

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

**BETA(β)-TALASEMİLERDE
(β -TALASEMİ MAJOR, β -TALASEMİ İNTERMEDİA
VE β -TALASEMİ MİNOR) RENAL FONKSİYONLARIN
İNCELENMESİ VE SERUM TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. EBRU UZUN

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. YASEMİN IŞIK BALCI**

DENİZLİ - 2012

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

**BETA(β)-TALASEMİLERDE
(β -TALASEMİ MAJOR, β -TALASEMİ İNTERMEDİA
VE β -TALASEMİ MİNOR) RENAL FONKSİYONLARIN
İNCELENMESİ VE SERUM TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. EBRU UZUN

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. YASEMİN IŞIK BALCI**

DENİZLİ - 2012


Doç. Dr. Yasemin IŞIK BALCI danışmanlığında Dr. Ebru UZUN tarafından yapılan “Beta(β)-Talasemilerde (β -Talasemi Major, β -Talasemi İntermedia ve β -Talasemi Minor) renal fonksiyonların incelenmesi ve serum total antioksidan kapasite ile karşılaştırılması ” başlıklı tez çalışması 10/04/2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Prof. Dr. Aziz POLAT

ÜYE : Doç.Dr. Selçuk YÜKSEL

ÜYE : Doç.Dr. Yasemin IŞIK BALCI

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 10/04/2012


Prof. Dr. Mustafa KILIÇ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Eğitimimin ve tezimin her aşamasında katkılarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Yasemin IŞIK BALCI'ya, her zaman saygıyla anacağım Anabilim Dalı Başkanı hocam Prof. Dr. Aziz Polat'a, ayrıntılı katkılarından dolayı hocam Doç. Dr. Selçuk YÜKSEL'e, diğer hocalarım Prof. Dr. Hacer ERĐİN, Doç. Dr. Dolunay GÜRSES, Yrd. Doç. Dr. Özmert M.A. ÖZDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Mine CİNBIŐ, Yrd. Doç. Dr. Mustafa DOĞAN ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümü çalışanlarına, ayrıca tez ve tıbbi konularda desteğini gördüğüm Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Hülya AYBEK'e, Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Beyza AKDAĞ'a, Denizli Devlet Hastanesi Talasemi Merkezi hemşireleri Semra BALIN ve Özlem ÖZLER'E, son olarak sabır ve desteklerinden dolayı eşim Serdar'a, kızım Ekin'e, anne ve babama TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TANIM.....	3
EPİDEMİYOLOJİ.....	3
HEMOGLOBİN YAPISI VE ÖZELLİKLERİ.....	3
GENETİK VE PATOFİZYOLOJİ	4
BETA-TALASEMİDE KLİNİK BULGULAR.....	6
Beta-Talasemi Major	6
Beta-Talasemi İntermedia	7
Beta-Talasemi Taşıyıcılığı	8
Sessiz Taşıyıcı	8
DEMİR METABOLİZMASI.....	8
DEMİR TOKSİSİTESİ	9
TALASEMİ VE OKSİDATİF STRES.....	10
TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE.....	11
TALASEMİDE KOMPLİKASYONLAR.....	11
Kardiyak Komplikasyonlar	11
Hepatobiliyer Komplikasyonlar.....	12
Endokrin Komplikasyonlar	12
Enfeksiyonlar	12
İskelet Değişiklikleri	12
TALASEMİ VE BÖBREK.....	13
TALASEMİDE TEDAVİ	13
Transfüzyon Tedavisi.....	14
Demir Şelasyonu.....	14

Splenektomi.....	14
Hematopoietik Kök Hücre Nakli	15
BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	15
İDRAR ANALİZİ	15
İDRARDA PROTEİN ATILIMI.....	16
DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIPROTEİNLER	16
Beta-2 Mikroglobulin (β -2MG)	16
Alfa-1 Mikroglobulin (α -1MG)	16
RetinolBinding Protein (RBP).....	17
İDRARDA ELEKTROLİT ATILIMI	17
Fraksiyone Sodyum Atılımı (FENa)	17
Tübüler Fosfor Reabsorpsiyonu (TPR).....	17
İdrar Magnezyum Atılımı (FEMg)	18
İdrar Ürik Asit Atılımı.....	18
İdrar Kalsiyum Atılımı	18
GLOMERULER FİLTRASYON HIZI (GFH).....	19
Kreatinin ve KreatininKlirensi	19
SİSTATİN C	20
GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
ÖRNEKLEM SEÇİMİ	22
ÖRNEKLERİN HAZIRLANMASI VE ÖLÇÜMLER	23
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
SONUÇLAR.....	24
TARTIŞMA.....	38
SONUÇLAR.....	50
ÖZET	52
İNGİLİZCE ÖZET.....	53
KAYNAKLAR	54
EKLER	62

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Sayfa No

Şekil 1 Talesemifizyopatolojisi 6

Şekil 2 Vücutta normal demir dağılımı ve depolanması 9

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1 İdrar Ürik Asit Atılımı	19
Tablo 2 İdrar Kalsiyum/Kreatinin Oranı	19
Tablo 3 Schwartz Formülü için k Sabiti Değerleri	20
Tablo 4 Yenidoğan, Çocuk ve Adolesanlarda Normal GFH değerleri	21
Tablo 5 Serum Sistatin C Referans Aralıkları.....	21
Tablo 6 Grupların Demografik Verileri	24
Tablo 7 TM ve Tİ Gruplarının Böbrek Tübüler Fonksiyonları.....	27
Tablo 8 TM ve Talasemi Minor Gruplarının Böbrek Tübüler Fonksiyonları.....	28
Tablo 9 TM ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Böbrek Tübüler Fonksiyonları	29
Tablo 10 Tİ ve Talasemi Minor Gruplarının Böbrek Tübüler Fonksiyonları.....	30
Tablo 11 TM ve Tİ Gruplarının Böbrek Tübüler Fonksiyonları.....	31
Tablo 12 Talasemi Minor ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Böbrek Tübüler Fonksiyonları	32
Tablo 13 Grupların TAOK Ölçümleri.....	33
Tablo 14 Grupların Glomeruler Fonksiyon Ölçümleri	34
Tablo 15 Grupların İdrar Strip Testi Ölçümleri ve Mikroskopik Bakı	35
Tablo 16 Parametrelerin TAOK ile ilişkisi	36
Tablo 17 Parametrelerin Ferritin ile ilişkisi	36
Tablo 18 Parametrelerin Hb ile ilişkisi	37

KISALTMALAR

α-1MG	: Alfa-1 Mikroglobulin
β-2MG	: Beta-2 Mikroglobulin
Ca/kre	: İdrar kalsiyum/kreatinin oranı
DFO	: Desferrioksamin
DFP	: Deferipron
FEK	: Fraksiyonepotasyumekskresyonu
FEMg	: Fraksiyonemagnezyumekskresyonu
FENa	: Fraksiyone sodyum ekskresyonu
GFH	: GlomerulerFiltrasyon Hızı
RBP	: RetinolBindingProtein
TAOK	: Total antioksidan kapasite
Tİ	: Beta-Talasemi intermedia
TM	: Beta-Talasemi major
TPR	: Tübüler Fosfor Reabsorbsiyonu
Ürik Asit/GFR	: İdrar ürik asit atılımı (Kreatininklirensi ile düzeltilmiş)

GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemi defektif hemoglobin sentezi ve etkili olmayan eritropoez ile karakterize mikrositik anemiye neden olan, otozomal resesif geçişli kronik hastalıklar grubudur (1). Yapımı bozuk olan globin zincirine göre α (alfa), β (beta), γ (gama), $\delta\beta$ (delta-beta), ve $\epsilon\gamma\delta\beta$ (epsilon-gama-delta-beta) talasemi olarak adlandırılmaktadır. Beta globin zincirinin az yapılması (β^+ , β^{++}) veya hiç yapılamaması (β^0) ile giden talasemilere β -talasemiler adı verilmektedir. Türkiye’de en sık görülen talasemi şekli olan β -talasemi hastalığı, klinik olarak üç gruba ayrılmaktadır. Talasemi major (TM) homozigot veya çift heterozigot mutasyonlara bağlı β -globin gen defekti sonucu tekrarlayan eritrosit transfüzyonu gereksinimi olan gruptur. Talasemi intermedia (Tİ), altta yatan moleküler defekt hafif veya sessiz beta talasemi mutasyonlarının homozigot veya heterozigot beraberliği olup kliniği heterojendir. Erişkin hayata kadar tamamen semptomsuz hasta olarak kalabileceği gibi transfüzyona bağımlı da olabilmektedir (2). Talasemi minor, eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz ile karakterli heterozigot hemoglobinopati olup tedavi gerektirmemektedir. Ancak düşük dereceli, kronik bir hemoliz vardır (3). TM hastalarında eritrositlerde göreceli artan serbest alfa globin zincirlerinin yıkım ürünleri, eritroid öncül hücrelerinde ve eritrosit zarında hasar oluşturmaktadır. Etkili olmayan eritropoezis sonucu oluşan eritroid öncüller kemik iliğinde, rijit ve dehidrate eritrositler ise dalakta kolayca yıkılabilmektedir. Açığa çıkan, transferine bağlı olmayan demir serbest oksijen radikalleri oluşturarak, eritrosit zarındaki lipit ve protein gibi bileşenlere ve hücre içi organellere hasar vermektedir. Kemik iliğindeki etkisiz eritropoezis, periferdeki hemoliz ve gastrointestinal sistemden artmış demir emilimi ve tekrarlayan eritrosit transfüzyonları ile vücutta aşırı demir birikimine ve pekçok organda fonksiyonel ve fizyolojik bozukluklara neden olmaktadır (4,5). Günümüze kadar kalp, endokrin bezler ve karaciğer gibi organlarda patolojik etkilenimler üzerinde durulmakla birlikte vücudun önemli bir organı olan böbrekler ile ilgili çalışmaların daha az olduğu görülmektedir. TM hastalarında böbrek plazma akımında ve idrar konsantre etme yeteneğinde azalma ile renal tübüler asidozun görüldüğü çalışmalar ve böbrek tübül fonksiyon bozukluğunun gösterildiği çalışmalar bulunmaktadır (1-7). Talasemide kreatinin klirensini normal aralıklarda saptayan çalışmalar bulunmakla birlikte, ferritin düzeyi arttıkça glomeruler filtrasyon hızının (GFH) düşük saptandığı çalışmalar da vardır (4,5,8,9). Bu çalışmadaki amacımız; β -talasemi grubunda (TM, Tİ, talasemi minor) ve sağlıklı kontrol grubunda böbrek

fonksiyonlarını ve oksidan maddelere karşı vücutta oluşturulan antioksidan sistemi ölçüp gruplar arasında karşılaştırmaktır. Literatürde bu üç grubun böbrek fonksiyonlarını birbiri ile ve sağlıklı grup ile karşılaştıran ve total antioksidan kapasite ile ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Çocukluk yaş grubunda her üç talasemi grubunda saptanabilecek böbrek hasarının önlenbilir olması durumunda renal komplikasyonların oluşturacağı yük azaltılarak β -talasemilerde sağlık kalitesi artırılmış olacaktır.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Talasemi, hemoglobin molekülünü oluşturan globin zincirlerinden birinin veya daha fazlasının yapılamaması ya da az miktarda yapılması ile karakterize otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalıklar grubudur (10). İlk kez 1925 yılında Thomas Cooley tarafından derin anemi, belirgin hepatomegali, büyüme geriliği ve kemik deformiteleri olan İtalyan ve Yunan kökenli dört çocukta tanımlanmıştır (11).

EPİDEMİYOLOJİ

Talasemiler dünyada en sık rastlanan tek gen hastalıklarıdır. Talasemi kuşağındaki bölgelerde (Akdeniz kıyılarından başlayarak Türkiye, İran, Hindistan ile Tayland, Kamboçya ve Güney Çin gibi Güneydoğu Asya) talasemi taşıyıcılık prevalansı %2.5 ile %15 arasında değişmektedir. Türkiye’de Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı çok sık görülmektedir. Ülkemizde β -talasemi taşıyıcı sıklığı %0.6-13 arasında değişmektedir. Denizli’de ise %3.2 oranındadır (12-14).

Ülkemizde 30.12.1993 tarihinde, 3960 sayılı Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu çıkarılmıştır. Türkiye’de yasanın çıkmasından sonra Sağlık Bakanlığı tarafından Antalya, Antakya, Mersin ve Muğla’da talasemi merkezleri kurulmuş ve bu merkezlerde hastaların tedavileri yanında tarama çalışmalarına da hız verilmiştir. 08.05.2003 tarihinde ise içlerinde Denizli ilinin de bulunduğu, Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen 33 ilde Hemoglobinopati Önleme Programı başlatılmıştır. Bu tarihten sonra evlenecek çiftlerde talasemi taraması yapılması zorunlu hale getirilmiştir (14).

HEMOGLOBİN YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

Hemoglobin, omurgalılarda eritrositlerde oksijen taşıyan, hem ve dört globin zincirinin biraraya gelmesi ile oluşan bir moleküldür. Globin bir çift alfa ve bir çift non-alfa zincirinden oluşan tetramer bir yapıdır. Her bir zincire tetraprotoporfirin-IX’dan oluşan demir ihtiva eden bir hem grubu kovalent olarak bağlanmıştır. Eritroblastlar altı değişik polipeptid zinciri sentezleyebilmektedirler. Bunlar alfa, beta, gama, delta, epsilon ve zeta’dır. Embriyonik globin sentezi vitellus kesesinde gebeliğin 3. haftasından 8. haftasına kadar olan dönemde oluşmakta,

ancak yaklaşık 5. haftada hematopoezin başlıca yeri olan fetal karaciğere doğru hareket etmektedir. Embriyonik Hb'ler farklı olarak epsilon ve zeta zincirlerini içeren; Gower-1, Gower-2 ve Portland'dır. Gestasyonun 8. haftasından sonra baskın olan HbF fetal yaşam boyunca çoğunluk teşkil eden hemoglobindir. Gestasyonun 6. ayında total Hb'nin %90'ı HbF'den oluşmaktadır. Sonrasında HbF oranı haftada %3-4 azalırken erişkin Hb'i olan HbA sentezi başlamaktadır. Erişkin insanlarda Hb'nin en az %96'sı HbA, %2,5-3 kadarı HbA2, <%1 HbF'dir. HbA iki alfa ve iki beta zincirinden ($\alpha_2\beta_2$), HbA2 iki alfa ve iki delta zincirinden ($\alpha_2\delta_2$), HbF ise iki alfa ve iki gama zincirinden ($\alpha_2\gamma_2$) oluşmaktadır. HbA2 ve HbF, erişkin Hb'nin çok az bir kısmını oluşturduğu için, delta ve gama talasemiler genellikle klinik olarak belirti vermemektedirler (15,16).

GENETİK VE PATOFİZYOLOJİ

Ekstrauterin hayatın ana hemoglobini olan HbA, tetramerik yapıda iki globin zincirinden oluşmaktadır ($\alpha_2\beta_2$). Globin zincirlerinin genetik kontrolünü yapan α gen kümesi 16. kromozom üzerinde, β gen kümesi 11. kromozom üzerinde yer almaktadır. β -globin geni, β zincirindeki 146 aminoasidi kodlamak için gerekli bilgiyi, 3 ekson ve 2 intron ile 5' ve 3' düzenleyici bölgelerden oluşan yaklaşık 1.8 kb üzerinde taşımaktadır. β -globin geninden β -globin zincirlerine giden yol üzerindeki mutasyonlar β -talasemiye, orak hücreli anemiye ya da diğer bir anormal hemoglobine neden olma potansiyeline sahiptirler. Günümüzde β -talasemi hastalığına neden olan iki yüzden fazla nokta mutasyon saptanmıştır (14). Talaseminin klinik şiddeti, α zinciri ile non- α zincirinin biyosentez oranındaki (normalde bu oran 1/1'dir) dengesizliğe bağlıdır. Bu biyosentez oranını dengeye yakın tutabilecek herhangi bir faktör daha hafif bir kliniğe neden olabilmektedir. Burada önemli olan üç ana faktör; mutasyonun özel yapısı, α -globin yapımını arttıran veya azaltan faktörler ve HbF sentez kapasitesidir. Etkilenen allellere göre hiç β zinciri üretilmeyen β^0 , %10 civarında β zincir üretiminin olduğu β^+ ve β -globin zincir üretimindeki azalmanın çok sınırlı olduğu β^{++} genlerinin kombinasyonları ve mutasyonel allel sayısı hastalığın klinik derecesini belirlemektedir. Tek β -talasemi allelindeki heterozigot kalıtım talasemi minor kliniğini, iki β -talasemi allelinin homozigot veya heterozigot kalıtımı TM kliniğini ve tek veya iki β -talasemi allelinin bazen α -globin sentez bozukluğu ile beraber çeşitli kombinasyonları ise Tİ kliniğini oluşturmaktadır (14,15).

Beta-talasemi hastaları, HbA yokluğunu gama zincir üretimini, dolayısıyla HbF üretimini arttırarak dengelemeye çalışmaktadır. HbF'in yüksek oksijen affinitesi nedeni ile bu

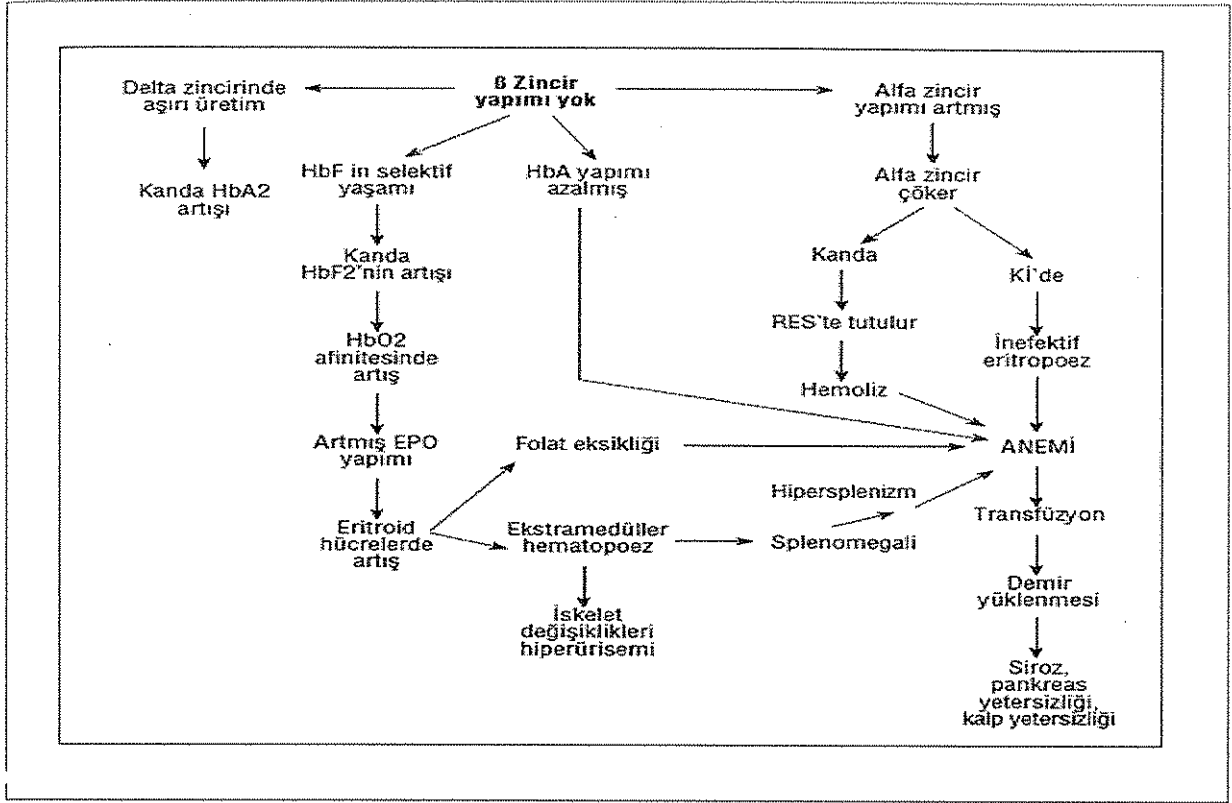
artış HbA'nın yerini tutmamaktadır. Bununla birlikte bazı β -talasemi hastalarında HbF'in kalımsal direnci saptanmakta ve HbF daha yüksek seviyelerde görülmektedir. Bazı çalışmalarda xmn-1polimorfizmi veya $\delta\beta$ -talasemi mutasyonlarının eşlik ettiği TM hastalarında HbF yüzdesinin beklenenden çok daha yüksek olduğu ve hastalığın ağır klinik seyrini azalttığı gösterilmiştir (16).

Talasemide globinin azalması hemoglobin tetramerlerinin yapımını azaltıp, hipokromi ve mikrositoza neden olmaktadır. TM'da serbest α zincir yapımı normal hızda devam etmekte ve hemoglobin sentezinde kullanılmayan α zincirleri, büyük hücre içi inklüzyonlar oluşturarak eritroid serinin olgunlaşmakta olan genç hücrelerinde çökmektedir. Bu durum gerek mekanik hasar ile gerekse oksidatif hasar ve membrandan iyon geçişini bozarak hücrelerin bir kısmının kemik iliğinde olgunlaşmadan parçalanması ile etkili olmayan eritropoeze neden olmaktadır. Dolaşıma geçen alfa zincir inklüzyonları ihtiva eden olgunlaşmış eritrosit seri hücreleri ise yaşam sürelerini tamamlamadan, özellikle dalak mikrosirkülasyonunda harap olmaktadır. Anormal eritrositler dalak tarafından dolaşımdan kaldırıldığı için dalak hipertrofiye uğramakta, gelişen splenomegali anemiye katkısı olan plazma volümünün artışına ve hipersplenizme neden olmaktadır. Bununla birlikte anemi böbreklerden eritropoietin yapımının artışı için bir uyarandır. Eritropoietin etkisiyle kemik iliği aktivitesinin artışına bağlı olarak kafatası ve ekstremitelerde genişleme ile deformiteler oluşmaktadır. Anemiye düzeltmek için yapılan kan transfüzyonları, kemik iliğinde eritroid seri aktivitesinin artışı ve barsaklardan demir emiliminde artış, vücutta demir yükünü arttırmakta ve çeşitli organlarda fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır (Şekil 1) (17).

Talasemi minor hastaları, asemptomatik olup mikrositik anemi saptanmakta ve kan transfüzyonu gerektirmemektedir. Günümüzde talasemi minor hastalarında ciddi organ tutulumları gösterilememiştir. Ancak erişkin talasemi minor hastalarında böbrek tübülüs fonksiyon bozukluğu ve hiperkalsüriye bağlı osteoporozun saptandığı çalışmalar mevcuttur (18-21).

Talasemi intermedia hastaları, ılımlı talasemi minor kliniği ile şiddetli TM hastalığı arasında klinik çeşitliliğe sahiptirler. Tİ hastaları anemi, kemik iliği genişlemesi ve ekstremitelerde hematopoez gibi etkili olmayan eritropoez bulgularını göstermektedirler. Kan transfüzyonu gerektirmeyen Tİ hastalarında bile etkili olmayan eritropoez, hızlı plazma demir

döngüsü ve artmış barsak demir emilimi nedeni ile vücutta serbest demir yükü artmakta ve buna bağlı organ fonksiyon bozuklukları görülmektedir (2,22).



Şekil 1. Talasemi patafizyolojisi

BETA-TALASEMİDE KLİNİK BULGULAR

Beta-talasemiler kliniğe göre başlıca üç grupta incelenebilir. Tekrarlayan transfüzyonlara ihtiyaç duyan TM, nispeten daha hafif, transfüzyon gereksinimi nadiren veya hiç olmayan Tİ, heterozigot taşıyıcı olan, sadece hafif anemi ile seyreden tipi talasemi minor'dir (23).

Beta-Talasemi Major (Homozigot β -Talasemi)

Cooley anemisi olarak da adlandırılan TM'da az veya hiç üretilmeyen β -globin zincirlerine karşılık α -globindeki görece fazlalık klinik değişiklikleri oluşturmaktadır. α -globin zincirlerinin birikmesi ve düşük eritrosit hemoglobini nedeniyle oluşan kronik hemolitik anemi kliniğin temelidir. TM'lu doğan bebekler ilk aylarda yüksek HbF nedeni ile asemptomatik olup 4-6 ay civarında HbF'in yerini HbA almaya başlamasıyla semptomatikleşirler. Yetersiz beslenme, solukluk, büyüme gecikmesi ve sık enfeksiyonlar baş göstermektedir. Etkisiz eritropoez kemik iliğini genişleterek kemik incelmesine ve TM'a özgü

kemik deformitelerine neden olmaktadır. Örnek olarak yüzde frontal kemiklerde belirginlik, burun kökü basıklığı, maksiller kemikte öne doğru büyüme, diş gelişim anomalileri ve daha çok adolesan dönemde görülen osteoporoza bağlı kırıklar verilebilir. İyi tedavi edilmemiş olgularda belirgin hepatosplenomegali ile sarılık ve hemosiderozise bağlı bronz cilt, safra kesesi taşları görülebilmekte ve tedavisiz vakalar ilk dekatta ölebilmektedirler. Ancak güncel tedaviler ile hastalar beşinci dekada kadar yaşatılabilmektedir. TM'da en erken 2. ayda en geç 2. yaşta transfüzyon ihtiyacı gelişmektedir. Tekrarlayan kan transfüzyonları, etkisiz eritropoez ve hemoliz ile gastrointestinal sistemden artmış emilim vücutta demir birikimini artırarak en çok kalp, karaciğer ve endokrin organlarda toksik etkilerini göstermektedir. Tedavisiz olgular yirmili yaşlarda kalp yetmezliği ve ari talasemi minorler yüzünden kaybedilmektedir. Endokrin organlarla ilgili kısa boy, diabetes mellitus, hipogonadotropik hipogonadizm, hipotiroidi, hipoparatiroidi ve osteoporoz nedeni ile görülen patolojik kırıklar diğer klinik belirtileri oluşturmaktadır. Karaciğerde demir birikimi transaminazlarda yükselme ve ciddi fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Bu komplikasyonların çoğu etkili şelasyon tedavisi ile engellenebilmektedir (10,14,23).

Talasemi major hastalarında ağır bir hipokrom mikrositer anemi, düşük MCHC ve MCV, artmış RDW, retikülositoz, indirekt hiperbilirubinemi, artmış serum ferritini ve demiri ile azalmış demir bağlama kapasitesi, yüksek LDH düzeyi ve hipersplenizmle birlikte trombositopeni, lökopeni görülebilmekte, periferik yayma bulgusu olarak anizositoz, poikilositoz, target hücresi, polikromazi ve bazofilik noktalanma saptanabilmektedir (23).

Beta-Talasemi İntermedia

Talasemi intermediada kliniğin ağırlığı etkisiz eritropoez, anemi ve demir birikimine bağlıdır. Erişkin hayata kadar tamamen asemptomatik olabileceği gibi daha ciddi klinik ile karakterize hastalar genellikle 2-6 yaş arasında tanı almakta, nadiren veya hiç transfüzyon gereksinimi olmadan yaşamlarını devam ettirebilmektedirler. Ancak büyüme gelişme geriliği yanında altta yatan moleküler patoloji, alfa gen sayısı, etkili olmayan eritropoez derecesi, kronik anemi ve buna bağlı artmış gastrointestinal demir emilimi ve demir birikimi nedeni ile TM'daki gibi organ fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir. Hastalarda hafif/orta dereceli hepatosplenomegali olabilir. Tİ hastalarında Hb genellikle 6-7 g/dl'nin üzerinde, HbF %10-50, HbA₂>%4 oranında bulunmaktadır. TM-Tİ ayrımı her zaman kolaylıkla yapılamamaktadır. Bu nedenle klinik, hematolojik, genetik ve moleküler teknikler kullanılarak uygun tedavi için ayırt edilmelidirler (2,12,14).

Beta-Talasemi Taşıyıcılığı

Tek bir defektif β -globin genine sahip taşıyıcılar semptomsuz bir yaşam sürmektedirler. Fizik muayeneleri doğaldır. Rutin kan sayımlarında veya aile öyküsü olanların araştırılması ile tanı alırlar. Hafif anemi, MCHC ve MCV'de belirgin düşüklük, normal RDW ve retikülosit sayısı, eritrosit sayısında artış (>5 milyon/mm³) görülmektedir. Serum demiri, TDBK ve ferritin normal düzeyde saptanmaktadır. Periferik kan yaymasında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz ile target hücreleri, anizositoz ve bazofilik noktalanma görülmektedir. Kemik iliği aspirasyonu normal veya hafif eritroid hiperplazi ile uyumludur. talasemi minor'de hemoliz azdır ve erişkin dönemde renal tübüler hasar nedeni olabilmektedir (3).

Heterozigot β -talasemilerde (β^+ veya β^0) δ zincir sentezi etkilenmemiş olmasına rağmen HbA2 seviyesi yüksek olup (%3.5-4) tanısal kriterdir (24). Bazen HbF seviyesinin hafif olarak yükseldiği görülmektedir. Heterozigot β -talasemi allelleri ile hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda ılımlı (sessiz) taşıyıcılarda MCHC ve MCV'nin β^+ veya β^0 allellerini taşıyan gruba oranla daha yüksek, HbA2 değerinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur. Böylece HbA2 ile MCV arasında negatif ilişki olduğu saptanmıştır. Ayrıca β globin geninin 5' promotor bölgesindeki geniş delesyonlarda HbA2 ve HbF düzeylerinde beklenmeyen yüksek değerler bulunmuştur. Sonuçta genetik mutasyonlardan etkilendiği sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu kliniği, genetik konsültasyon için α -talasemi taşıyıcılığından ve gereksiz demir tedavisini önlemek için demir eksikliği anemisinden ayırmak önemlidir (3,17,24).

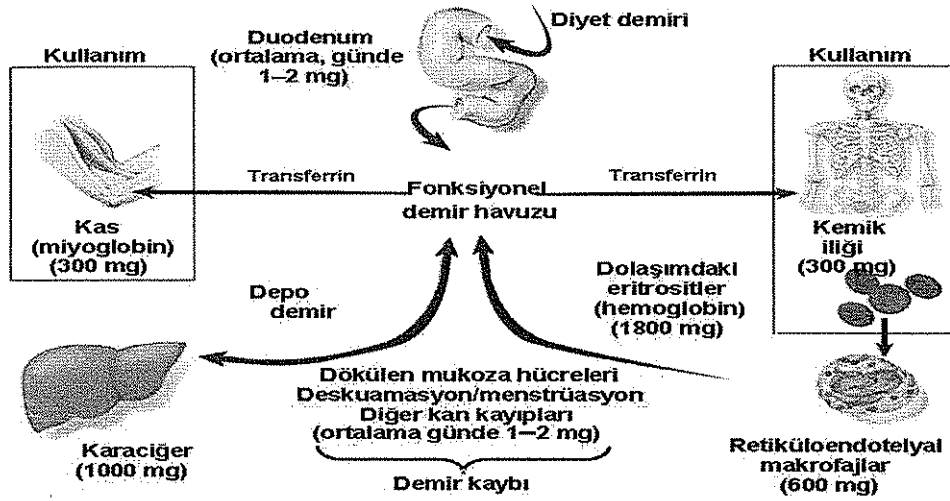
Sessiz Taşıyıcı

Tüm klinik ve hematolojik parametreler normaldir. Çok hafif mikrositoz vardır, eritrosit hacmi normaldir. HbA2 ve HbF seviyesi normaldir (17,24).

DEMİR METABOLİZMASI

Demir bir çok canlı için yaşamsal öneme sahip bir elementtir. Erişkin bir erkekte ortalama 3-4 gram demir bulunmaktadır. Bunun % 60-65'i Hb'de, %10'u myoglobinde, %5'i hem içeren enzimlerde (katalaz,sitokromlar), demir-sülfür kompleksi mitokondriyal enzimlerde ve demire bağlı enzimlerde (prolil ve lizil hidroksilaz, ribonükleotid redüktaz), kalan %20-25'i ise ferritin veya hemosiderin şeklinde depolanmaktadır. Az miktarda demir plazmada transferrine bağlı olarak dolaşmaktadır (25).

Demir vücutta sıkı bir denge halinde tutulmaktadır. Beslenme ile günde ortalama 10-20 mg demir alınmakta ve 1-2 mg kadarı barsaktan emilmekte, bunun dışında organizma mevcut vücut demirini tekrar kullanarak demir ihtiyacını sağlamaktadır. Günlük demir kaybı ise barsak mukoza hücrelerinin deskuamasyonu, cilt, idrar, safra yolu ve kadınlarda menstürel kanamalarla olmaktadır. Demir aktif transport ile emilmekte, kanda transferrine bağlı olarak taşınmakta, böylece vücutta transferin reseptörüne sahip herhangi bir doku tarafından alıma hazır duruma gelmektedir. Demir fazlalığında çeşitli dokularda serbest demir birikebilmekte ve serbest demir hücreler için hasarlayıcı olan serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olarak organ fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır (Şekil 2) (26).



Şekil 2. Vücutta normal demir dağılımı ve depolanması

DEMİR TOKSİSİTESİ

Normal bireylerde, transferrinin demir saturasyonu %20-35 arasındadır. Transfüzyona bağlı anemilerde transferin saturasyonu %100'e kadar ulaşmakta, demir taşınması 2-3 kat yükselebilmektedir. Vücudumuzda biriken demirin atılması için düzenleyici bir mekanizma bulunmamaktadır. TM'lu hastalarda düzenli kan transfüzyonları ve etkisiz eritropoz ile barsaktan demir emilimde artış vücutta aşırı demir birikimine neden olmaktadır. Günlük demir ihtiyacımız 1mg iken, lünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 200mg demir içermektedir. Ayrıca günde en fazla 2-4mg demir vücudumuzdan uzaklaştırılabilmektedir. 3-4 hafta aralarla 1-2ünite eritrosit süspansiyonu alan TM grubunda yılda 5-10g kadar demir birikimi oluşabilmektedir (25). Transfüzyon gerektirmeyen TI hastalarında dahi demir birikiminin olması artan demir absorpsiyonunun önemini göstermektedir (2).

Transferrine bağı olmayan serbest demir başlıca dalakta retikuloendotelial makrofajlar, kemik iliği, karaciğer, endokrin organlar ve miyokardiyum olmak üzere hemen hemen tüm dokularda birikmekte ve çeşitli reaksiyonlara girerek oksidan maddeler oluşturmaktadır. Bunlardan en önemlisi hidroksil radikalının üretildiği Fenton Reaksiyonu'dur. Bu reaksiyonda serbest radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri kapsamına giren hidrojen peroksit demir ile reaksiyona girer ve iki molekül ağırlıklı demir üç molekül ağırlıklı hale gelir, beraberinde serbest hidroksil radikali oluşur. Ayrıca organik radikaller ve oksijen radikallerini üreten reaksiyonlar ile oksijen ve demirin direkt toksik ilişkisini sağlayan reaksiyonlar oluşmaktadır. Sonuçta bu ürünler ile proteinlerin oksidasyonu, membran lipidlerinin peroksidasyonu ve nükleik asitlerin modifikasyonu gerçekleşmekte ve ilerleyici parankimal hücre hasarı oluşmaktadır. Vücudun antioksidan kapasitesini aşan serbest radikal üretiminin sonucu olan bu değişimler kronik inflamasyona, iskemi ve perfüzyon hasarına yol açarak doku hasarlanması, takiben organ hasarı ve fonksiyon bozukluğu yapmaktadır (26,27).

TALASEMİ VE OKSİDATİF STRES

Vücuttaki fizyolojik aktivitelerin doğal ürünü olan serbest radikaller, dış yörüngesinde eşleşmemiş en az bir elektron içeren moleküller olup, dengesiz ve tek olan elektronu çiftlemek için diğer moleküller ile tepkimeye girmeye yatkındırlar. Serbest radikaller etkilerini protein, lipid, karbonhidrat ve DNA oksidasyonu yaparak; hücre zarında, hücre organellerinde ve DNA'da patolojik değişiklikler oluşturarak göstermektedirler. Organizmada esansiyel maddelerin oksidasyonuna sebep olan bu maddelerin etkilerini önleyen veya geciktiren moleküllere antioksidanlar denmektedir. Organizma tarafından doğuştan kazanılmış olan oksidan-antioksidan sistemler belirli bir dengede tutulmaktadır (28).

Beta-talasemide eşleşmemiş α -globin zincirlerinin hem direkt ilişkisi, hem de yarattığı oksidatif hasar eritrosit membranının antijenik yapısında değişiklik oluşturmaktadır. Antijenik yapı değişikliği otoreaktif IgG antikorların oluşumuna neden olmakta, IgG antikorları membran antigalaktozitleri ile reaksiyona girip hücrenin katyon değişiminde bozulma ile eritrositlerin retikuloendotelial sistemde yıkımını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca oluşan okside radikaller membran iskeletinde bozulma, membran lipidlerinde peroksidasyon gibi olaylara neden olarak hücre hasarını kolaylaştırmaktadır (29).

TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE

Normal koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde çok önemli rol oynayan kan, antioksidanların bütün vücuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlamaktadır. Proteinler ana antioksidan bileşeni oluşturmaktadırlar. Serbest sülfidril grupları proteinlerin antioksidan cevabından sorumludur. Proteinlerin sağlıklı bireylerde güçlü serbest radikal reaksiyonlarına karşı serum TAOK'nin %49'unu oluşturduğu bulunmuştur. Albümin, ürik asit ve askorbik asit ise insan plazmasındaki total antioksidan durumun %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Plazmada tüm antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilmektedir. Plazma ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların toplam etkisini TAOK yansıtır. Bu yüzden kanın antioksidan durumunun saptanmasında bireysel antioksidanlar yerine bunların toplam antioksidan değerini veren TAOK ölçümü daha yaygın kullanılmaktadır (28,29).

TALASEMİDE KOMPLİKASYONLAR

Talasemi majorda morbidite ve mortaliteyi belirleyen komplikasyonlar genellikle artmış hematopoez ve sekonder hemokromatozise bağlı oluşmaktadır (30). Bunlar:

1. Kardiyak komplikasyonlar
2. Hepatobiliyer komplikasyonlar
3. Endokrin komplikasyonlar
4. Enfeksiyonlar
5. İskelet değişiklikleri

1. Kardiyak Komplikasyonlar:

Talasemi Majorlu hastalarda ölüm sebeplerinin başında kardiyak hemosiderozis ve buna bağlı olarak gelişen ritm bozuklukları ve tedaviye dirençli kalp yetmezliği gelmektedir. Kronik anemiye bağlı dilatasyon erken yaşta başlamakta, on yaşından sonra hemosiderozise bağlı ritm bozuklukları (supraventriküler taşikardi, atrial fibrilasyon), EKG

anomallikleri (uzamış PR intervali, ST çökmesi) gelişebilmekte, hatta perikardit ve konjestif kalp yetmezliği gibi ciddi klinik durumlar görülebilmektedir (31).

2. Hepatobiliyer Komplikasyonlar:

Transfüzyon bağımlı talasemi major hastalarında yaş, transfüzyon miktarı, karaciğer demir konsantrasyonu ile direkt ilişkili olarak karaciğerde fibrozis gelişebilmektedir. Transfüzyonlar hepatit B ve hepatit C geçişine neden olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu, fibrozis ve siroza neden olabilmektedir. Transfüzyonla ilişkili hepatitlerde %90'nın üzerinde hepatit C sorumludur. Safra kesesi taşları ve koagülopati de görülebilir (23,32).

3. Endokrin Komplikasyonlar:

Talasemi hastalarında sık görülen komplikasyonlar boy kısalığı, puberte gecikmesi ve hipogonadizm ile seksüel fonksiyon bozukluğu, osteoporoz gibi kemik hastalıkları, diyabet, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizmdir. Hipogonadizm ve gecikmiş puberte yayınlarda en sık endokrinolojik problem olarak karşımıza çıkmaktadır (33,34).

4. Enfeksiyonlar:

Enfeksiyöz komplikasyonlar TM'da mortalitenin ikinci sıklıktaki nedenidir. Tekrarlayan transfüzyonlar, splenektomi, çinko eksikliği, makrofajların kemotaksis ve fagositozundaki defektler ve başka birçok immünolojik defekt sonucunda hastalar enfeksiyonlara yatkın hale gelmektedir. Transfüzyonla bulaşan viral hepatitler, başlıca hepatit C karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinomaya yol açabilmektedir (35,36).

5. İskelet Değişiklikleri:

Transfüzyon tedavisinin yetersiz olduğu hastalarda aşırı eritropoez intramedüller kavitenin genişlemesine yol açmaktadır. Erken değişiklikler el ve ayaklarda olup metakarpal, metatarsal ve falankslarda dikdörtgen ve konveks bir görüntü oluşur. Ek olarak maksiller hipertrofi, dental deformite, maloklüzyon, frontal ve zigomatik kemiklerin büyümesi kaba yüz görünümünü oluşturmaktadır. Maksillanın aşırı büyümesi ile maloklüzyon, vertebranın büyümesi nedeniyle sinir kompresyonu ve paraparezi oluşabilir. Talasemik hastaların % 51' inde osteoporoz tespit edilmiştir (37). Osteoporoz, anemi, kemik iliğinin çok aktif olması, diyetle az miktarda kalsiyum alınması, kemiklerde demir düzeyinin artması, zayıf beslenme, gecikmiş ergenlik ya da hipogonadizm ve genetik faktörlerden kaynaklanır (38).

TALASEMİ VE BÖBREK

Talasemi hastalarında barsaktan kontrolsüz demir emiliminde artış, hemoliz ve eritrosit transfüzyonları sonucu biriken demir pek çok organda olduğu gibi böbreklerde de fonksiyon bozukluğu yapmaktadır. TM grubu ile sağlıklı çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada TM grubunda idrarda protein/kreatinin, N-asetil-D-glukozamin (NAG)/kreatinin, malondialdehid (MDA)/kreatinin oranlarında ve tübüler fosfor reabsorbsiyonunda azalma saptanmıştır. Mevcut bulgular proksimal renal tübüler hasarı göstermekte olup bu hasarın nedeni demir yükü ve oluşan oksidatif lipid peroksidasyonuna bağlanmıştır (5). TM hastalarında yaş ve eritrosit transfüzyonu sıklığı ile böbrek tübüler fonksiyonları arasında anlamlı ilişki izlenmiştir (4). TM ve Tİ gruplarında serum ürik asiti iki grupta eşit, idrar ürik asit ekskresyonu TM'da daha fazla olmak üzere her iki talasemik grupta yüksek saptanmıştır. İdrar NAG ve idrar NAG/kreatinin talasemi grubunda yüksek bulunmuştur (2). Türkiye'den yapılan bir çalışmada talasemi minor hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda serum ürik asiti iki grupta da eşit, idrar ürik asit ekskresyonu TM'da daha fazla olmak üzere her iki talasemik grupta yüksek saptanmıştır. İdrar NAG ve idrar NAG/kreat. talasemi grubunda yüksek bulunmuştur (3). Böbrek plazma akımında ve idrar konsantre etme yeteneğinde azalma ile renal tübüler asidozun görüldüğü çalışmalar da bulunmaktadır (6,7).

TALASEMİDE TEDAVİ

Talasemi minör hastalarının çoğunda genellikle herhangi bir şikayet yoktur. Tİ'da ise tedavi her olgu için ayrıdır. Homozigot β -talasemi patofizyolojisi başlıca anemi, demir yükü ve demirin toksik etkilerine dayanmaktadır. Bu patofizyoloji temelleri tedavinin esas prensiplerini oluşturmaktadır (23,32,39).

- Anemiyi önlemek: Transfüzyon tedavisi
- Demir yükünü azaltmak: Şelasyon tedavisi
- Splenektomi
- Komplikasyonların tedavisi
- Psikolojik destek

1. Transfüzyon Tedavisi

Günümüz talasemi major tedavisinde kan transfüzyonu oldukça önemli yer tutmaktadır. 1970'li yıllarda transfüzyon öncesi Hb değerini 10-10.5gr/dl'de tutan hipertransfüzyon rejimleri uygulanmaya başlanmış olup, 1980'li yıllarda transfüzyon öncesi Hb'i 11.5gr/dl değerinde tutan süpertransfüzyon rejimleri gündeme gelmiştir. Bununla birlikte eritropoezisin baskılanması açısından yapılan çalışmalarda Hb'i 9-9.5gr/dl tutan ılımlı rejimlerin süpertransfüzyona göre farkının olmadığı gösterilmiştir. İdeal bir kan transfüzyonu; hastanın ABO ve Rh grupları uygun, yedi günden fazla beklememiş, viral belirteçleri (HBV, HCV, HIV) çalışılmış eritrosit süspansiyonu kullanımudur. Eritrosit süspansiyonu hastanın gereksinimine göre, 2-4 hafta aralıklarla, 10-20ml/kg ve kalp yetmezliği olmayanlarda 2-5 ml/kg/saat, kalp yetmezliği olanlarda 1-2ml/kg/saat hızındave kesinlikle hasta başı ya da laboratuvar tipi lökosit filtreleri ile uygulanmalıdır (28,29,39).

2. Demir Şelasyonu

Talasemili hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni hemokromatozistir. Şelasyonun amacı, tekrarlanan transfüzyonlarla biriken demir yükünün azaltılması ve buna bağlı organ hasarının önlenmesidir. Talasemide demir şelasyonuna, ilk 10-15 transfüzyon sonrası veya serum ferritin düzeyinin 1000mg/L'nin üzerine çıkması ile başlanması kabul görmektedir. Kısa aralarla noninvaziv izlem olanağı sağlayan serum ferritini 3-4 ay aralarla düzenli takip edilir ve düzeyi 500-1000 arası tutulmak üzere şelasyon programı planlanır. Şelasyon için parenteral ilk kullanılan ajan olan desferrioksamin (DFO) haftada 5-7 gün 8-12 saatlik subkutan infüzyonla veya intravenöz olarak verilmektedir. DFO kullanımındaki zorluklar, ortaya çıkan komplikasyonlar ve hasta uyumsuzluğu oral şelatörlerin geliştirilmesine yönlendirmiş ve deferipron ile deferasirox adlı iki oral şelatör keşfedilmiştir. Kullanım kolaylığı ve hastaların uyumunun yüksek olması nedeni ile daha başarılı şelasyon uygulandığı görülmektedir (29,33,39).

3. Splenektomi

Splenektomi endikasyonları :

1. Kan transfüzyon ihtiyacının ilk ihtiyaca göre %50 ya da daha fazla artması,
2. Yıllık eritrosit transfüzyon ihtiyacının 200ml/kg/yıl üzerinde olması,
3. Ağır lökopeni ve/veya trombositopeni olmasıdır.

Splenektomi komplikasyonları akut dönemde portal ven trombozu ile daha sonraki dönemde de görülebilecek Diplococcus Pneumonia, Haemophilus Influenzae ya da Niesseria Meningitidis gibi kapsüllü bakteri enfeksiyonlarıdır. Splenektomiden en az 15 gün önce polivalan pnömokok aşısı, haemophilus influenza tip B, meningokok ve influenza aşıları yapılmalıdır. Pnömomokok aşısı 10 yaş altı olgularda 3 yılda ve 10 yaş üstü olgularda 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Splenektomi sonrası en az 2 yıl ve 18 yaşına kadar penisilin, amoksisilin veya eritromisin ile antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Splenektomi sonrası görülebilecek önemli ve hayatı tehdit edici diğer komplikasyon ise pulmoner hipertansiyondur. Bu nedenle splenektomi endikasyonunda seçici davranılmalıdır (39).

4. Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Talasemide ilk nakil, 1981 yılında HLA uygun kardeşten yapılmıştır ve halen tek küratif tedavi olarak uygulanmaktadır. Tedavi başarısı %80 civarındadır ve sıklıkla allojenik kaynaklı kök hücreler kullanılmaktadır. Kök hücre naklinde temel amaç etkisiz talasemik eritropoeze yol açan hücreler yerine normal eritropoez potansiyeline sahip hücreleri yerleştirerek hemolitik anemiye ve transfüzyon komplikasyonlarını engellemektir. Allojenik transplantasyonda en fazla tercih edilen donör, riski en az olduğu için doku tipi tam uygun kardeşdir. Bunun dışında alternatif donörler, yani doku tipi kısmi uygun veya haploidantik aile bireyleri veya aile dışı donörler kullanılarak yapılan transplantasyonlar daha riskli olmakla birlikte günümüzde başarıyla pek çok merkezde yapılabilmektedir. Transplantasyonla ilişkili en sık ölüm nedeni enfeksiyondur (40-42).

BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

İDRAR ANALİZİ

İdrar analizi temel bir tetkiktir ve bu amaçla kullanılan idrar stripleri basit, hızlı ve ucuz yöntemlerdir. Piyasada bulunan reaktif şeritler ile pH, dansite, protein, kan, glukoz, keton, lökosit ve nitrit hakkında bilgi alınabilmektedir. İdrar mikroskopisik bakışı da böbrek hastalıklarının tanısında oldukça değerlidir. İdrarda her alanda beş ve üzeri sayıda lökosit varlığı idrar yolu enfeksiyonu belirtisidir. Strip testlerinde hematüri pozitifliği hemoglobin, miyoglobin ve eritrosit varlığında görülür. Bu nedenle mikroskopik inceleme ile doğrulanmalıdır. Hematüri idrarda beşten fazla eritrosit bulunması olarak tanımlanmaktadır (43).

İDRARDA PROTEİN ATILIMI

Plazma proteinlerinin 1/3'ü albumin, diğeri ise α , β , γ globulinlerdir. Molekül ağırlığı 40 kDa'dan küçük olan plazma proteinleri glomerüler bazal membrandan direkt süzülüp proksimal tübül hücreleri tarafından geri emilir. Molekül ağırlığı 69 kDa olan albumin çok düşük miktarlarda süzülmemektedir. Normal durumlarda süzülen düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin (<40 kDa) çoğu proksimal tübül tarafından geri emilmektedir (44).

Glomeruler bariyerin hasarlandığı veya tübüler geri emilimin bozulduğu durumlarda idrarda protein atılımı artmaktadır. Glomerüler proteinüride idrarda albümin, tübüler proteinüride α -1mikroglobulin (α -1MG), β -2 mikroglobulin (β -2MG) ve retinol binding protein (RBP) gibi düşük molekül ağırlıklı proteinler hakimdir. Standart dipstick testleri total idrar proteinlerini yansıtmakla beraber albumine daha duyarlıdır. Hafif zincirler ve bazı düşük molekül ağırlıklı proteinler bu yöntemle saptanamamaktadır. Tübüler proteinürilerde ve düşük molekül ağırlıklı proteinlerin aşırı üretildiği hastalıklarda dipstick testi ile negatif sonuç elde edilebilmektedir (43,45).

DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI PROTEİNLER

Düşük molekül ağırlıklı proteinler, peptidler, hormonlar (PTH, insülin), Ig parçacıkları (hafif zincir, β -2MG) ve çeşitli enzimler (LDH, lizozim, amilaz) primer olarak böbrekte katabolize edilmektedir. Bu proteinler, tübüllerin hasarında veya emilim-katabolizma kapasitesini aşacak şekilde süzülürlerse idrarda saptanabilirler. İdrar proteinini referans aralığı 1-14mg/dl'dir (44). Dinlenme durumunda günlük 50-80mg protein atılımı olur, ancak birçok laboratuarda referans olarak <150mg/gün kullanılmaktadır. Sağlıklı insanlarda idrar protein konsantrasyonları egzersiz sonrası 300mg/güne ulaşabilmektedir. Sağlıklı bir insanda normal olarak idrarda bulunan proteinler: Albumin ve α -1MG yaklaşık 5mg/L, RBP, β -2MG, sistatin-C ve IgG yaklaşık 0.1mg/L, daha düşük miktarlarda ise alfa-1 asid glikoprotein, alfa-1 antitripsin, transferrin, alfa-2 makroglobulin ve lizozim bulunmaktadır (44,45).

Beta-2 Mikroglobulin (β -2MG): 11,8 kDa ağırlığında, asidik idrar örneklerinde kararsız, düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Serum ve idrar β -2MG vasküler lezyonların yanında proksimal tübül fonksiyon bozukluğunu göstermektedir (3,44).

Alfa-1 Mikroglobulin (α -1MG): 26 kDa ağırlığında, hipokalin protein ailesinin alt üyesidir. Karaciğerde sentezlenip salındıktan sonra hem serbest hem de çeşitli yüksek

moleküler kütleli kompleksler halinde (IgA ile) dolaşır. Serbest formu glomerüllerden serbestçe süzülür. Mükemmel stabilitesi ve idrarda yüksek miktarlarda bulunması nedeniyle tübüler disfonksiyonu göstermede kullanılan çok iyi bir belirteçtir (44).

Retinol Binding Protein (RBP): 21 kDa ağırlığında, glomerulden serbestçe süzülüp proksimal tübülden geri emilmekte ve tübül hasarında idrarla atılımı artmaktadır. Vitamin A ile kompleks oluşturarak kanda taşınmasını ve yine bir kompleks halinde hücreye alınmasını sağlar. Düşük idrar PH'sında stabildir, dolayısıyla idrar alkalinizasyonu gerektirmez (43,45).

İDRARDA ELEKTROLİT ATILIMI

Plazma ultrafiltratının %60-65'i proksimal tübülde emilmektedir. Proksimal tübül hastalıklarında idrarda bazı maddelerde artış saptanmaktadır. Günümüzde, maddelerin fraksiyone atılımı tübüler hastalıkların tanısı için kullanılmaktadır (43).

Fraksiyone Sodyum Atılımı (FENa)

Fraksiyone sodyum atılımı diyetle tuz ve su alımından etkilenmekle beraber proksimal tübül bütünlüğü açısından iyi bir göstergedir. Genellikle çocuklarda FENa %1'den daha az, idrar sodyum konsantrasyonu da 30mEq/L altında olması gerekmektedir. Akut tübüler nekroz durumunda idrar FENa %2'nin üzerinde beklenir. FENa aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır (43):

$$FENa\% = (INa \times PKre / İKre \times PNa) \times 100$$

İNa: İdrar sodyum atılımı (mmol/L)

PKre: Plazma kreatinini (mg/dl)

İKre: İdrar kreatinini (mg/dl)

PNa: Plazma sodyumu (mmol/L)

Tübüler Fosfor Reabsorbsiyonu (TPR)

Süzülen fosfatın genellikle %85-%95 kadarı proksimal tübülden emilir. Fosfat taşınması öncelikle plazma fosfat konsantrasyonu ve paratiroid hormon tarafından düzenlenir. TPR kızlarda 15, erkeklerde 14 yaşına kadar yüksek kalır, bundan sonra giderek azalır. %85 üzeri değer genellikle normal kabul edilir. TPR aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır (43):

$$\text{TPR}\% = 1 - (\text{İPO4} \times \text{PKre} / \text{PPO4} \times \text{İKre}) \times 100$$

İPO4: İdrar fosforu (mg/dl)

PKre: Plasma kreatinini (mg/dl)

PPO4: Plazma fosforu (mg/dl)

İKre: İdrar kreatinini (mg/dl)

İdrar Magnezyum Atılımı (FEMg)

Magnezyum proksimal tübülde emilen, oksalat ile kompleks oluşturması nedeni ile taş inhibitörü olarak bilinen mineraldir. İdrar magnezyum atılımı magnezyum/kreatinin oranına bakılarak veya FEMg hesaplanarak değerlendirilmektedir (43).

İdrar Ürik Asit Atılımı (Ürik asit-GFH)

Ürik asit glomerullardan süzülüp, tübüllerden geri emilen ve sekrete edilen bir maddedir. Hiperürikozi genellikle kreatinin klerensi ile düzeltilmiş ürik asit konsantrasyonu ile bulunmaktadır. Atılım yaşla değişmekle birlikte, en yüksek konsantrasyona infant dönemde ulaşmaktadır (45). Yaşa göre ürik asit-GFR değerleri Tablo 1’de verilmiştir.

$$\text{Ürik asit ekskresyonu/GFR} = \text{İÜA} \times \text{PKre} / \text{İKre}$$

İÜA: İdrar ürik asit atılımı

PKre: Plasma kreatinini (mg/dl)

İKre: İdrar kreatinini (mg/dl)

Tablo 1. İdrar Ürik Asit Atılımı (45)

Yaş	mg/dl GFR
<2 yaş	<3.3
>2 yaş	<0.53

GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı

İdrar Kalsiyum Atılımı

İdrar kalsiyum atılımı büyük oranda diyetle alınan miktara ve çocuğun yaşına göre değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda spot idrarda bakılan kalsiyum/kreatinin (Ca/kre) oranı ile 24 saatlik idrarda ölçülen kalsiyum miktarı korele bulunmuştur (45). Yaşa göre idrar Ca/kre oranı referans aralıkları Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. İdrar Kalsiyum/Kreatinin Oranı (45)

Yaş	mg/mg (95. persentil)
0-7 ay	<0.86
7-18 ay	<0.60
19 ay-6 yaş	<0.42
>6 yaş	0.22

GLOMERULER FİLTRASYON HIZI (GFH)

Klinikte GFH klirens formülleri ile hesaplanır. Glomeruler filtrasyon hızı ideal filtrasyon belirleyicinin üriner klirensi hesaplanarak bulunur. Klirens ölçümü için kullanılacak olan ideal belirleyici dolaşımda serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca sekrete olmamalı, geri emilmemeli, sabit hızda endojen olarak üretilmeli ve kolayca ölçülebilir olmalıdır. Eksojen belirleyiciler inulin, 125İ-iotalamat, 51Cr-EDTA, 99Tc-DPTA ve kontrast medium ioheksoldur. Endojen belirleyici olarak kreatinin ile üre klirensi kullanılmaktadır (46).

Kreatinin ve Kreatinin Klerensi

Kreatinin karaciğerde sentez edilip kana salınan bir maddedir. Proteine bağlanmayan, glomerülden serbestçe filtre edilen kreatinin böbreklerde metabolize olmayan, sekresyona uğramayan, bazen tübüllerden geri emilebilebilen bir maddedir. Serum kreatinin konsantrasyonu yaş, cins ve ırka göre farklılıklar göstermektedir. Kreatinin klirensi, idrar kreatinin düzeyi, serum kreatin düzeyi ve 24 saatlik idrar miktarının dakika idrar volümüne dönüştürülerek klirens formülüne uyarlanması ile bulunmaktadır (47). Yaşa göre k sabiti değerleri Tablo 3'te, yaşa göre GFH aralıkları Tablo 4'te verilmiştir.

$$\text{KreKli (Kreatinin klirensi)} = \frac{\text{İKre} \times \text{İH} \times 1.73}{\text{PKre} \times 1440 \times \text{VYA}} \text{ (ml/dk/1.73m}^2\text{)}$$

İKre: İdrar kreatinini (mg/dl)

İH: Günlük idrar hacmi (ml)

PKre: Plasma kreatinini (mg/dl)

VYA: Vücut Yüzey Alanı (m²)

İdrar toplamak hastalar için zahmetli ve zaman alıcıdır. Fazla ya da az toplanmasına bağlı hatalar oluşabilir. Bu nedenle çocuklarda GFH hızının tahmininde Schwartz

formülünden yararlanılmaktadır. Schwartz formülüne göre serum kreatinin, yaşa göre belirlenmiş k sabiti ve boya göre KreKli hesaplanır.

Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFH)=k sabiti x Boy(cm)/Plazma kreatinini

Tablo 3. Schwartz Formülü için k Sabiti Değerleri (47)

Yaş	Cr mg/dl	Cr µmol/L
Düşük doğum ağırlıklı infantlar <1 yaş	0.33	29.2
Term infantlar <1 yaş	0.45	39.8
Çocuklar 1-12 yaş	0.55	48.6
Kızlar 13-21 yaş	0.55	48.6
Erkekler 13-21 yaş	0.70	61.9

Cr: Kreatinin

Tablo 4. Yenidoğan, Çocuk ve Adolesanlarda Normal GFH değerleri (47)

Yaş	Ortalama GFH ± SD (ml/dk/1.73m ²)
Gestasyonel yaş 29-34 hafta, postnatal 1 hafta	15.3 ± 5,6
Gestasyonel yaş 29-34 hafta, postnatal 2-8 hafta	28,7 ± 13,8
Gestasyonel yaş 29-34 hafta, postnatal >8 hafta	51,4
Matür kız ve erkekler, postnatal 1 hafta	41 ± 15
Matür kız ve erkekler, postnatal 2-8 hafta	66 ± 25
Matür kız ve erkekler, postnatal >8 hafta	96 ± 22
2-12 yaş (kız ve erkek)	133 ± 27
13-21 yaş (erkek)	140 ± 30
13-21 yaş (kız)	126 ± 22

GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı

SİSTATİN C (CYSTATİN C)

Sistatin C, nonglikolize, 122 aa içeren, 13.36kDa ağırlığında düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir. Sistatin C küçük molekül ağırlığı ve sabit oluşum hızı nedeniyle glomerullardan serbestçe filtre edilir, sekrete edilmeyen ve tübüler epitel hücrelerde reabsorbe edilip hızla böbreklerden metabolize olan bir maddedir. Serum sistatin C seviyesinin GFH ile iyi korele olduğu bilinmektedir.

Yapımı inflamasyondan, diyet faktörlerinden, yaş, cinsiyet, vücut kas kitlesi gibi değişkenlerden etkilenmemektedir. Kreatinden farklı olarak hemoglobin, bilirubin, trigliserid, romatoid faktör ile etkileşim göstermez. Gün içerisinde belirgin bir diurnal ri talasemi minor yoktur. Ölçüm birimi mg/L'dir (43,48,49). Sistatin C referans aralıkları Tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 5. Serum Sistatin C Referans Aralıkları (43)

Yaş	Referans Aralıkları (mg/dl)
Preterm infantlar	1.34-2.57
Full-term infantlar	1.36-2.23
>8 gün- 1 yıl	0.75-1.87
>1-3 yıl	0.68-1.90
>3-16 yıl	0.51-1.31

GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ

Bu çalışmaya Denizli Devlet Hastanesi Talasemi Merkezi'nde izlenmekte olan 4-17 yaş arası 23 erkek, 26 kız olmak üzere toplam 49 transfüzyon bağımlı TM hastası, 4-17 yaş arası 11 erkek, 7 kız olmak üzere toplam 18 Tİ hastası ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne başvuran 4-17 yaş arası 28 erkek, 23 kız olmak üzere toplam 51 talasemi minor hastası ile yaşları 4-17 yıl arası 29 erkek, 22 kız toplam 51 sağlıklı çocuk dahil edildi. Çalışmaya alınan transfüzyon bağımlı ve şelatör ihtiyacı olan tüm hastalar Deferasirox (10-30mg/kg/gün) kullanmaktaydı. Çalışma 2011 yılı Haziran-Aralık ayları arasında yapıldı. Hasta grubunda hemoglobin elektroforezi ile tanı almış olması, başka bir kronik hastalığın ve böbrek hastalığının bulunmaması, örnekler alındığı sırada idrar yolu enfeksiyonu (idrarda her sahada lökosit ≥ 5) olmaması koşulu arandı. Kontrol grubu, talasemi hasta grubu ile yaş ve cinsiyet olarak benzer, kronik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan sağlıklı çocuklardan oluşturuldu. Projeye ilişkin bilgiler, çalışma formu ve bilgilendirilmiş onam formu örnekleri ile başvurularak çalışma öncesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 23.11.2010 tarihli 08 sayılı onay alındı. Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi. Denizli Sağlık Müdürlüğü ve Denizli Devlet Hastanesi Başhekimliği'nden Denizli Devlet Hastanesi Talasemi Merkezi'ndeki talasemi hastalarının çalışmaya dahil edilmesi için gerekli yazılı izin alındı. Ailelere çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü bilgi verildikten sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerden yazılı onam alındı (Ek-1). Çalışmaya katılanların tümüne tetkikler alınmadan önce fizik muayene yapılarak, kilo, boy, kan basıncı ölçümleri alındı. TM ve Tİ'li hastaların takip dosyaları incelenerek splenektomi yapıp yapılmadığı, transfüzyon sayıları, transfüzyon alma süreleri, şelasyon süreleri ve yıllık ortalama eritrosit tüketim hızı hesaplandı. Tanı yaşı, transfüzyon öncesi Hb, kullandıkları şelatör isimleri kaydedildi. Çalışmaya katılanlar dört gruba ayrılarak değerlendirildi:

Grup I: Beta-Talasemi Major tanısı ile izlenen 49 hasta

Grup II: Beta-Talasemi İntermedia tanısı ile izlenen 18 hasta

Grup III: Beta-Talasemi Minor ile izlenen 51 hasta

Grup IV: Sağlıklı kontrol grubu 51 çocuk

ÖRNEKLERİN HAZIRLANMASI VE ÖLÇÜMLER

Çalışmaya katılan TM ve Tİ'lı hastalardan eritrosit transfüzyonu öncesinde kan örnekleri alındı. Aynı anda hastalar spot idrar örneklerini verdi. Hasta ve kontrol grubundan vakumlu jelli düz biyokimya tüplerine 8-12 saat açlık sonrası alınan venöz kan örnekleri ve idrar tüplerine alınan idrar örnekleri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvar'ında (NF 1215, Nüve, Türkiye) soğutmalı santrifüj cihazında 7 dakika santrifüj edilerek serum ve idrarlar ayrıldı. İdrarlara önce strip testi uygulanıp mikroskopik bakışı yapıldı. Ayrılan serumlarda sodyum, magnezyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, kreatinin, BUN, üre, ürik asit, protein, albümin, glukoz, LDH, idrarlarda potasyum, sodyum, magnezyum, ürik asit, fosfor, kalsiyum, protein, kreatinin, glukoz ve LDH otoanalizör (Roche Cobas 6000, Roche-Hitachi Diagnostics, Japonya) cihazı ile çalışıldı. Rutin biyokimya parametreleri çalışıldıktan sonra artan örnekler -80°C 'de serumda TAOK ve Sistatin-C, idrarda RBP, α -1MG ve β -2MG çalışılmak üzere depolandı. EDTA'lı tüpe alınan kan örnekleri ile tam kan sayımı (ADVIA 2120i, Siemens, Germany) tam otomatik kan sayım cihazıyla çalışıldı. Serum ferritin düzeyi elektrokemiluminisans yöntemle ölçüldü. Çıkan sonuçlardan uygun formüller kullanılarak idrar elektrolitlerinin tübüler reabsorpsiyonu ve atılımı hesaplandı. Shwartz formülü ile GFH hesaplandı. Depolanmış olan idrar ve kan örnekleri oda ısısında çözündürülerek PAÜ Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda çalışıldı. İdrarda RBP için AssayMax Retinol-Binding Protein ELİSA kiti, α -1MG için AssayMax Human alpha 1-Microglobulin ELİSA kiti, β -2MG için DRG Microglobulin, (beta-2) Enzyme Immunassay-1789 kiti kullanıldı. Serumlarda TAOK ölçümü Antioxidant Assay kiti ile, Sistatin C ölçümü Human Cystatin C ELİSA kiti ile yapılmış olup tüm kitler manuel olarak çalışılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 10.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanıldı. Bulguların ortalamaya uygunluğu *Shapiro Wilk* testi ile değerlendirilip, *Kruskal Wallis Varyans Analizi*, *Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney U* testi, *One Way ANOVA* ve bağımsız dört grup arasındaki oranların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Ayrıca *Pearson's Lineener Regresyon Analizi* yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm SS olarak verildi. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya katılan 169 çocuğun 78'i kız (%46), 91'i erkek (%54), yaş ortalaması 9.8 ± 4.2 yıldır. TM grubunda 26 kız (%53), 23 erkek (%47), Tİ grubunda 7 kız (%39), 11 erkek (%61), talasemi minor grubunda 23 kız (%45), 28 erkek (%55), kontrol grubunda ise 22 kız (%43), 29 erkek (%57) bulunmaktaydı. TM'lu 49 çocuğun yaş ortalaması 10.9 ± 4.2 yıl, Tİ'li 18 çocuğun yaş ortalaması 9.5 ± 4.8 yıl, talasemi minor'lu 51 çocuğun yaş ortalaması 9.6 ± 4.1 yıl, kontrol grubundaki 51 çocuğun yaş ortalaması 9.0 ± 4.0 yıl olarak saptandı. Grupların yaş ve cinsiyet ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Çalışmaya katılan çocukların gruplara göre demografik özellikleri Tablo 6'de verilmiştir.

Talasemi major grubunda Hb ortalama 9.0 ± 0.9 g/dl (7-12), Tİ grubunda 8.4 ± 1.5 g/dl (7-12.7), talasemi minor grubunda 11 ± 0.7 g/dl (9.5-12.5), sağlıklı kontrol grubunda ise 13.2 ± 0.8 g/dl (13.2-14.8) olarak saptanmıştır. Ortalama ferritin ölçümlerine bakıldığında TM grubunda 1925.1 ± 1100.2 ng/ml (529.5-5103), Tİ grubunda 773.8 ± 340.3 ng/ml (137-1300), talasemi minor grubunda 52.1 ± 35.7 ng/ml (22-220), sağlıklı grupta ise 47.5 ± 34.3 ng/ml (20-RGHM155) olarak bulunmuştur. Ayrıca TM grubunda 49 çocuktan 4'üne (%8.2), Tİ grubunda 18 çocuktan 3'üne (%16.7) splenektomi uygulanmıştı (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların Demografik Verileri

Parametreler	Grup 1 (TM) (n=49)	Grup 2 (Tİ) (n=18)	Grup 3 (talasemi minor) (n=51)	Grup 4 (Kontrol) (n=51)
Cinsiyet (Kız/Erkek)	26/23	7/11	23/28	22/29
Yaş (Yıl)	10.9 ± 4.2 (4-17)	9.5 ± 4.8 (4-17)	9.6 ± 4.1 (4-17)	9.0 ± 4.0 (4-17)
Hb (g/dl)	9.0 ± 0.9 (7-12)	8.4 ± 1.5 (7-12.7)	11 ± 0.7 (9.5-12.5)	13.2 ± 0.8 (13.2-14.8)
Ferritin (ng/ml)	1925.1 ± 1100.2 (529.5-5103)	773.8 ± 340.3 (137-1300)	52.1 ± 35.7 (22-220)	47.5 ± 34.3 (21-155)
Splenektomi	4 (%8.2)	3 (%16.7)	Yok	Yok
Posttransfüzyon Yılı	9.70 ± 0.62 (3.00-17.00)	6.60 ± 1.00 (1.00-14.00)	-	-

İdrar biyokimyasal ölçümlerinde tübül fonksiyonlardan, idrar Ca/kre oranı TM grubunda $0.1 \pm 0.1 \text{mg/mg}$ (0.0-0.6), Tİ grubunda $0.2 \pm 0.2 \text{mg/mg}$ (0.0-0.4), talasemi minor grubunda $0.1 \pm 0.1 \text{mg/mg}$ (0.0-0.6), sağlıklı grupta $0.1 \pm 0.1 \text{mg/mg}$ (0.0-0.4) olarak saptanmıştır. İdrar Ca atılımı TM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.007$) (Tablo 7). Böbrek tübül fonksiyonlarının önemli göstergelerinden olan FENa TM grubunda $\%0.5 \pm 0.3$ (0.1-1.9), Tİ grubunda $\%0.7 \pm 0.4$ (0.1-1.6), talasemi minor grubunda $\%0.4 \pm 0.4$ (0.1-2.2), sağlıklı grupta ise $\%0.3 \pm 0.3$ (0.0-1.2), ürik asit-GFR değerleri TM grubunda $0.5 \pm 0.2 \text{mg/dl GFR}$ (0.1-1.2), Tİ grubunda $0.5 \pm 0.3 \text{mg/dl GFR}$ (0.1-1.2), talasemi minor grubunda $0.3 \pm 0.1 \text{mg/dl GFR}$ (0.1-0.7), sağlıklı grupta $0.3 \pm 0.1 \text{mg/dl GFR}$ (0.1-0.8) olarak saptanmıştır. FENa değerinde TM ile talasemi minor grupları arasında ($p=0.0001$) (Tablo 8), TM ile kontrol grubu arasında ($p=0.009$) (Tablo 9), Tİ ile talasemi minor grupları arasında ($p=0.0001$) (Tablo 10) ve Tİ ile sağlıklı grup arasında ($p=0.0001$) (Tablo 11) anlamlı fark saptanmıştır. TM ve Tİ grupları arasında anlamlı fark olmayıp, bu iki grubun FENa değerleri talasemi minor ve kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (Tablo 7,12). FEK TM grubunda $\%11.0 \pm 6.7$ (2.1-31), Tİ grubunda $\%11.5 \pm 12.2$ (1.6-56), talasemi minor grubunda $\%8.6 \pm 5.1$ (2.2-28), sağlıklı grupta $\%9.2 \pm 4.6$ (1.5-21), FEMg TM grubunda $\%2.4 \pm 1.5$ (0.3-6.8), Tİ grubunda $\%1.5 \pm 0.6$ (0.0-2.8), talasemi minor grubunda $\%2.0 \pm 1.2$ (0.4-5.5), sağlıklı grupta $\%1.8 \pm 1.0$ (0.5-4.9), TPR TM grubunda $\%95.2 \pm 2.4$ (89-99.8), Tİ grubunda $\%94.0 \pm 4.7$ (82-99), talasemi minor grubunda $\%94.5 \pm 3.2$ (85-98.8), sağlıklı grupta $\%94.6 \pm 3.2$ (85-99.5) olarak saptanmıştır. FEK, FEMg ve TPR'de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte özellikle FEK için talasemi minor grubu ile sağlıklı grubun, TM ile Tİ gruplarının birbirine yakın değerlere sahip olduğu ve sağlıklı grupta TM ve Tİ gruplarındaki değerlerin diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 7,12).

İdrarda düşük molekül ağırlıklı proteinlerden RBP TM grubunda $0.06 \pm 0.04 \text{mcg/ml}$ (0.03-0.2), Tİ grubunda $0.06 \pm 0.04 \text{mcg/ml}$ (0.01-0.1), talasemi minor grubunda $0.05 \pm 0.03 \text{mcg/ml}$ (0.00-0.1), sağlıklı grupta $0.04 \pm 0.02 \text{mcg/ml}$ (0.00-0.07) olarak bulunmuştur. α -1MG ise TM grubunda $25.0 \pm 7.7 \text{mcg/ml}$ (6.1-42), Tİ grubunda $25.0 \pm 9.5 \text{mcg/ml}$ (0.3-41.2), talasemi minor grubunda $12.2 \pm 9.1 \text{mcg/ml}$ (0.8-37.8), sağlıklı grupta $11.1 \pm 8.9 \text{mcg/ml}$ (0.0-28.6), β -2MG değeri TM grubunda $21.5 \pm 37.9 \text{mcg/ml}$ (0.0-140), Tİ grubunda $16.5 \pm 34.2 \text{mcg/ml}$ (0.5-145), talasemi minor grubunda $7.7 \pm 5.1 \text{mcg/ml}$ (0.0-

21.3), sağlıklı grupta 5.9 ± 4.6 mcg/ml (0.0-0.4) olarak saptanmıştır. RBP değeri sadece TM grubu ile sağlıklı grup arasında ($p=0.022$) (Tablo 9), β -2MG'de ise TM ile talasemi minor grupları arasında ($p=0.023$) ve TM grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.013$) (Tablo 8,9). α -1MG'de TM ile talasemi minor ve sağlıklı gruplar arasında, Tİ ile talasemi minor ve sağlıklı gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$) (Tablo 10,11).

Tablo 7. TM ve Tİ Gruplarının Böbrek Tübül Fonksiyonları

Parametreler	Grup 1(TM) (n=49)		Grup 2(Tİ) (n=18)		p değerleri 1-2
FENa (%)	0.5±0.3 (0.1-1.9)	0.7±0.4(0.1-1.6)		>0.05	
ÜA atılımı (mg/dl GFR)	0.5±0.2(0.1-1.2)	0.5±0.3(0.1-1.2)		>0.05	
FEK (%)	11±6.7 (2.1-31)	11.5±12.2(1.6-56)		>0.05	
FEMg (%)	2.4±1.5(0.3-6.8)	1.5±0.6(0.0-2.8)		>0.05	
TPR (%)	95.2±2.4(89-99.8)	94±4.7(82-99)		>0.05	
RBP (mcg/ml)	0.06±0.04(0.03-0.2)	0.06±0.04(0.01-0.1)		>0.05	
α-IMG (mcg/ml)	25±7.7(6.1-42)	25±9.5(0.3-41.2)		>0.05	
β-2MG (mcg/ml)	21.5±37.9(0.0-140)	16.5± 34.2(0.5-145)		>0.05	
İdrar Ca/kre (mg/mg)	0.1±0.1(0.0-0.6)	0.2±0.1(0.0-0.4)		>0.05	

FENa: Fraksiyone Sodyum Atılımı, Kre: İdrar Kreatin, ÜA: İdrar Ürik asit, FEK: Fraksiyone Potasyum Atılımı,

FEMg: Fraksiyone Magnezyum Atılımı, TPR: Tübül Fosfor Reabsorpsiyonu

RBP: Retinol Binding Protein, β-2MG: Beta-2 mikroglobulin, α-IMG: Alfa-1 mikroglobulin

Tablo 8. TM ve Talasemi Minor Gruplarının Böbrek Tübül Fonksiyonları

Parametreler	Grup 1	Grup 3	p değerleri 1-3
	(TM) (n=49)	(Talasemi Minor) (n=51)	
FENa (%)	0.5±0.3 (0.1-1.9)	0.4±0.4 (0.1-2.2)	0.0001
ÜA atılımı (mg/dl GFR)	0.5±0.2(0.1-1.2)	0.3±0.1(0.1-0.7)	0.0001
FEK (%)	11±6.7 (2.1-31)	8.6±5.1(2.2-28)	>0.05
FEMg (%)	2.4±1.5(0.3-6.8)	2±1.2 (0.4-5.5)	>0.05
TPR (%)	95.2±2.4(89-99.8)	94.5±3.2(85-98.8)	>0.05
RBP (mcg/ml)	0.06±0.04(0.03-0.2)	0.05±0.03(0.00-0.1)	>0.05
α -IMG (mcg/ml)	25±7.7(6.1-42)	12.2±9.1(0.8-37.8)	0.0001
β -2MG (mcg/ml)	21.5±37.9(0.0-140)	7.7± 5.1(0.0-21.3)	0.023
İdrar Ca/kre (mg/mg)	0.1±0.1(0.0-0.6)	0.1±0.1(0.0-0.6)	>0.05

FENa: Fraksiyone Sodyum Atılımı, Kre: İdrar Kreatin, ÜA: İdrar Ürik asit, FEK: Fraksiyone Potasyum Atılımı

FEMg: Fraksiyone Magnezyum Atılımı, TPR: Tübül Fosfor Reabsorpsiyonu

RBP: Retinol Binding Protein, β -2MG: Beta-2 mikroglobulin, α -IMG: Alfa-1 mikroglobulin

Tablo 9. TM ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Böbrek Tübül Fonksiyonları

Parametreler	Grup 1(TM)	Grup 4(Kontrol)	p değerleri
	(n=49)	(n=51)	
FENa (%)	0.5±0.3 (0.1-1.9)	0.3±0.3(0.0-1.2)	0.009
ÜA atılımı (mg/dl GFR)	0.5±0.2(0.1-1.2)	0.3±0.1(0.1-0.8)	0.0001
FEK (%)	11±6.7 (2.1-31)	9.2±4.6(1.5-21)	>0.05
FEMg (%)	2.4±1.5(0.3-6.8)	1.8±1(0.5-4.9)	>0.05
TPR (%)	95.2±2.4(89-99.8)	94.6±3.2(85-99.5)	>0.05
RBP (mcg/ml)	0.06±0.04(0.03-0.2)	0.04±0.02(0.00-0.07)	0.022
α -IMG (mcg/ml)	25±7.7(6.1-42)	11.1±8.9(0.0-28.6)	0.0001
β -2MG (mcg/ml)	21.5±37.9(0.0-140)	5.9± 4.6(0.0-0.2)	0.013
İdrar Ca/kre (mg/mg)	0.1±0.1(0.0-0.6)	0.1±0.1(0.0-0.4)	0.007

FENa: Fraksiyone Sodyum Atılımı, Kre: İdrar Kreatin, ÜA: İdrar Ürik asit, FEK: Fraksiyone Potasyum Atılımı

FEMg: Fraksiyone Magnezyum Atılımı, TPR: Tübül Fosfor Reabsorbsiyonu

RBP: Retinol Binding Protein, β -2MG: Beta-2 mikroglobulin, α -1MG: Alfa-1 mikroglobulin

Tablo 10. Tİ ve Talasemi Minor Gruplarının Böbrek Tübül Fonksiyonları

Parametreler	Grup 2 (Tİ) (n=18)	Grup 3 (Talasemi Minor) (n=51)	P değerleri 2-3
FENa (%)	0.7±0.4(0.1-1.6)	0.4±0.4 (0.1-2.2)	0.0001
ÜA atılımı (mg/dl GFR)	0.5±0.3(0.1-1.2)	0.3±0.1(0.1-0.7)	0.0001
FEK (%)	11.5±12.2(1.6-56)	8.6±5.1(2.2-28)	>0.05
FEMg (%)	1.5±0.6(0.0-2.8)	2±1.2 (0.4-5.5)	>0.05
TPR (%)	94±4.7(82-99)	94.5±3.2(85-98.8)	>0.05
RBP (mcg/ml)	0.06±0.04(0.01-0.1)	0.05±0.03(0.00-0.1)	>0.05
α-IMG (mcg/ml)	25±9.5(0.3-41.2)	12.2±9.1(0.8-37.8)	0.0001
β-2MG (mcg/ml)	16.5± 34.2(0.5-145)	7.7± 5.1(0.0-21.3)	>0.05
İdrar Ca/kre (mg/mg)	0.2±0.1(0.0-0.4)	0.1±0.1(0.0-0.6)	>0.05

FENa: Fraksiyone Sodyum Atılımı, Kre: İdrar Kreatin, ÜA: İdrar Ürik asit, FEK: Fraksiyone Potasyum Atılımı

FEMg: Fraksiyone Magnezyum Atılımı, TPR: Tübül Fosfor Reabsorpsiyonu

RBP: Retinol Binding Protein, β-2MG: Beta-2 mikroglobulin, α-IMG: Alfa-1 mikroglobulin

Tablo 11. T1 ve TM Gruplarının Böbrek Tübül Fonksiyonları

Parametreler	Grup 2(T1) (n=18)	Grup 4 (TM) (n=49)	p değerleri 2-4
FENa (%)	0.7±0.4(0.1-1.6)	0.3±0.3(0.0-1.2)	0.0001
ÜA atılımı (mg/dl GFR)	0.5±0.3(0.1-1.2)	0.3±0.1(0.1-0.8)	0.0001
FEK (%)	11.5±12.2(1.6-56)	9.2±4.6(1.5-21)	>0.05
FEMg (%)	1.5±0.6(0.0-2.8)	1.8±1(0.5-4.9)	>0.05
TPR (%)	94±4.7(82-99)	94.6±3.2(85-99.5)	>0.05
RBP (mcg/ml)	0.06±0.04(0.01-0.1)	0.04±0.02(0.00-0.07)	>0.05
α-IMG (mcg/ml)	25±9.5(0.3-41.2)	11.1±8.9(0.0-28.6)	0.0001
β-2MG (mcg/ml)	16.5± 34.2(0.5-145)	5.9± 4.6(0.0-0.2)	> 0.05
İdrar Ca/kre (mg/mg)	0.2±0.1(0.0-0.4)	0.1±0.1(0.0-0.4)	>0.05

FENa: Fraksiyone Sodyum Atılımı, Kre: İdrar Kreatin, ÜA: İdrar Ürik asit, FEK: Fraksiyone Potasyum Atılım

FEMg: Fraksiyone Magnezyum Atılımı, TPR: Tübül Fosfor Reabsorpsiyonu

RBP: Retinol Binding Protein, β-2MG: Beta-2 mikroglobulin, α-IMG: Alfa-1 mikroglobulin

Tablo 12. Talasemi minör ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Böbrek Tübül Fonksiyonları

Parametreler	Grup 3 (Talasemi Minor) (n=51)	Grup 4 (Kontrol) (n=51)	p değerleri 3-4
FENa (%)	0.4±0.4 (0.1-2.2)	0.3±0.3(0.0-1.2)	>0.05
ÜA atılımı (mg/dl GFR)	0.3±0.1(0.1-0.7)	0.3±0.1(0.1-0.8)	>0.05
FEK (%)	8.6±5.1(2.2-28)	9.2±4.6(1.5-21)	>0.05
FEMg (%)	2±1.2 (0.4-5.5)	1.8±1(0.5-4.9)	>0.05
TPR (%)	94.5±3.2(85-98.8)	94.6±3.2(85-99.5)	>0.05
RBP (mcg/ml)	0.05±0.03(0.00-0.1)	0.04±0.02(0.00-0.07)	>0.05
α-IMG (mcg/ml)	12.2±9.1(0.8-37.8)	11.1±8.9(0.0-28.6)	>0.05
β-2MG (mcg/ml)	7.7± 5.1(0.0-21.3)	5.9± 4.6(0.0-0.2)	> 0.05
İdrar Ca/kre (mg/mg)	0.1±0.1(0.0-0.6)	0.1±0.1(0.0-0.4)	>0.05

FENa: Fraksiyone Sodyum Atılımı, Kre: İdrar Kreatin, ÜA: İdrar Ürik asit, FEK: Fraksiyone Potasyum Atılımı

FEMg: Fraksiyone Magnezyum Atılımı, TPR: Tübül Fosfor Reabsorpsiyonu

RBP: Retinol Binding Protein, β-2MG: Beta-2 mikroglobulin, α-IMG: Alfa-1 mikroglobulin

Total antioksidan kapasite TM grubunda 0.0 ± 0.0 mM Trolox eşdeğeri (0.0-0.1), Tİ'da 0.0 ± 0.0 mM Trolox eşdeğeri (0.0-0.2), talasemi minor'da 0.1 ± 0.1 mM Trolox eşdeğeri (0.0-0.3), kontrol grubunda 0.2 ± 0.1 mM Trolox eşdeğeri (0.0-0.3) olarak bulunmuştur. TAOK değerleri TM grubu ile sağlıklı grup, Tİ grubu ile sağlıklı grup ve talasemi minor ile sağlıklı grup arasında anlamlı ($p=0.0001$), TM ile talasemi minor grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.024$) (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların TAOK Ölçümleri

Parametreler	Grup1 (TM)	Grup 2 (Tİ)	Grup 3 (Talasemi Minor)	Grup4 (Kontrol)	P değeri					
					1-4	2-4	3-4	1-2	1-3	2-3
TAOK (mM Troloks)	0.03 ± 0.01 (0.001-0.150)	0.04 ± 0.02 (0.001-0.190)	0.10 ± 0.10 (0.002-0.310)	0.23 ± 0.10 (0.010-0.320)	<i>0.0001</i>	<i>0.0001</i>	<i>0.0001</i>	>0.05	<i>0.024</i>	>0.05

TAOK: Total Antioksidan Kapasite

Glomeruler fonksiyonların göstergeleri olan serum sistatin C ve Shwartz'a göre hesaplanmış GFH değerleri sırasıyla TM grubunda 3.7 ± 0.9 ng/ml (1.4-6.7), 183.3 ± 50.4 ml/dk/1.73m² (121-400), Tİ'da 4.1 ± 0.9 ng/ml (2.5-6.3), 203.7 ± 51.1 ml/dk/1.73m² (123-302), talasemi minor'de 3.2 ± 0.6 ng/ml (1.2-4.6), 175.8 ± 38.6 ml/dk/1.73m² (106-289), sağlıklı kontrol grubunda 3.3 ± 1.3 ng/ml (1.1-6.5), 182.2 ± 49.6 ml/dk/1.73m² (90-378) olarak bulunmuştur. GFH'da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte, sistatin C'de sağlıklı grup ile TM ve Tİ grupları arasında ($p=0.0001$), TM ile talasemi minor grupları arasında ($p=0.016$), Tİ ile talasemi minor grupları arasında ($p=0.001$) ve sağlıklı grup ile talasemi minor arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.003$). Bununla birlikte ortalama değerlerde talasemi minor ile sağlıklı grupların, TM ile Tİ gruplarının birbirine çok yakın olduğu, TM ve Tİ'nin değerlerinin diğer iki gruba göre yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 14).

İdrar prot/kre oranı TM grubunda 0.2 ± 0.1 mg/mg (0.1-0.6), Tİ'da 0.2 ± 0.1 mg/mg (0.0-0.5), talasemi minor grubunda 0.1 ± 0.1 mg/mg (0.0-0.9), sağlıklı grupta ise 0.2 ± 0.1 mg/mg (0.1-0.6) olarak ölçülmüş olup Tİ ile talasemi minor ve sağlıklı gruplar arasında ($p=0.0001$), TM ile talasemi minor grupları arasında ($p=0.012$), TM grubu ve sağlıklı grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.01$) (Tablo 14).

Tablo 14. Grupların Glomeruler Fonksiyon Ölçümleri

Parametreler	Grup1 (TM)	Grup 2 (Tİ)	Grup 3 (Talasemi Minor)	Grup4 (Kontrol)	P değeri					
					1-4	2-4	3-4	1-2	1-3	2-3
Sistatin C (ng/ml)	3.7±0.9 (1.4-6.7)	4.1±0.9 (2.5-6.3)	3.2±0.6 (1.2-4.6)	2.6±0.9 (1.1-3.9)	0.0001	0.0001	0.003	>0.05	0.016	0.001
GFH (ml/dk/1.73m ²)	183.3±50.4 (121-400)	203.7±51.1 (123-302)	175.8±38.6 (106-289)	182.2±49.6 (90-378)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
İdrar prot/kre (mg/mg)	0.2±0.1 (0.1-0.6)	0.2±0.1 (0.0-0.5)	0.1±0.1 (0.0-0.9)	0.1±0.0 (0.1-0.3)	0.01	0.0001	>0.05	>0.05	0.012	0.0001

GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı, Prot: Protein, Kre: Kreatin

İdrar pH'sı TM grubunda 5.9±0.8 (5-8), Tİ grubunda 5.7±0.5 (5-6.5), talasemi minor grubunda 5.5±0.8 (5-8), sağlıklı kontrol grubunda 5.6±0.8 (5-7.5) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında idrar pH açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 15).

Grupların idrar dansitesi ölçümlerine baktığımızda TM grubunda 1014.7±6.8 (1000-1030), Tİ grubunda 1015±7.1 (1002-1034), talasemi minor grubunda 1017.3±7.8 (1002-1031), sağlıklı kontrol grubunda 1018.5±7.5 (1003-1030) olarak bulunmuştur. İdrar dansitesi TM hasta grubunda daha düşük değerlerde ölçülmüş olup sağlıklı grup ile arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.014) (Tablo 15).

İdrar mikroskopik incelemesinde lökosit açısından TM ile talasemi minor gruplarında (p=0.0001) ve TM ile sağlıklı gruplar arasında (p=0.013) anlamlı fark saptanmakla birlikte bu gruplarda her sahadaki lökosit sayısı en fazla 4 olarak bulunmuştur. Eritrosit atılımında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış, ancak en yüksek ortalama değer TM grubunda saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Grupların İdrar Strip Testi Ölçümleri ve Mikroskopik Bakışı

Parametreler	Grup1 (TM)	Grup 2 (Tİ)	Grup 3 (Talasemi Minor)	Grup4 (Kontrol)	P değeri					
					1-4	2-4	3-4	1-2	1-3	2-3
PH	5.9±0.8 (5-8)	5.7±0.5 (5-6.5)	5.5±0.8 (5-8)	5.6±0.8 (5-7.5)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Dansite	1014.7±6.8 (1000-1030)	1015±7.1 (1002-1034)	1017.3±7.8 (1002-1031)	1018.5±7.5 (1003-1030)	0.014	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Lökosit/HS	2.1±1(1-4)	1.5±1.2(1-5)	1.2±0.6(1-4)	1.5±0.8(1-4)	0.013	>0.05	>0.05	>0.05	0.0001	>0.05
Eritrosit/HS	2.27±1.9 (1-7)	1.7±0.8 (1-3)	1.7±1.9 (1-11)	1.4±0.9 (1-5)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

HS: Her sahada

Tüm bu istatistiksel değerlendirmelerden sonra TAOK, Hb ve serum ferritin düzeyi ile elde edilen sonuçların ilişkisine bakılmıştır. TAOK ile FENa arasında anlamlı negatif ilişki ($p=0.002$, $r:-0.240$) (Tablo 16), ferritin değeri ile FENa arasında da anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p=0.003$, $r:0.229$) (Tablo 17). α -1MG ile TAOK arasında anlamlı negatif ilişki saptanmış ($p=0.0001$, $r:-0.393$) (Tablo 16), α -1MG değeri ile ferritin arasında ise anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır ($p=0.0001$, $r:0.470$) (Tablo 17). TAOK ile idrar Ca/kre oranı arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($p=0.006$, $r:-0.215$) (Tablo 16). Sistatin C ile TAOK arasında ($p=0.0001$, $r:-0.420$) (Tablo 16) ve ferritin ile TAOK arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($p=0.0001$, $r:-0.408$). Diğer tübüler ve glomeruler fonksiyon parametrelerinde TAOK ile anlamlı ilişkiler bulunmamıştır (Tablo 16). Diğer parametrelere bakıldığında idrar prot/kre oranı ile ferritin arasında ($p=0.02$, $r:0.187$) ve FEMg ile ferritin arasında anlamlı pozitif ilişki gözlenmiştir ($p=0.04$, $r:0.158$). İdrar RBP ile ferritin arasında ($p=0.036$, $r:0.185$) ve β -2MG ile ferritin arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır ($p=0.01$, $r:0.251$) (Tablo 17). Hb ile sistatin C arasında anlamlı negatif ilişki ($p=0.0001$, $r:-0.394$), Ca/krea ile ($p=0.015$, $r:-0.187$) ve prot/krea oranı ile anlamlı negatif ilişki ($p=0.0001$, $r:-0.187$) saptanmıştır. Hb ile FENa arasında ($p=0.0001$, $r:-0.356$) ve FEK ($p=0.015$, $r:-0.187$) arasında, ayrıca alfa-1MG ile Hb arasında ($p=0.0001$, $r:0.159$) ve ürik asit-GFR arasında da anlamlı negatif ilişki saptanmıştır ($p=0.0001$, $r:-0.538$) (Tablo 18).

Tablo 16. Glomeruler ve Tübüler Fonksiyon Parametrelerinin TAOK ile İlişkisi

Parametreler	p değeri	r değeri (negatif)
FENa (%)	0.002	0.240
ÜA atılımı (mg/dl GFR)	>0.05	-
FeK (%)	>0.05	-
FeMg (%)	>0.05	-
TPR (%)	>0.05	-
RBP (mcg/ml)	>0.05	-
α -1MG (mcg/ml)	0.0001	0.393
Beta-2MG (mcg/ml)	>0.05	-
İdrar Ca/kre (mg/mg)	0.006	0.215
Sistatin C (ng/ml)	0.0001	0.420
GFH (ml/dk/1.73m ²)	>0.05	-
Prot/kre (mg/mg)	>0.05	-
Ferritin (ng/ml)	0.0001	0.408

Tablo 17. Glomeruler ve Tübüler Fonksiyon Parametrelerini Ferritin ile İlişkisi

Parametreler	p değeri	r değeri (pozitif)
FENa (%)	0.003	0.229
ÜA atılımı (mg/dl GFR)	>0.05	-
FeK (%)	>0.05	-
FeMg (%)	0.04	0.158
TPR (%)	>0.05	-
RBP (mcg/ml)	0.036	0.185
α -1MG (mcg/ml)	0.0001	0.470
Beta-2MG (mcg/ml)	0.001	0.251
İdrar Ca/kre (mg/mg)	>0.05	-
Sistatin C (ng/ml)	0.0001	0.293
GFH (ml/dk/1.73m ²)	>0.05	-
Prot/kre	0.02	0.187

FENa: Fraksiyone Sodyum Atılımı, Kre: İdrar Kreatin, ÜA: İdrar Ürik asit, FEK: Fraksiyone Potasyum Atılımı

FEMg: Fraksiyone Magnezyum Atılımı, TPR: Tübüler Fosfor Reabsorbsiyonu

RBP= Retinol Binding Protein, β -2MG: Beta-2 mikroglobulin, α -1MG: Alfa-1 mikroglobulin, TAOK: Total Antioksidan Kapasite

Tablo 18. Glomeruler ve Tübüler Fonksiyon Parametrelerinin Hb ile İlişkisi

Parametreler	p değeri	r değeri (negatif)
FENa (%)	0.0001	0.394
ÜA atılımı (mg/dl GFR)	0.0001	0.538
FeK (%)	0.015	0.187
FeMg (%)	>0.05	-
TPR (%)	>0.05	-
RBP (mcg/ml)	>0.05	-
α -1MG (mcg/ml)	0.0001	0.159
Beta-2MG (mcg/ml)	>0.05	-
İdrar Ca/kre (mg/mg)	0.015	0.187
Sistatin C (ng/ml)	0.0001	0.394
GFH (ml/dk/1.73m ²)	>0.05	-
Prot/kre (mg/mg)	0.0001	0.371
Ferritin (ng/ml)	>0.05	-

ŞLKFENa: Fraksiyone Sodyum Atılımı, Kre: İdrar Kreatin, ÜA: İdrar Ürik asit, FEK: Fraksiyone Potasyum Atılımı

FEMg: Fraksiyone Magnezyum Atılımı, TPR: Tübüler Fosfor Reabsorbsiyonu

RBP= Retinol Binding Protein, β -2MG: Beta-2 mikroglobulin, α -1MG: Alfa-1 mikroglobulin TAOK: Total Antioksidan Kapasite

TARTIŞMA

Talasemiler kalıtsal hastalıklar içerisinde dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerdir. Hemoglobinin globin zincirlerinden bir ya da bir kaçının sentez hızında azalma veya hiç sentez edilememesi sonucu meydana gelmektedir. β -talasemi hastalarında eritrositlerde β -globin zincirindeki biyosentez bozukluğuna bağlı eşleşemeyen α -globin zincirleri hücre içinde birikmekte ve gerek mekanik hasar, gerekse oksidatif hasar ile eritrosit hemolizi ve anemiye neden olmaktadır. Anemi nedeniyle yapılan düzenli kan transfüzyonları, etkili olmayan eritropoez ve barsaklardan demir emiliminde artış, vücutta demir birikimine yol açmaktadır. Talasemide gerek hücre dışı gerekse hücre içi demir yükü ve buna bağlı oluşan lipid peroksidasyonu aşırı oksidatif ürünler oluşturmakta ve antioksidanların tüketilmesine yol açmaktadır. Zamanla bu oksidatif ürünler organizmanın antioksidan kapasitesini aşarak doku ve organ toksisitesine neden olmaktadır. TM, Tİ ve talasemi minor hastalarında antioksidan enzim düzeylerinin ve TAOK'nin sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı düşük saptandığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır (50-54). Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında uygun kan transfüzyon uygulamaları, şelasyon tedavileri ve modern yenidoğan taramaları ile yaşam sürelerinde artışla beraber, demir bağımlı organ toksisitesi ve oksidatif hasar prognostik faktörler arasında önemle yer almaya devam etmektedir (5,29,54).

Talasemili hastalarda kardiyak, endokrin bezler ve karaciğer gibi organlar ile iskelet sistemindeki patolojik etkilenimler iyi bilinmektedir. Ancak vücudun önemli bir organı olan böbreklere ilginin daha az olduğu görülmüştür (1,2). Buhl ve arkadaşlarının (55) bir çalışmasında hemosiderozis olduğu bilinen bir TM olgusunun böbrek biyopsi örneği ışık ve elektron mikroskopisinde çalışılmış ve ferritinin glomeruler filtrattan endotel, parietal ve tübüler epitelyal hücelere doğru emildiği, bazal laminada demir birikimlerinin görüldüğü bildirilmiştir. Süregelen demir yüküne karşı gelişen reaksiyonlar ile yapısal bozukluğa neden olan fibrozis ve beraberinde atrofi saptanmıştır. Landing ve arkadaşlarının (56) benzer bir çalışmasında hemosiderozis olduğu bilinen TM tanılı olguların otopsi raporlarında proksimal ve distal tübüllerin terminal kısımlarında daha büyük olmak üzere, visseral ve parietal glomeruler epitelyal hücelerde hemosiderin depositleri saptanmıştır.

Talasemilerdeki renal tutulumun mekanizması net olmamakla beraber çok faktörlü bir etkilendirme olduğu düşünülmektedir. Hemoliz, şiddetli anemi, kronik hipoksi ile birlikte aşırı demir ve meydana gelen lipid peroksidasyonuna bağlı toksisite en kabul edilen hipotezdir. (51). TM grubunda subklinik durum ile beraber saptanan mikroskopik böbrek anormallikleri, tekrarlayan tübül hasarının ardından tübülointerstisyel fibrozis nedeni ile olabilmekte ve bu hasarlanmalar rutin testler ile saptanamayabilmektedir. Bu nedenle idrarda düşük molekül ağırlıklı protein atılımı ve serum sistatin C gibi böbrek fonksiyon bozukluğunun erken ölçütlerinin kullanımı önerilmektedir (1,50). β -talasemi hastalarında böbrek fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalara rastlanmakla beraber üç talasemi grubunun (TM, Tİ, talasemi minor) böbrek fonksiyonlarını birbiri ile ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştıran ve total antioksidan kapasite ile ilişkisini gösteren çalışma bulunamamıştır.

Böbrek fonksiyonları tübüler ve glomeruler fonksiyonlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Tübüler böbrek fonksiyonları böbrek tübüllerinden sekrete edilen veya emilen maddelerin idrar ve kan düzeylerinin ölçülmesi ile değerlendirilmektedir. Glomerullardan süzülen sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve ürik asitin çok büyük bir kısmı proksimal tübülde geri emilmekte, potasyum toplayıcı tübüllerden, ürik asit ise proksimal tübül distal ucundan tekrar sekresyona uğramaktadır. Magnezyum geri emilim ve atılımında henle kulpu, proksimal tübül ve distal tübül rol almaktadır. Sodyum böbrek tübüllerinde dört ana yerde taşınmaktadır. Yaklaşık %60 kadarı glukoz ve aminoasitlere bağlı olarak proksimal tübülde, %25 kadarı henlenin çıkan kolundan ve %15'i distal tübülde ve toplayıcı tübüllerden emilmekte, çok düşük miktarlarda atılmaktadır. Aynı zamanda diyetle ilişkili olarak idrarla atılımı değişmektedir. Kalsiyumun ise önemli bir kısmı proksimal tübülde geri emilmekte, henlenin çıkan kulbundan da pasif hareketle bir miktar emilim sağlanmaktadır. Tübüler fonksiyon bozukluklarında bu maddelerin idrar konsantrasyonları değişmektedir (43).

Beta-talasemilerde böbrek tübül fonksiyonlarını inceleyen, Mohkam ve arkadaşlarının (4) çalışmasında, yaş ortalaması 12.5 yıl olan 103 TM tanılı çocuğun % 29.1'inde FENa değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Benzer olarak Jafari ve arkadaşları (8) 42 TM'lu çocukta FENa düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmalara ek olarak semptomsuz bir yaşam süren talasemi minor grubunun böbrek tübül fonksiyonlarını inceleyen, Kalman ve arkadaşlarının (3) çalışmasında ise yaş ortalaması 5.8 yıl arasında olan talasemi minor grubu ile benzer yaşta sağlıklı kontrol grubunun FENa değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Benzer şekilde pediatrik yaş grubunun alındığı başka bir çalışmada talasemi

minor grubunda FENa değerleri normal düzeylerde saptanmıştır (57). Çalışmamızda tübüler fonksiyonun önemli göstergelerinden olan FENa değeri TM ile Tİ gruplarında, talasemi minor ve sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde TM ve Tİ grupları ile talasemi minor ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bulgularımızdan farklı olarak Aldudak ve arkadaşlarının (5) alışmasında yaş ortalaması 9.6 yıl olan 70 TM tanısıyla takipli ocuk ile 14 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu arasında FENa düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde TM ve Tİ tanısı ile takipli çocukların birlikte değerlendirildiği ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada yine FENa değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (2). Bu çalışmalara ek olarak çalışmamızda tübüler fonksiyon parametrelerini serum TAOK ile karşılaştırdık. FENa ile serum TAOK ve Hb arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki saptadık. Ayrıca serum ferritin düzeyi ile FENa arasında da anlamlı istatistiksel pozitif ilişki bulduk. Her ne kadar sodyum emilimi tübüllerin birçok bölgesini ilgilendirse de bu sonuç, FENa değerinin β -talasemi hastalarında oksidan stresle tübül fonksiyonlarının ilişkisini değerlendirmede bir belirteç olarak kullanılabileceğini işaret etti.

Bir diğer önemli tübüler fonksiyon parametresi olan ürik asit glomerullerden serbestçe süzülüp tübüllerden geri emilip sekresyona uğrayan bir maddedir. İdrarda atılımının artması böbrek taşı için bir risk faktörüdür (44). Çalışmamızda kreatinin klerensi ile düzeltilmiş ürik asit konsantrasyonu kullanılarak hesaplanan ürik asit-GFR parametresi değerlendirilmiştir. Literatürde rik asit-GFR değerini kullanan sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada yaş ortalamarı 11.2 yıl arasında olan 11 Tİ, 37 TM tanısı ile takipli ocuk ile aynı yaş grubundaki 12 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu alınmış ve talasemi gruplarında ürik asit-GFR değeri sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (2). Çalışmamızda TM ile Tİ gruplarında, talasemi minor ve sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek ürik asit-GFR değerleri saptadık. Bu farklılığın istatistiksel olarak da anlamlı olduğunu gördük. Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde ise ürik asit-GFR değerinde TM grubu ve Tİ grubu ile talasemi minor grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını saptadık. Serum TAOK ise sırasıyla TM, Tİ, talasemi minor ve sağlıklı gruba doğru artış göstermiş olup en düşük değer TM grubunda saptanmıştır. Çalışmamızla uyumlu şekilde, idrar ürik asit atılımını TM grubundaki çocuklarda anlamlı yüksek saptayıp, diğer çalışmalardan farklı olarak serum TAOK'nin çalışıldığı ve TM grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı düşük bulunduğu bir çalışmaya rastlanmıştır (50). Bulgularımızla benzer olan, TM tanısı ile takipli

çocukların alındığı çalışmada 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı anlamlı yüksek saptanmıştır (1). Pediatrik TM grubu ile yaş olarak uyumlu sağlıklı çocukların böbrek tübül fonksiyonlarını karşılaştıran iki çalışmada idrar ürik asit atımları sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (4,58). Çalışmamıza benzer, Kalman ve arkadaşlarının (3) çalışmasında talasemi minor tanısı almış çocuklar ile sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grupları arasında idrar ürik asit atılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızdan farklı olarak ülkemizden Aldudak ve arkadaşlarının (5) çalışmasında ise TM'lu çocuklar ile sağlıklı çocuklardan oluşan grup arasında idrar ürik asit değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sadeghi-Bojd ve arkadaşlarının (57) çalışmasında ise bulgularımızdan farklı olarak, 50 talasemi minor tanılı çocuğun 24 saatlik idrarlarında %20'sinde anormal ürik asit atılımı saptanmıştır. Talasemi hastalarında idrarda ürik asit aşırı atılımı hasarlı proksimal tübüllerden ürik asit emiliminin azalması ve hızlı eritrosit döngüsünün kombine etkisine bağlanabilmektedir (2). Çalışmamızda ürik asit-GFR değerlerinin ortalaması en yüksek TM grubunda bulunmuş olup, sırasıyla Tİ grubu, talasemi minor grubu ve sağlıklı kontrol grubuna doğru giderek azaldığı gözlenmiştir. Ürik asit-GFR ile Hb arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır. Transfüzyon bağımlı ve ferritin düzeyleri en yüksek olan TM ve Tİ gruplarında ürik asit-GFR düzeyinin proksimal tübül hasarının iyi bir göstergesi olabileceği kanısına varıldı.

Fraksiyone magnezyum atılımı ve FEK çalışmamızda kullanılmış olan diğer tübüler fonksiyon belirteçleridir. β -talasemi hastalarında böbrek içi hemodinamiklerin değişmesi, renal plazma akımında önemli azalma ile ilişkili olarak endotelial hücre hasarı gelişmektedir. Sonuçta böbrek fonksiyonlarında değişiklikler ile anormal tübüler fonksiyon bulguları görülmektedir. FEMg değerinde artış olması kronik iskemi, mikrovasküler endotelial hasar ve buna bağlı tübülointerstisyel bozulma için bir kanıt olabilmektedir (59). Çalışmamızda FEK ve FEMg değerlerinde gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamakla beraber FEK değerininin TM ve Tİ gruplarında daha yüksek, FEMg değerinin ise TM grubunda en yüksek ortalamaya sahip olduğu görülmüştür. FEMg ile ferritin arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptanmış ve demir yükünün FEMg üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Sadeghi-Bojd ve arkadaşlarının (1) TM'lu çocuklarda yaptıkları çalışmasında 24 saatlik idrarda Mg atılımı yaşa göre normal değerlerin üzerinde bulunmuştur. Kalman ve arkadaşlarının (3) 32 talasemi minor tanısıyla takipli çocuk ile 18 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada bulgularımızla uyumlu olarak talasemi minor grubu ile sağlıklı grup arasında 24 saatlik idrarda Mg atılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. FEK

açısından çalışmamızla uyumlu bulduğumuz, Smolkin ve arkadaşlarının (2) TM, Tİ ve sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubundaki çalışmasında gruplar arasında FEK değerinde anlamlı fark bulunmamakla birlikte talasemi gruplarının FEK ortalama değerleri sağlıklı gruba göre daha yüksek saptanmıştır. TM'lu çocuklarda yapılan iki çalışmada da spot idrarda FEK değerleri yüksek bulunmuştur (4,8). Çalışmamızda FEK ile serum TAOK ve ferritin arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptamadık. Ancak Hb ile arasında anlamlı negatif ilişki saptadık. Bu bulgular ışığında β -talasemi hastalarında FEK değerinin böbrek tübül fonksiyon bozukluğunu göstermede kuvvetli bir parametre olmadığını ancak hipoksik durumdan etkilenen bir değer olabileceğini düşünmekteyiz.

Beta-talasemi gruplarında tübüler böbrek fonksiyon bozukluklarının prevalansı aneminin derecesi, hipertransfüzyon rejimleri ve şelasyon tedavilerinin etkinliği ile değişmektedir (1). Ürik asit atılımında olduğu gibi β -talasemi hastalarındaki hızlı eritrosit döngüsü, hemoliz ve proksimal tübül hasarı ile hücre içi bir madde olan fosforun idrar atılımı artabilmektedir (5). Bununla beraber hastalığın bir komplikasyonu olan hipoparatiroidizm de böbreklerden fosfor emiliminin azalmasına neden olmaktadır. İdrarda fosfatüri, azalmış TPR değeri ile gösterilebilmektedir (43). Çalışmamızda TPR değerleri açısından, gruplar arasında istatistiksel fark görülmemiş, TPR'nin ferritinle ve TAOK ile arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunamamıştır. Bu sonuç bize β -talasemilerde TPR değerinin iyi bir tübüler fonksiyon belirteci olmadığını düşündürmüştür. Mula-Amed ve arkadaşlarının (60) çalışmasında TM grubunda tübüler fonksiyonları değerlendirirken TPR değeri ile maksimum tübüler fosfat reabsorpsiyonu (TmP/GFR) isimli bir belirteç kullanmışlardır. TmP/GFR değerinin serum fosfatı ile anlamlı ilişkisi olduğunu ve TPR'dan daha üstün bir parametre olduğunu savunmuşlar ancak tüm hastalarda TPR ve TmP/GFR değerlerini normal aralıklarda saptamışlardır. Çalışmamızla uyumlu olarak Smolkin ve arkadaşlarının (2) TM ve Tİ tanıları ile takipli çocukların böbrek tübüler fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmasında TM ve Tİ grupları ile sağlıklı kontrol grubu arasında TPR değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bulgularımızla uyumlu olan, talasemi minor grubu ile sağlıklı kontrol grubunun alındığı bir çalışmada iki grup arasında TPR değerlerinde anlamlı fark gözlenmemiştir (3). Literatürde bulgularımıza benzer olmayan çalışmalardan Aldudak ve arkadaşlarının (5), TM tanısı ile takipli 70 çocuk ve 14 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmasında TPR düzeylerini TM grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı düşük saptamışlardır. 166 TM tanılı çocuğun alındığı başka bir çalışmada TM grubunun 24 saatlik idrarlarında anlamlı fosfatüri bulunmuş, TPR azalması ile ilişkilendirilmiştir (1). Hamed ve arkadaşlarının

(50) çalışmasında TM'lu çocukların TPR değerleri sağlıklı çocuklara göre daha düşük saptanmıştır. Beraberinde serum TAOK değeri TM grubunda en düşük düzeyde bulunmuş ve oksidan strese artış ile tübüler fonksiyonlarda bozulma arasında önemli ilişki kurulmuştur. TM'lu çocuklar ile sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunun alındığı diğer çalışmada yine TPR değerleri TM grubunda daha düşük saptanmıştır (61). Çalışmamızdan farklı bulgulara sahip olan, talasemi minor tanılı çocuklarda yapılan çalışmada, talasemi minor grubunun 24 saatlik idrarlarında anormal fosfatüri saptanmıştır (57).

Böbrek tübüler fonksiyon göstergelerinden bir diğeri idrar kalsiyum atılımıdır. Çalışmamızda spot idrarda Ca/kre oranı TM grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış, diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bulgularımızla benzer olarak, Sadeghi-Bojd ve arkadaşlarının (1) çalışmasında ortalama yaşları 13.3 yıl olan 166 çocuktan oluşan TM grubunda 24 saatlik idrarda %12.9 oranında yaşa göre normal düzeylerin üzerinde kalsiyum atılımı saptanmıştır. Hastaların %95.1'inde serum ferritin düzeyi >1000 ng/ml bulunmuş olup, tübüler fonksiyon bozukluğunun artmış demir yükü ve buna bağlı oksidatif hasar nedeni ile olabileceği belirtilmiştir. Bir başka çalışmada TM'lu çocuklarda, sağlıklı kontrol grubundaki çocuklara göre spot idrarda kalsiyum atılımı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (2). TM tanısı ile takipli 103 çocuğun alındığı bir çalışmada talasemi grubunun idrarlarında hiperkalsiüri saptanmıştır (4). Benzer olarak Jalali ve arkadaşlarının (9) çalışmasında 7-16 yaş arası TM'lu çocukların spot idrar Ca/kre oranları anlamlı yüksek düzeylerde bulunmuş, ancak ferritinle istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamamıştır. Almadzadeh ve arkadaşlarının (58) çalışmasında 140 TM tanısı ile takipli çocuk ve 140 sağlıklı çocukta idrar Ca/kre oranları TM grubunda anlamlı yüksek saptanmış, TM grubunda böbrek tübüler fonksiyon bozukluğunun sık olduğu savunulmuştur. Transfüzyon ihtiyacı olmayan, beta-talasemiler arasında en iyi kliniğe sahip talasemi minor grubunda yapılan bir çalışmada çalışmamızla uyumlu bulgular saptanmış olup, sağlıklı kontrol grubu ile talasemi minor grubu arasında 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (3). Çalışmamıza en yakın bulduğumuz ve sonuçlarımızla uyumlu olan bir başka çalışma Mısır'dan Hamed ve arkadaşları (50) tarafından yapılmıştır. TM tanısı ile takipli 69 çocuk ile 15 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubunun alındığı çalışmada idrar Ca atılımı TM grubunda anlamlı yüksek saptanmış, serum TAOK değerleri TM grubunda anlamlı düşük bulunmuştur. Bulgularımıza benzer, TM, homozigot alfa talasemi, HbH ve HbH-CS hastalığı ve beta-talasemi/HbE tanılı çocuklarda yapılmış, çeşitli hasta grubunun alındığı bir çalışmada, Quinn ve arkadaşları (62)

24 saatlik idrarda kalsiyum atılımını tüm hasta gruplarında %28.7 olarak saptamışlar ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı istatistiksel fark göstermişlerdir. Beraberinde düzenli eritrosit transfüzyonu alanlarda bu oran %32.2, düzenli transfüzyon almayanlarda ise %11.1 bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bulgularımız ile benzer olmayan Sadeghi-Bojd ve arkadaşlarının (57) çalışmasında, talasemi minor grubunu oluşturan 50 çocuğun %4'ünde hiperkalsiüri bulunmuştur. talasemi minor grubunda yapılmış diğer bir çalışmada idrar kalsiyum atılımı yüksek düzeylerde bulunmuş ve artmış osteoporoz riski üzerinde durulmuştur (20). Tİ tanısı ile takipli, ortalama yaşları 11.2 yıl olan çocuklarda idrar Ca/kre oranları sağlıklı kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (2). Çalışmamızda idrar Ca/kre atılımının TAOK ve Hb ile anlamlı negatif ilişkisi olduğunu saptadık. Serum TAOK değerinin ise TM grubunda en düşük olduğu, sırayla Tİ grubu, talasemi minor grubu ve sağlıklı kontrol grubuna doğru yükselerek en üst değere ulaştığı görülmüştür. Bu nedenle ferritin ile Ca/kre arasında istatistiksel bir ilişki olmasa bile hücre sel düzeyde artmış oksidatif stres ile idrar Ca atılımı arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve TM grubunda önemli bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Moleküler düzeydeki çalışmaların oksidan stres ile tübüler fonksiyon ilişkisi hakkında değerli bilgiler verebileceğini, bununla birlikte idrar Ca/kre ortalama değerinin Tİ grubunda en yüksek düzeyde olması, istatistiksel olarak diğer gruplar ile arasında anlamlı fark bulunmamış olsa da Tİ grubu için önemli bir erken fonksiyon parametresi olabileceğini düşündürdü.

Düşük molekül ağırlıklı proteinlerden biri olan RBP, karaciğerde sentezlenen, glomerüllerden serbestçe süzülüp proksimal tübülden tamamen emilen ve glomeruler hasardan bağımsız, masif proteinüride dahi idrarda eser miktarlarda bulunan bir moleküldür. Tübüler bozukluğa spesifik olması ve asidik idrarda da stabilizasyonunun çok iyi olması önemli üstünlükleridir (43,63). β -talasemi gruplarında idrar RBP ölçümü ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak Marsenic ve arkadaşlarının (63) çalışmasında 32 orak hücreli anemi tanısı ile takipli çocukta idrar RBP düzeyleri 3 yaşın altındakilerde %15, daha büyük yaş grubundaki çocuklarda ise %16 oranında yüksek saptanmıştır. Orak hücreli anemi, β -talasemiye benzer ağır hemoliz bulguları ile gidebilen, tekrarlayan eritrosit transfüzyonlarına ihtiyaç duyabilen bir hemoglobinopati çeşididir. Böbrek fonksiyon bozuklukları iyi tanımlanmış olan orak hücre anemisinde renal vazooklüzyon, iskemik hasar ve nefron kaybı ile giden nefropati bulguları gösterilmiştir (63). Bulgularımızda RBP'nin idrar atılımı TM grubunda en yüksek düzeyde saptanmış olup TM grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark görülmüştür. Diğer gruplar arasında idrar RBP değerlerinde anlamlı

fark bulunmamıştır. Ayrıca RBP ile ferritin arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Kan transfüzyonlarına bağımlı, aşırı demir yükünün komplikasyonlarına maruz kalan β -talasemi major grubunda erken tübül fonksiyon bozukluğunu saptayabilmek ve takibini yapabilmek için idrar RBP düzeyi kullanılabilir .

Beta-2MG vücutta tüm nükleuslu hücrelerde bulunan, HLA-1 molekülleri ile ilişkili 100 aminoasitlik düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Glomerullardan serbestçe filtre edilmekte ve neredeyse tamama yakını tübüller tarafından geri emilmektedir. Bu nedenle idrarda yok denecek kadar az miktarlarda bulunmaktadır (1,5,50). Çalışmamızda β -2MG'nin idrar atılımında TM grubu ile talasemi minor grubu ve kontrol grubunun β -2MG düzeylerinde anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır. En yüksek ortalama değer TM grubunda olduğu, daha sonra sırasıyla Tİ, talasemi minor grupları ve sağlıklı kontrol grubuna doğru düşmekte olduğu görülmüştür. Beraberinde İdrar β -2MG ile ferritin arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Diğer yandan çalışmamızda β -2MG ile TAOK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmaması ilginçtir. Bu sonuç, β -2MG düzeyinin oksidatif stres-antioksidan sistem dışında farklı mekanizmalardan etkileniyor olabileceği kanısını oluşturdu. Çalışmamızla benzer bulgulara sahip olan bir çalışmada TM grubu çocukların idrarlarında β -2MG düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır (1). Jafari ve arkadaşlarının (8), 42 TM ve 42 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada 24 saatlik idrarda β -2MG atılımı TM grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Mula-Abed ve arkadaşları (60), 30 çocuktan oluşan TM grubunun spot idrar β -2MG atılımlarını %10 oranında yüksek saptamışlardır. Literatürde benzer olarak, TM grubu ile sağlıklı kontrol grubunda yapılmış ve idrar β -2MG atılımını TM'lularda anlamlı yüksek bulan iki çalışmaya daha rastlanmıştır (50,64). HbE-talasemi grubu çocuklarda yapılan başka bir çalışmada yine idrar β -2MG düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur (65). Koliakos ve arkadaşlarının (66) 91 TM'lu çocukta yaptıkları çalışmada 55 hastanın idrar β -2MG düzeyleri yüksek saptanmış ve feritinle aralarında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Ülkemizden Kalman ve arkadaşları (3), bulgularımıza benzer şekilde talasemi minor'lu çocukların β -2MG atılımı ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark olmadığını saptamışlardır. Quinn ve arkadaşları (62) TM, homozigot α -talasemi, HbH ve HbH-CS hastalığı ile β -talasemi/HbE tanılı çocuk ve erişkin gruplarında yapılan çalışmada ise idrar β -2MG düzeyleri sadece transfüzyon bağımlı grupta ve %4 oranında saptanmış ancak transfüzyon ile arasında istatistiksel ilişki bulunamamıştır. Öktenli ve arkadaşları (18) 20 yaşındaki bir talasemi minor olgusunda yaptıkları çalışmada bulgularımızdan farklı olarak idrar β -2MG atılımında artış

saptamışlardır. β -2MG'nin unstabil olması ve biyokimyasal çalışımı ile ilgili sorunlar nedeniyle RBP, β -2MG'e göre daha değerli bir parametre olarak kabul görmektedir (63).

Çalışmamızda tübüler fonksiyonu gösteren bir diğer düşük molekül ağırlıklı protein olan idrar α -1MG düzeyleri de araştırılmıştır. Literatürde β -talasemi grupları dahil olmak üzere diğer hemoglobinopati hastalıklarında idrar α -1MG düzeylerinin değerlendirildiği çalışmaya rastlanmamıştır. β -talasemide proksimal tübül hücrelerinde serbest demirin etkisi ile hidroksil radikallerinin oluşumu hızlanmakta ve ortaya çıkan peroksidatif hasar sonucu tübüler hücre hasarı, proinflamatuvar ve fibrotik sitokinlerin aşırı salınımı, mononükleer hücrelerin infiltrasyonu, tübülointerstisyel hücrelerde iskemi ve interstisyel fibrosis oluşmaktadır. İdrarda α -1MG atılımı tübüler hasar derecesi ile ilişkili ve orantılı olarak artmaktadır (67). Çalışmamızda TM ve Tİ gruplarında, TMİ ve sağlıklı kontrol gruplarına göre idrar α -1MG düzeyi daha yüksek saptanmış olup, TM ve Tİ gruplarının α -1MG atılımı ile sağlıklı kontrol grubu ve talasemi minor grubu arasında anlamlı istatistiksel farklılık görülmüştür. α -1MG ile serum TAOK ve Hb arasında anlamlı negatif ilişkinin bulunması, beraberinde demir yükünü gösteren ferritin ile arasında anlamlı pozitif ilişkinin saptanması literatürle de uyumlu olarak α -1MG'nin, oksidatif strese bağlı tübül epiteli hasarını gösteren en iyi düşük molekül ağırlıklı protein olabileceğini ve TM ile Tİ gruplarında bu amaçla kullanılabilceğini işaret etmiştir.

Çalışmamızda böbreklerin idrarı konsantre etme yeteneği idrar dansitesi ölçülerek araştırıldı. Böbreklerin idrarı konsantre etmesi için GFH yeterli, tübüler hücrelerin sağlam ve tübüler kitlenin yeterli olması gerekmektedir (43). Literatürde talasemilerde idrar dansitesi ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak Voskaridu ve arkadaşlarının (65) çalışmasında orak hücre anemi/ β -talasemi birlikteliği olan bir grubun idrarlarında azalmış idrar dansitesi saptanmıştır. çalışmamızda idrar osmolaritesi ölçülmemiş, idrar dansitesi ise TM grubunda en düşük düzeylerde bulunmuş ve sağlıklı grup ile arasında anlamlı istatistiksel ilişki gösterilmiştir. Bulgularımıza benzer olan, orak hücreli anemi hastalarında düşük idrar dansitesini gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır (63,68,69). İdrar dansitesi osmolariteye göre daha düşük duyarlılıkta bir tetkiktir. Aynı zamanda idrar stribi yerine daha duyarlı olan dansitometre cihazıyla ölçülmesi güvenilirliğini arttıracaktır. Bununla beraber, kolay ölçülebilir olması ve dansite düşüklüğünün defektif meduller tonisiteyi gösteren ilk bulgu olması nedeniyle TM grubunda bize yol gösterici olabileceği kanısını uyandırmıştır.

Glomeruler böbrek fonksiyonları, böbreklerin vücuttan uzaklaştırılması gereken maddeleri süzerek idrar oluşturma yeteneğidir ve hayati öneme sahiptir. Çocuklarda idrar biriktirmenin zorlukları nedeniyle Shwartz formülüne göre spot idrar parametreleri ile hesaplanmış olan GFH glomeruler böbrek fonksiyonlarının ölçümünde en sık kullanılan belirteçtir (43). Çalışmamızda Shwartz'a göre hesaplanmış GFH değerlerinde dört grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Bulgularımıza benzer, β -talasemili çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasında GFH'nı farklı bulmayan çok sayıda çalışma mevcuttur (2,4,5,58). Homozigot beta-talasemi ve beta-talasemi/HbE gruplarının alındığı bir çalışmada yine Shwartz'a göre hesaplanmış GFH değeri normal aralıklarda saptanmıştır (70). Bulgularımıza benzer olmayan, Jalali ve arkadaşlarının (9) TM tanısı ile takipli çocuklarda yaptıkları çalışmada talasemi grubunda sağlıklı gruba göre GFH'da azalma saptamış, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada ferritin düzeyleri ile GFH arasında da anlamlı istatistiksel bir ilişki kurulamamıştır. Yine bulgularımızla bağdaşmayan, Hamed ve arkadaşlarının (50) TM'lu çocuklar ile sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunda yaptıkları bir çalışmada TM grubunda GFH'nı anlamlı düşük saptamışlardır. Beraberinde TAOK TM grubunda daha düşük bulunmuş ve GFH ile arasında istatistiksel pozitif ilişki gözlenmiştir. Quinn ve arkadaşlarının (62) çalışmada TM, homozigot α -talasemi, HbH ve HbH-CS tanılı toplam 216 çocuk ve erişkinden oluşan gruplar alınmış, çalışma gruplarında Shwartz'a göre GFH düzeyleri ile 24 saatlik idrarda hesaplanmış GFH karşılaştırılmıştır. Hemoglobinopati gruplarının %7.8'inde düşük, %71.3'ünde normal, %20.8'inde yüksek klerens saptanmıştır. Düşük klirens düzeyleri transfüzyon alanlarda almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken, transfüzyon alan gruptaki erişkinlerde çocuklara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada, GFH'nın Shwartz'a göre hesabı ve 24 saatlik idrar biriktirerek hesaplanmış klirens değerleri arasında, iki metod için anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuş ve Shwartz'a göre hesaplananın daha yüksek değerler çıkardığı görülmüştür. Çalışmamızda literatürden farklı olarak GFH'nda serum ferritin ve TAOK ile istatistiksel olarak ilişkisi araştırılmış ve GFH ile bu iki parametre arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Günümüzde glomeruler fonksiyon bozukluğunun endojen belirteci olan serum sistatin C oldukça ilgi görmektedir. Sistatin C vücutta bir sistein proteaz inhibitörü olarak hemen hemen tüm nükleuslu hücrelerde üretilmektedir. Düşük molekül ağırlığı ile glomerullardan kolayca süzülüp tübüllerden emilmekte ve tübül hücrelerinde metabolize olmaktadır. Süzüldükten sonra seruma geri emilmemesi ve tübül sekresyona uğramaması

nedeniyle serum sistatin C GFH için mükemmel bir endojen belirteçtir (65). Literatürde β -talasemilerde serum sistatin C ile ilgili sadece iki çalışma bulunmaktadır (50,65). Hamed ve arkadaşlarının (50) çalışmasında, 69 TM'lu ve 15 sağlıklı çocuk alınmış ve TM grubunda serum sistatin C düzeyleri sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek bulunmuş, sistatin C düzeyleri ile serum TAOK arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır. Voskaridu ve arkadaşları (65) HbS/ β -talasemi hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda benzer olarak yaptıkları çalışmada sistatin C düzeylerini sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda serum sistatin C düzeyi TM ve Tİ gruplarında daha yüksek ortalama bulunmuş olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. talasemi minor ve sağlıklı kontrol gruplarında TM ve Tİ gruplarına göre daha düşük sistatin C düzeyleri görülmüş, ancak talasemi minor grubunun sistatin C düzeyleri de sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Görülmektedir ki en hafif kliniğe sahip, sağlıklı bir yaşam süren talasemi talasemi minor grubunda dahi sistatin C düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Ek olarak bulgularımızda istatistiksel olarak sistatin C ile TAOK ve Hb arasında anlamlı negatif ilişki, serum ferritin düzeyleri ile anlamlı pozitif ilişki saptadık. Sistatin C erken dönem glomerul fonksiyon bozukluğunu gösteren, vücuttaki demir yükü ve oksidatif stres ile güçlü ilişkisi olan, GFH'na göre daha anlamlı ve üstün bir parametre olduğu sonucuna varıldı.

Beta-talasemi hastalarında idrar prot/kre oranına ilginin yoğun olduğu görülmektedir. Literatürde TM'lu çocuklarda yapılan üç çalışmada idrar prot/kre oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (1,4,5). Benzer şekilde Marsenic ve arkadaşlarının (63) çalışmasında orak hücreli anemili çocukların %41'inde idrarda proteinüri saptanmıştır. Bulgularımızla uyumlu olan, Kalman ve arkadaşlarının (3) çalışmasında ise talasemi minor'lu çocuklarda idrar protein atılımının sağlıklı çocuklar ile farklılık göstermediği bulunmuştur. Sumboonnanonda ve arkadaşları (70) β -talasemi/HbE tanılı çocuklarda artmış proteinüri saptamışlardır. Çalışmamıza benzer olmayan Ahmadzadeh ve arkadaşlarının (58) çalışmasında 140 TM'lu çocuktan sadece birinde idrar prot/kre artışı saptanmıştır. HbS/ β -talasemi hastalarında yapılan başka bir çalışmada sadece 7 çocukta idrar protein atılımı yüksek bulunmuştur (65). Farklı olarak Tİ ve TM'lu çocukların alındığı bir çalışmada, idrar protein atılımlarında sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (2). Quinn ve arkadaşları (62) TM, homozigot α -talasemi, HbH ve HbH-CS tanılı toplam 216 çocuk ve erişkinden oluşan gruplarda anlamlı proteinüri saptamışlardır. Ancak transfüzyon ile prot/kre arasında anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. Sağlam bir glomeruler bazal membran molekül ağırlığı 40 kDa'dan küçük olan proteinleri filtre etmekte iken daha büyük molekül

ağırlıklı proteinleri tutmaktadır. Glomeruler bariyerin hasarlandığı veya tübüler geri emilimin bozulduğu durumlarda idrarda protein atılımı artmaktadır (44). Çalışmamızda idrar prot/kre oranı TM ve Tİ gruplarında anlamlı yüksek bulunmuş olup, talasemi minor ve sağlıklı grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Bununla birlikte prot/kre oranının demir birikimini gösteren ferritin ile anlamlı pozitif ilişkide, Hb ile negatif ilişkide olması bu oranın TM ve Tİ grubunda glomeruler fonksiyonları gösteren önemli bir parametre olabileceğini düşündürdü.

Sonuç olarak her üç β -talasemi grubunda gerek tübüler, gerekse glomeruler böbrek fonksiyon bozukluklarının değişik düzeylerde saptanabileceği kanısındayız. Böbrek fonksiyonlarının bozukluklarında erken bulgu verebilecek parametrelerin, belirli aralıklarla, böbrek hastalığı semptomu olmayan hastalarda dahi bakılması ileride daha büyük fonksiyon bozukluklarını önlemede faydalı olabilir. Çalışma sonuçlarımıza göre, FENa değeri tüm β -talasemi gruplarında tübüler fonksiyon belirteci olarak, diğer bir tübüler fonksiyon parametresi olan idrar Ca/kre oranı ise β -talasemilerde oksidatif stres ve tübüler fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi saptamada iyi bir parametre olarak kullanılabilir. Bir diğer tübüler fonksiyon göstergesi olan ürik asit/GFR değeri TM ve Tİ gruplarında erken tübülopati göstergesi olarak, α -1MG proteini de β -talasemilerde oksidatif hasar ve ferritin ile çok güçlü ilişki kuran, önemli bir parametre olarak düşünülebilir. Diğer düşük molekül ağırlıklı proteinlerden olan β -2MG TM ve Tİ gruplarında tübüler fonksiyonlar ile demir birikiminin ilişkisini gösterebilecek, RBP ise TM'da tübüler fonksiyonlar ile demir birikiminin ilişkisini gösterebilecek bir parametre olabilir. Ancak tübüler fonksiyonlar için TPR, glomeruler fonksiyonlar içinse GFH, β -talasemilerde böbrek fonksiyonlarını saptamada iyi göstergeler olamayabilirler. β -talasemilerde sistatin C tüm talasemi gruplarında glomeruler böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde mükemmel belirteç olarak kullanılabilir. İdrar prot/kre oranı TM ve Tİ gruplarında glomeruler fonksiyonlar ile demir birikiminin ilişkisini göstermek için, idrar dansitesi böbreğin konsantrasyon yeteneğini saptamada TM gruplarında erken bir belirteç olarak, kolay uygulanabilen değerli bir parametre olabileceği için kullanılabilir. Bununla birlikte β -talasemilerde moleküler düzeyde çalışmalar ile oksidatif stres, demir yükü ve böbrek fonksiyonları ilişkisinde önemli verilere ulaşılabileceği kanısındayız.

SONUÇLAR

1. Çalışma gruplarının FENa değerleri TM ve Tİ gruplarında yüksek bulundu. talasemi minor ve sağlıklı gruplara göre anlamlı istatistiksel fark saptandı. talasemi minor ile sağlıklı kontrol grubu arasında ve Tİ ile TM arasında anlamlı fark saptanmadı. FENa ile TAOK arasında negatif, ferritin ile arasında pozitif ilişki bulundu.
2. Çalışma gruplarında idrar Ca/kre oranı TM grubunda sağlıklı gruba istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ve Ca/kre oranı ile TAOK arasında negatif ilişki bulundu.
3. Çalışma gruplarının ürik asit/GFR değerleri TM ve Tİ gruplarında, talasemi minor ve sağlıklı gruplarına göre daha yüksek düzeyde olup, anlamlı istatistiksel fark saptandı.
4. Çalışma gruplarının idrar α -1MG değerleri TM ve Tİ gruplarında en yüksek düzeyde olup, talasemi minor ve sağlıklı gruplara göre anlamlı istatistiksel fark saptandı. talasemi minor ile sağlıklı kontrol grubu arasında ve Tİ ile TM arasında anlamlı fark saptanmadı. α -1MG TAOK ile negatif, ferritin ile anlamlı pozitif ilişkili bulundu.
5. Çalışma gruplarının idrar β -2MG değerleri TM grubunda en yüksek düzeyde saptanmış olup, talasemi minör ve sağlıklı gruplara göre anlamlı istatistiksel fark saptandı. talasemi minör ile Tİ ve sağlıklı kontrol grubu arasında ve Tİ ile TM arasında anlamlı fark saptanmadı. β -2MG ile ferritin arasında anlamlı pozitif ilişki bulundu.
6. Çalışma gruplarının idrar RBP değerlerinde sadece TM grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı. RBP ile ferritin arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı.
7. Çalışma grupları arasında TPR ve GFH değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

8. Çalışma gruplarında FEMg ve FEK düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı.
9. Çalışma gruplarının serum sistatin C düzeyleri en yüksek TM ve Tİ gruplarında saptanmış olup, sırasıyla Tİ, talasemi minör ve sağlıklı kontrol grubuna doğru azaldığı bulundu. TM ile talasemi minör ve sağlıklı grup arasında, Tİ ile talasemi minör ve sağlıklı grup arasında ve talasemi minör ile sağlıklı grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı. Sistatin C TAOK ile negatif, ferritin ile anlamlı pozitif ilişkili bulundu.
10. Çalışma gruplarının idrar prot/kre oranları TM ve Tİ gruplarında en yüksek ortalama değere sahip olup, TM ile talasemi minör ve sağlıklı grup arasında ve Tİ ile talasemi minör ve sağlıklı grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı. İdrar prot/kre oranı ile ferritin arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı.
11. İdrar strip ölçümünde çalışma grupları arasında idrar pH'sı açısından anlamlı fark saptanmadı.
12. İdrar sribi ile bakılan idrar dansitesi TM grubunda en düşük ortalama değere sahip bulundu. TM ile sağlıklı grup arasında anlamlı istatistiksel fark vardı.
13. İdrar mikroskopik bakısında her sahadaki ertirosit sayısında gruplar arasında fark saptanmadı. Her sahadaki lökosit sayısında ise TM ile talasemi minör ve TM ile sağlıklı gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Ancak gruplardaki hiçbir olgunun idrar lökosit sayısı 5 ve üzeri değildi.
14. Çalışma gruplarının serum TAOK değerleri en düşük TM grubunda, en yüksek sağlıklı grupta bulundu. TAOK değeri TM ile talasemi minör ve sağlıklı grup arasında, Tİ ile talasemi minör ve sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı.

ÖZET

Beta(β)-talasemilerde (β -talasemi major, β -talasemi intermedia ve β -talasemi minör) renal fonksiyonların incelenmesi ve serum total antioksidan kapasite ile karşılaştırılması

Dr. Ebru UZUN

Beta-Talasemi defektif β -globin sentezi ile karakterize otozomal resesif geçişli kronik hastalık grubudur. Kemik iliğindeki etkisiz eritropoezis, periferdeki hemoliz, gastrointestinal sistemden artmış demir emilimi ve eritrosit transfüzyonları ile vücutta aşırı demir birikimine ve kalp, endokrin bezler, karaciğer gibi pek çok organda fonksiyonel bozukluklara neden olmaktadır. Bu organlardan birisi de böbreklerdir. Bu çalışmada üç β -talasemi grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda tübüler ve glomeruler böbrek fonksiyonları ile oksidan maddelere karşı vücutta oluşturulan antioksidan sistem ölçülüp gruplar arasında karşılaştırıldı. Çalışmaya 49 TM, 18 Tİ, 51 talasemi minör ile takipli çocuk ve 51 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu alındı. Tüm katılanların yaş ortalaması 9.7 ± 0.3 idi. Çalışmaya katılan tüm çocukların serum ve spot idrarlarında biyokimyasal parametreler yanında özel kitler ile serumda total antioksidan kapasite (TAOK) ve sistatin C, idrarda RBP, α -1MG ve β -2MG çalışıldı. FENa, ürik asit/GFR, idrar prot/kre ve α -1MG, TM ve Tİ gruplarında, β -2MG, Ca/kre ve RBP TM grubunda anlamlı yüksek saptandı. Sistatin C ortalama değerlerinin sırasıyla sağlıklı grup, talasemi minör, Tİ ve TM grubuna doğru artarken, TAOK ortalama değerlerinin aynı sırayla azaldığı görüldü. İdrar dansitesi TM grubunda en düşük ortalama saptandı. Sonuç olarak, β -talasemilerde tübüler ve glomeruler böbrek fonksiyonlarında bozukluklar bulunmuş, artan oksidan stres ve demir birikimi ile ilişki kurulmuştur.

Anahtar kelimeler: Talasemi, tübül, glomerul, demir, antioksidan

SUMMARY

Analysis and comparison of renal functions and total antioxidant capacity in beta(β)-thalassemia patients (β -thalassemia major, β -thalassemia intermedia and β -thalassemia minor)

Dr. Ebru UZUN

Beta-thalassemia is characterized by defective β -globin synthesis and inherited by autosomal recessive manner. Ineffective erythropoiesis in bone marrow, peripheral hemolysis and increased iron absorption from GIS and erythrocyte transfusions all cause accumulation of iron in body which subsequently results in functional and physiological problems of certain organs such as heart, endocrine glands and liver. One of those is kidneys. In this study, we measured tubular and glomerular renal functions and antioxidant system in 3 thalassemia groups (49 TM, 18 TI, 51 thalassemia minor) and healthy controls (n=51). The age range of participants is 9.7 ± 0.3 years. Beside serum and spot urine routine biochemical parameters we also studied total anti-oxidant capacity (TAOK) and cystatin C in serum and RBP and α -1MG in urine. FENa, uric acid/GFR, urine protein/creatinine ratio and α -1MG were statistically significant in TM and TI groups as β -2MG, Ca/cre ratio and RBP in TM group. Mean cystatin C values were consecutively increased through healthy controls, thalassemia minor, TI and TM groups whereas mean TAOK values were decreased with same line-up. The lowest mean urine density was detected in TM group. As a conclusion we found deteriorations of tubular and glomerular functions in β -thalassemias which were also related to increased oxidative stress and iron accumulation.

Key words: Thalassemia, tubul, glomerul, iron, antioxidant

KAYNAKLAR

1. Sadeghi-Bojd S, Hashemi M, Karimi M. Renal tubular function in patients with beta-thalassaemia major in Zahedan, southeast Iran. *Singapore Med J* 2008;49(5): 410-2.
2. Smolkin V, Halevy R, Levin C, Mines M, Sakran W, Ilia K, Koren A. Renal function in children with beta-thalassemia major and thalassemia intermedia. *Pediatric Nephrology* 2008;23(10):1847-51.
3. Kalman S, Atay AA, Sakallıoğlu O, Özgürtaş T, Gök F, Kurt I, Kürekçi O et al. Renal tubular function in children with beta-thalassemia minor. *Nephrology* 2005; 10(5):427-9.
4. Mohkam M, Shamsian BS, Gharib A, Nariman S, Arzanian MT. Early markers of renal dysfunction in patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:971-6.
5. Aldudak B, Bayazıt AK, Noyan A, Özel A, Anarat A, Sasmaz I, Kılınç Y et al. Renal function in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Pediatric Nephrology* 2000;15:109-12.
6. Mastrangelo F, Loez S, Manisco G, Corliano C, Alfonso L. Function the kidney in adult patients with Cooley's disease. A preliminary report. *Nephron* 1975;14:229-36.
7. Shehab M, Bakarat AY. Thalassemia Beta with distal renal tubular acidosis: a previously undescribed association. *Int J Nephrol* 1985;6:143-4.
8. Jafari HM, Vahidshahi K, Kosaryan M, Karami H, Reza Mahdavi M, Ehteshami S. Major beta-thalassemia, use of desferriexamine and renal proximal tubular damage. *Bratisl Lek Listy* 2011;112:278-81.

9. Jalali A, Khalilian H, Ahmadzadeh A, Sarvestani S, Rahim F, Zandian K, Asar S. Renal function in transfusion-dependent pediatric beta-thalassemia major patients. *Hematology* 2011;16:249-54.
10. Thein SL. Genetic modifiers of beta-thalassemia. *Haematologica* 2005;90(5):649-60.
11. Cooley T, B Lee. Series of Cases of Splenomegaly in Children with Anemia and Peculiar Bone Changes. *Trans Am Pediatr Soc* 1925;37:29-34.
12. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging health burden. *Blood* 2010;115:4331-6.
13. Koçak R, Alparlan ZN, Agridag G, Baslamisli F, Aksungur PD, Koltas S. The frequency of anemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the South of Turkey. *Eur J Epidemiol* 1995;11:181-4.
14. Canatan D. Dünyada ve Türkiye’de Talasemi ve Anormal Hemogloblinler, Canatan D, Aydınok Y (eds). *Talasemi ve Anormal Hemogloblinler*, s.11-19, Retma Yayıncılık Ltd. Antalya 2007.
15. Weatherall DJ. The hereditary anaemias. *British Med J* 1997;12:314-5.
16. Rees DC, Porter JB, Clegg JB, Weatherall DJ. Why are hemoglobin F levels increased in HbE/ β -thalassemia? *Blood* 1999;94:3199-204.
17. Higgs DR., Thein SL. The pathophysiology of The thalassemiias. D.J.Weatherall, J.B. Clegg (eds), *The Thalassemia syndromes*, 4th edition, pp.192-236, Blackwell Scientific, Oxford UK 2001.
18. Oktenli C, Bulucu F. Renal tubular dysfunction in a patient with beta-thalassemia minor. *Nephron* 2002;92:222-3.

19. Cetin T, Oktenli C, Ozgurtas T. Renal tubular dysfunction in beta-thalassemia minor. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1164-8.
20. Kalef-Ezra J, Challa A, Chaliasos N. Bone minerals in beta-thalassemia minor. *Bone* 1995;16:651-5.
21. Greep N, Anderson AL, Gallagher JC. Thalassemia minor: A risk factor for osteoporosis. *Bone Miner* 1992;16:63-72.
22. Premawardhena A, Fisher CA, Olivieri NF, Shanthimala S. A novel molecular basis for β -thalassemia intermedia poses new questions about its pathophysiology. *Blood* 2005;106:3251-55.
23. Canatan D. Talasemi Transfüzyonunda Prensipler. Canatan D, Aydınok Y (eds), *Talasemi ve Hemoglobinopatiler; Tanı ve Tedavi*, s.101-107, Retma Yayıncılık Ltd. Antalya 2007.
24. Melody JC, Vijay GS, David GN, Stuart HO. *The Thalassemias*. Ed: Orkin S, Nathan David G, Ginsburg D, Look T. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7 th edition, pp.1015-76, W.B. Saunders, Philadelphia 2009.
25. Rebullia P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassemia major. CooleyCare Programme. *Lancet* 1991;337:277-80.
26. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;15(202):199-211.
27. Jessup M, Manno CS. Diagnosis and management of iron-induced heart disease in Cooley's anemia. *Ann NY Acad Sci* 1998;850:242-50.
28. Cighetti G, Duca L, Bortone L, Sala S, Nava I, Fiorelli G, Cappellini MD. Oxidative Status and Malondialdehyde in β -thalassaemia Patients. *Eu J Clin Invest* 2002;32:55-60.

29. Kassab-Chekir A, Laradi S, Ferchichi S, Khelil A.H, Feki M. Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patients with beta-thalassemia. *Clinica Chimica Acta* 2003;338:79-86.
30. Balci YI, Gurses D. Detection of early cardiac dysfunction in patients with β -thalassemia major and thalassemia trait by tissue doppler echocardiography. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28(6):486-96.
31. Özyürek R. Hemoglobopatilerde Kardiyak Komplikasyonlar. Canatan D, Aydınok Y (eds), *Talasemi ve Hemoglobopatiler; Tanı ve Tedavi*, s.175-177, Retma Yayıncılık Ltd. Antalya 2007.
32. Aydınok Y. Talasemide Demir Yükü ve Şelasyon. Canatan D, Aydınok Y (eds), *Talasemi ve Anormal Hemoglobinler*, s.159-173, Retma Yayıncılık Ltd. Antalya 2007.
33. Aydınok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nigli G, Coker M, Kantar M. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr* 2002;48:50-4.
34. Mohammadian S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnormalities in thalassemia major: a brief review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:957-64.
35. Işık Balcı Y, Polat Y, Türk M, Balın S, Özler Ö, Atlıhan K. Talasemi Majorlu çocuklarda splenektominin bazı immünolojik parametrelere etkisi. *Yeni Tıp Dergisi* 2009;26:108-10
36. Hershko C, Peto T, DJ Weatherall. Iron and infection. *British Med J* 1988;296:660-64.
37. Canatan D. Talasemide iskelet sorunları. 1.Uluslararası Talasemi Yaz Okulu. Antalya 2000; 22-6.
38. Ehlers KH, Giardina PJ, Lesser ML, Engle MA, Hilgartner MW. Prolonged survival in patients with beta-thalassemia major treated with deferoxamine. *J Pediatr* 1991;118(4):540-5.

39. Kwaiathowski J. The Hemoglobinopathies. Lanzkowsky P (ed), Pediatric Hematology and Oncology, 3th ed, pp.124-440, Amsterdam Academic Press 2000.
40. Lucarelli G, Gaziev J. Advances in the allogeneic transplantation for thalassemia. Blood Rev 2008;22:53-63.
41. Clift RA, Johnson FL. Marrow transplants for thalassemia. The USA experience. Bone Marrow Transplant 1997;19:57-9.
42. Yeşilipek A, Anak S. Talasemide Kemik İliği Transplantasyonu. Canatan D, Aydınok Y (eds), Talasemi ve Hemoglobinopatiler; Tanı ve Tedavi, s.231-242, Retma Yayıncılık Ltd. Antalya 2007.
43. Langois V. Laboratory Evaluation at Different Age. Comprehensive Pediatric Nephrology, Geary DF, Schaefer F (eds), 1st ed, pp.39-54, WB Saunders Philadelphia 2008.
44. Kocabaş RN, Başol G. Proteinüri ve Laboratuvar Değerlendirmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2006;4(3):133-45.
45. Freidman A. Laboratory Assessment and Investidation of Renal Function. Avner ED, Harmon WE, Yoshikawa N, Niaudet P (eds), Pediatric Nephrology, 6th ed, pp.491-505, Wisconsin USA 2009.
46. Stickle D, Cole B, Hock K. Correlation of plasma concentrations of cystation C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. Clin Chem 1998;44:1334-38.
47. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. Pediatr Clin North Am 1987;34:571-84.
48. Uzun H, Keleş ÖM, Ataman R. Serum cystatin C level as a potential good marker for impaired kidney function. Clin Chem 2005;38:792-98.

49. Harmoinen A, Ylinen E, Houhala MA. Reference intervals for cystatin C in pre-and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol* 2000;15:105-8.
50. Hamed AE, Elmelegy NT. Renal functions in pediatric patients with beta-thalassemia major: relation to chelation therapy: original prospective study. *Italian Journal of Pediatrics* 2010;30:36-9.
51. Waseem F, Khemomal KA, Sajid R. Antioxidant status in beta thalassemia major: A single-center study, *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54(4):761-3.
52. Kattamis C, Lazaropoulou C, Delaporta P, Apostolakou F, Kattamis A, Papassotiriou I. Disturbances of biomarkers of iron and oxidant-antioxidant homeostasis in patients with beta-thalassemia intermedia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011;8(2):256-62.
53. Fibach E, Rachmilewitz EA. The role of antioxidants and iron chelators in the treatment of oxidative stress in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1202:10-6.
54. Selek S, Aslan M, Horoz M, Gur M, Erel O. Oxidative status and serum PON1 activity in beta-thalassemia minor. *Clin Biochem.* 2007;40(5-6):287-91.
55. Buhl L, Muirhead DE, Prentis PF. Renal hemosiderosis due to thalassemia: a light and electron microscopy study with electron probe X-ray microanalysis. *Ultrastruct Pathol* 1993;17:169-83.
56. Landing BH, Gonick HC, Nadorra RL, Hyman CB. Renal lesions and clinical findings in thalassemia major and other chronic anemias with hemosiderosis. *Pediatr Pathol* 1989;9:479-500.

57. Sadeghi-Bojd S, Hashemi M, Naderi M, Shikhani S. Kidney function tests in children with beta-thalassemia minor in Zahedan, southeast of Iran. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 2011;5(3):201-3.
58. Almadzadeh A, Jalali A, Assar S, Khalilian H, Zandian K. Renal tubuler dysfunction in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Saudi J Kid Dis Transplant* 2011;22(3):497-50.
59. Butthep P, Nuchprayoon I, Futrakul N. Endotelial injury and altered hemodynamics in thalassemia. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;32:287-93.
60. Mula-Abed WA, Al-Hashimi HS, Al-Muslahi MN. Indicators of renal glomerular and tubular functions in patients with beta-thalassaemia major. *SQU Med J* 2011;11:69-76.
61. Lapatsanis P, Sbyrakis S, Vertos C, Karaklis BA. Phosphaturia in thalassemia. *Pediatrics* 1976;58:855-92.
62. Quinn TC, Johnson VL, Kim HY, Trachtenberg F, Vogiatzi MG. Renal dysfunction in patients with thalassemia. *British Journal of Haematology* 2011;153:111-17.
63. Marsenic O, Couloures KG, Wiley JM. Proteinuria in children with sickle cell disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:715-20.
64. Economou M, Printza N, Teli A, Tzimouli V. Renal dysfunction in patients with beta-thalassemia major receiving iron chelation therapy either with deferoxamine and deferiprone or with deferasirox. *Acta Haematol* 2010;123(3):148-52.
65. Voscaridou E, Terpos E, Michail S, Hantzi E, Anagnostopoulos A, Margeli A, Simirloglou D et al. Early markers of renal dysfunction in patients with sickle cell/ β -thalassemia. *Kidney International* 2006;69:2037-42.

66. Koliakos G, Papachristou F, Koussi A, Perifanis V, Tsatra I. Urine biochemical markers of early renal dysfunction are associated with iron overload in beta-thalassaemia. *Clin Lab Haematol* 2003;25(2):105-9.
67. Bazzi C, Petrini C, Rizza V. Urinary excretion of IgG and alpha (1)-microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38(2):240-8.
68. Wang WC. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. Greer JP, Foerster J, Lukens JN (eds), *Wintrobe's Clinical Hematology*, pp.1236-1312, Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia 2004.
69. Dover G, Platt O. Sickle cell disease. Nathan D, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds), *Hematology of Infancy and Childhood*, 6th ed, pp.790-841, WB Saunders Company, Philadelphia 2003.
70. Sumboonnanonda A, Malasit P, Tanphaichitr V, Ong-ajyooth S. Renal tubuler function in beta-thalassemia. *Pediatr Nephrol* 1998;12:280-83.

EKLER

ÇALIŞMAYA ALINAN GRUPLARIN TAOK SONUÇLARI

Hasta No	Grup	TAOK (mM trolox eşdeğeri)
1	Sağlıklı kontrol	0.18
2	Sağlıklı kontrol	0.28
3	Sağlıklı kontrol	0.24
4	Sağlıklı kontrol	0.30
5	Sağlıklı kontrol	0.28
6	Sağlıklı kontrol	0.30
7	Sağlıklı kontrol	0.24
8	Sağlıklı kontrol	0.31
9	Sağlıklı kontrol	0.27
10	Sağlıklı kontrol	0.19
11	Sağlıklı kontrol	0.31
12	Sağlıklı kontrol	0.22
13	Sağlıklı kontrol	0.22
14	Sağlıklı kontrol	0.24
15	Sağlıklı kontrol	0.30
16	Sağlıklı kontrol	0.20
17	Sağlıklı kontrol	0.26
18	Sağlıklı kontrol	0.20
19	Sağlıklı kontrol	0.23
20	Sağlıklı kontrol	0.15
21	Sağlıklı kontrol	0.22
22	Sağlıklı kontrol	0.19
23	Sağlıklı kontrol	0.18
24	Sağlıklı kontrol	0.24
25	Sağlıklı kontrol	0.30
26	Sağlıklı kontrol	0.26
27	Sağlıklı kontrol	0.31
28	Sağlıklı kontrol	0.22

29	Sağlıklı kontrol	0.20
30	Sağlıklı kontrol	0.32
31	Sağlıklı kontrol	0.31
32	Sağlıklı kontrol	0.26
33	Sağlıklı kontrol	0.25
34	Sağlıklı kontrol	0.24
35	Sağlıklı kontrol	0.28
36	Sağlıklı kontrol	0.13
37	Sağlıklı kontrol	0.23
38	Sağlıklı kontrol	0.29
39	Sağlıklı kontrol	0.26
40	Sağlıklı kontrol	0.16
41	Sağlıklı kontrol	0.27
42	Sağlıklı kontrol	0.21
43	Sağlıklı kontrol	0.24
44	Sağlıklı kontrol	0.26
45	Sağlıklı kontrol	0.01
46	Sağlıklı kontrol	0.09
47	Sağlıklı kontrol	0.25
48	Sağlıklı kontrol	0.22
49	Sağlıklı kontrol	0.31
50	Sağlıklı kontrol	0.11
51	Sağlıklı kontrol	0.30
1	Tİ	0.09
2	Tİ	0.06
3	Tİ	0.19
4	Tİ	0.01
5	Tİ	0.04
6	Tİ	0.03
7	Tİ	0.05
8	Tİ	0.01
9	Tİ	0.09
10	Tİ	0.001

11	Tİ	0.05
12	Tİ	0.01
13	Tİ	0.001
14	Tİ	0.02
15	Tİ	0.05
16	Tİ	0.02
17	Tİ	0.02
18	Tİ	0.001
1	Talasemi Minor	0.02
2	Talasemi Minor	0.01
3	Talasemi Minor	0.04
4	Talasemi Minor	0.01
5	Talasemi Minor	0.01
6	Talasemi Minor	0.15
7	Talasemi Minor	0.10
8	Talasemi Minor	0.01
9	Talasemi Minor	0.01
10	Talasemi Minor	0.09
11	Talasemi Minor	0.01
12	Talasemi Minor	0.12
13	Talasemi Minor	0.01
14	Talasemi Minor	0.02
15	Talasemi Minor	0.15
16	Talasemi Minor	0.31
17	Talasemi Minor	0.12
18	Talasemi Minor	0.06
19	Talasemi Minor	0.12
20	Talasemi Minor	0.01
21	Talasemi Minor	0.02
22	Talasemi Minor	0.09
23	Talasemi Minor	0.02
24	Talasemi Minor	0.01
25	Talasemi Minor	0.02

26	Talasemi Minor	0.16
27	Talasemi Minor	0.13
28	Talasemi Minor	0.01
29	Talasemi Minor	0.05
30	Talasemi Minor	0.01
31	Talasemi Minor	0.12
32	Talasemi Minor	0.001
33	Talasemi Minor	0.06
34	Talasemi Minor	0.01
35	Talasemi Minor	0.15
36	Talasemi Minor	0.01
37	Talasemi Minor	0.07
38	Talasemi Minor	0.15
39	Talasemi Minor	0.12
40	Talasemi Minor	0.06
41	Talasemi Minor	0.02
42	Talasemi Minor	0.02
43	Talasemi Minor	0.01
44	Talasemi Minor	0.10
45	Talasemi Minor	0.04
46	Talasemi Minor	0.08
47	Talasemi Minor	0.01
48	Talasemi Minor	0.01
49	Talasemi Minor	0.07
50	Talasemi Minor	0.01
51	Talasemi Minor	0.02
1	TM	0.02
2	TM	0.001
3	TM	0.06
4	TM	0.02
5	TM	0.03
6	TM	0.02
7	TM	0.02

8	TM	0.01
9	TM	0.01
10	TM	0.01
11	TM	0.03
12	TM	0.01
13	TM	0.01
14	TM	0.03
15	TM	0.03
16	TM	0.01
17	TM	0.15
18	TM	0.01
19	TM	0.02
20	TM	0.001
21	TM	0.02
22	TM	0.08
23	TM	0.09
24	TM	0.02
25	TM	0.001
26	TM	0.01
27	TM	0.11
28	TM	0.02
29	TM	0.01
30	TM	0.01
31	TM	0.03
32	TM	0.04
33	TM	0.01
34	TM	0.02
35	TM	0.02
36	TM	0.03
37	TM	0.01
38	TM	0.01
39	TM	0.09
40	TM	0.07

41	TM	0.03
42	TM	0.02
43	TM	0.02
44	TM	0.01
45	TM	0.02
46	TM	0.01
47	TM	0.03
48	TM	0.01
49	TM	0.001