. *From function to therapy.* R. Ferrari, S Dimauro, G Sherwood (Eds). Academic Pres, San Diego:5-19.
- Horak, E., Hopfer, S.M. ve Sunderman, F.W. Jr. (1981). Spectrophotometric assay for urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity. *Clin Chem.* 27(7), 1180-5.
- Hultberg, B. and Ravnskov, U. (1981). The excretion of N-acetyl-beta-glucosaminidase in glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 15(1), 33-8.
- Ido, Y., McHowat, J., Chang, K.C. et al. (1994). Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats. Prevention by acetyl-L-carnitine. *Diabetes* 43(12), 1469-77.
- James, L., Bhuiyan, A.K., Foster, D. ve Secombe, D. (1995). Effect of L-carnitine treatment on very low density lipoprotein kinetics in the hyperlipidemic rabbit. *Clin Biochem.* 28(4), 451-8.
- Jones, L.L., McDonald, D.A. ve Borum, P.R. (2009). Acylcarnitines: Role in Brain. *Prog. Lipid Res.* 2009 Aug 28. [Epub ahead of print].
- Jung, K. ve Schulze, G. (1986). Diuresis-dependent excretion of multiple forms of renal brush-border enzymes in urine. *Clin. Chim. Acta* 15, 156(1), 77-83.
- Jung, K., Schulze, B.D. ve Sydow, K.(1987). Diagnostic significance of different urinary enzymes in patients suffering from chronic renal diseases. *Clin. Chim. Acta* 15, 168(3), 287-95.
- Jung, K. (1994). Urinary enzymes and low molecular weight proteins as markers of tubular dysfunction. *Kidney Int. Suppl.* 47, S29-33.
- Kanters, S.D., Banga, J.D., Algra, A., Frijns, R.C., Beutler, J.J. ve Fijnheer, R. (2001). Plasma levels of cellular fibronectin in diabetes. *Diabetes Care* 24(2), 323-7.
- Krantz, S., Lober, M., Thiele, M. ve Teuscher, E. (1988). Diminished adhesion of endothelial aortic cells on fibronectin and collagen layers after nonenzymatic glycation. *Exp. Clin. Endocrinol.* 91(2), 155-60.
- Labat-Robert, J., Leutenegger, M., Llopis, G., Ricard, Y. ve Derouette, J.C. (1984). Plasma and tissue fibronectin in diabetes. *Clin. Physiol. Biochem.* 2(1), 39-48.
- Lin, S., Sahai, A., Chugh, S.S. et al. (2002). High glucose stimulates synthesis of fibronectin via a novel protein kinase C, Rap1b and B-Raf signaling. *J. Biol. Chem.* 277(44), 41725-35.
- Lin, CL., Wang, FS., Kuo, Y.R. et al. (2006). Ras modulation of superoxide activates ERK-dependent fibronectin expression in diabetes-induced renal injuries. *Kidney Int.* 69(9), 1593-600.
- Mogensen, C.E. (1990). Prevention and treatment of renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *Semin Nephrol.* 10(3), 260-73.
- Monnier, V.M. ve Cerami, A. (1982). Non-enzymatic glycosylation and browning of proteins in diabetes. *Clin. Endocrinol. Metab.* 11(2), 431-52.

- Mosesson, M.W. ve Amrani, D.L. (1980). The structure and biologic activities of plasma fibronectin. *Blood* 56(2), 145-58.
- Musso, R., Longo, A., Cacciola, R.R., Lombardo, A., Giustolisi, R ve Cacciola, E. (1989). Elevated fibronectin plasma levels in diabetes mellitus are expression of increased synthesis and release by vascular endothelium. *Thromb Haemost.* 28,61(1), 150-1.
- Nardelli, G.M., Guastamacchia, E., Di Paolo, S. et al. (1987). Plasmatic levels of fibronectin in diabetics with and without retinopathy. Correlation with some hormonal and metabolic parameters. *Acta Diabetol. Lat.* 24(3), 255-62.
- Paczek, L., Teschner, M., Schaefer, R.M. ve Heidland, A. (1991). Intraglomerular fibronectin accumulation and degradation in obese Zucker rats. *Diabetologia* 34(11), 786-9.
- Phan-Thanh, L., Robert, L., Derouette, J.C. ve Labat-Robert, J. (1987). Increased biosynthesis and processing of fibronectin in fibroblasts from diabetic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 84(7), 1911-5.
- Randle, P.J., Kerbey, A.L. ve Espinal, J. (1988). Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation: role of lipid fuels and hormones. *Diabetes Metab. Rev.* 4(7), 623-38.
- Saba, T.M. ve Jaffe, E. (1980). Plasma fibronectin (opsonic glycoprotein): its synthesis by vascular endothelial cells and role in cardiopulmonary integrity after trauma as related to reticuloendothelial function. *Am. J. Med.* 68(4), 577-94.
- Seghieri, G., Bartolomei, G. ve De Giorgio, LA. (1986). Plasma fibronectin in diabetic retinopathy and macroangiopathy. *Diabete Metab.* 12(4), 186-90.
- Tarsio, J.F., Wigness, B., Rhode, T.D., Rupp, W.M., Buchwald, H. ve Furcht, L.T. (1985). Nonenzymatic glycation of fibronectin and alterations in the molecular association of cell matrix and basement membrane components in diabetes mellitus. *Diabetes* 34(5), 477-84.
- Thompson, K.H., Leichter, J. ve McNeill, J.H. (1993). Studies of vanadyl sulfate as a glucose-lowering agent in STZ-diabetic

rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 30,197(3), 1549-55.

Turecky, L. ve Uhlikova, E. (2003). Diagnostic significance of urinary enzymes in nephrology. *Bratisl. Lek. Listy.* 104(1), 27-31.

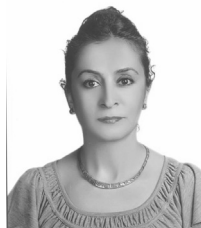
Vacha, G.M., Giorcelli, G., d'Iddio, S et al. (1989). L-carnitine addition to dialysis fluid. A therapeutic alternative for hemodialysis patients. *Nephron.* 51(2), 37-42.



Emine SÜTKEN, 1947 yılında Eskişehir'de doğmuştur. Orta öğrenimini Eskişehir'de tamamlamıştır. Marmara Üniversitesi Eczacılık Yüksekokulu'ndan 1970 yılında mezun olmuştur. Serbest eczacılıktan sonra, 1977 yılında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya bölümünde göreve başlamıştır. Laboratuvar hizmetleri ile öğrenci eğitim-öğretim programında çalışmıştır. 1986 yılında Bilim Uzmanı, 1992 yılında Doktor ünvanını almıştır. Halen Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Yardımcı Doçent Doktor olarak görevine devam etmektedir.



Sema USLU, 1977 yılında Eskişehir Eczacılık yüksek okulundan mezun oldu, 1983 yılında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek lisans ve 1993 yılında doktora eğitimini tamamladı. 2006 yılında doçent oldu ve halen Osmangazi Üniversites Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında doçent olarak çalışmaktadır.



Filiz ÖZDEMİR, 1965 yılında Eskişehir'de doğdu. 1989 yılında Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun oldu. 1992 yılında Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans öğrenimine başladı. 1995 yılında Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne bağlı olarak Biyokimya ABD. da araştırma görevlisi olarak görevlendirildi. Yüksek Lisans öğrenimini 1995 yılında tamamladı. 1996

yılında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsüne bağlı Biyokimya Anabilim Dalı'nda Doktora öğrenimine başladı ve 2004 yılında mezun oldu. 2006 yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya A.B.D'na öğretim görevlisi daha sonra 2006 yılında yine aynı fakültenin biyokimya A.B.D'na yardımcı doçent olarak atandı Halen buradaki görevine devam etmektedir.



Özkan ALATAŞ, 1961 yılında Manisa'da doğmuştur. İlk, orta, lise ve yüksek eğitimini İzmir'de tamamlayan Dr.Alataş, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1985 yılında mezun olmuştur. Mecburi hizmetini tamamladıktan

sonra ilk yapılan TUS sınavında başarılı olarak Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başlamıştır. 1992 yılında biyokimya ve klinik biyokimya uzmanı, 1993 yılında yardımcı doçent, 1996 yılında doçent ve 2002 yılında da profesör ünvanlarını almıştır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi olarak görevini sürdürmekte olan Prof.Dr.Özkan Alataş, 2008 yılı başından itibaren Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı olarak idari görev de yürütmektedir. Evli ve iki çocuklu olan Dr.Alataş'ın SCI listesinde yer alan 50'den fazla yayını, 100'ün üzerinde kongre bildirisi ve eserlerine yapılmış 250 civarında atıf bulunmaktadır.

