



T.C. UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DEMİR EKSİKLİĞİ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN
ÇOCUKLARDA RENAL FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşegül SIRAKAYA

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. S. Ümit SARICI

ANKARA

2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, engin bilgisinden faydalandığım, hem insan hem de hekim olarak örnek aldığım, öğrencisi olmaktan onur duyduğum, tezimin her aşamasında bana yardımcı olan ve tecrübelerinden yararlanırken hoşgörü ve sabır gösteren değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. S. Ümit Sarıcı'ya en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim boyunca bilgisini, tecrübesini ve hoşgörüsünü her zaman hissettiren, benden desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Gülsan Yavuz ve Prof. Dr. Cüneyt Ensari'ye,

Asistanlığım süresince ve tezimin her aşamasında yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini bana aktaran çok değerli ablam Yrd. Doç. Dr. Demet Altun'a,

Birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum tüm Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi çalışanlarına ve değerli asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim eşsiz aileme, sevgisi ve desteği ile her koşulda yanımda olan değerli eşime, varlığı ile hayatıma anlam katan canım oğlumuzla sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi Olan Çocuklarda Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Amaç: Demir eksikliğinin (DE) ve demir eksikliği anemisinin (DEA) renal fonksiyonlar üzerinde etkisi olup olmadığını incelemek ve DE'den kaynaklı renal fonksiyonlardaki olumsuz etkilenmenin, daha önce çalışılmamış parametreler olan sistatin c ve NGAL ile araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 1 yaş ile 18 yaş arasında DE saptanan 32 (Grup I), DEA saptanan 16 (Grup II) ve sağlıklı kontrol grubunda 52 olgu üzerinde yapıldı. Çalışma grubunun tümünde tam kan parametreleri, ferritin, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, BUN, serum kreatinin, serum sistatin C, üriner NGAL ve idrar kreatinin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Bu çalışmada gruplar arasında BUN, GFH, serum kreatinin ve idrar kreatinin değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Grup I ve Grup II'de Grup III'e göre tam kan parametreleri, ferritin ve serum demir anlamlı olarak düşük; serum demir bağlama kapasitesi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Sistatin C Grup II'de, Grup I ve Grup III'e göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. NGAL Grup I'de ve Grup II'de Grup III'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Grup II'de NGAL için ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0.947, cut-off değeri 19.45 olarak kabul edildiğinde, sensitivite %100, spesifisite %99 olarak saptanmıştır.

Sonuç: DE derinleşip anemi oluşunca sistatin C'nin artıyor olması, sistatin C'nin diğer renal belirteçlerden daha hassas ve erken bir belirteç olabileceğini göstermiştir. Hasta gruplarında daha anemi oluşmadan kontrol grubuna göre NGAL'in artıyor olması; NGAL'in, sistatin C'den ve diğer renal belirteçlerden daha hassas ve erken bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. DEA'da cut-off değeri 19.45'in üzerindeki değerlerde NGAL çok spesifik ve sensitif bir testtir. Çalışmamız çocukluk çağında DE ve DEA'da renal hasarı sistatin C ve NGAL ile birlikte değerlendiren ilk çalışma olması açısından önemlidir. DE'nde renal fonksiyon bozukluğunun derecesini saptamak için daha derin anemisi olan hasta sayısından oluşan çalışmaya gereksinim olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, NGAL, renal, sistatin C

ABSTRACT

Evaluation of Renal Function of Children with Iron Deficiency or Iron Deficiency Anemia

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of iron deficiency on renal function with cystatin c and NGAL which are new parameters which have not been studied yet and which show renal damage.

Materials and Methods: Group I was consisted of 32 patients with ID, Group II was consisted of 16 patients with IDA and control group was consisted of 52 healthy children. Whole blood parameters, ferritin, serum iron, serum iron binding capacity, BUN, serum creatinine, glomerular filtration rate, serum cystatin C, urinary NGAL and urine creatinine levels were measured throughout the study group.

Results: In this study, there was no significant difference in the comparison of BUN, glomerular filtration rate, serum creatinine and urine creatinine values between the groups. In Group I and Group II, according to Group III, whole blood parameters, ferritin and serum iron were significantly lower; serum iron binding capacity was significantly higher. Cystatin C was significantly higher in Group II than Group I and Group III. NGAL Group I and Group II were statistically significantly higher than Group III. When the area under the curve in the ROC curve for NGAL in Group II was 0.947 and the cut-off value was 19.45, sensitivity was 100% and specificity was 99%.

Conclusion: Cystatin C has been shown to be a more sensitive and early marker than other renal markers, as the iron deficiency deepens and anemia increases and cystatin C increases. NGAL is increased according to the control group before anemia occurs in the patient groups; Suggests that NGAL may be a more sensitive and early marker of cystatin C and other renal markers. In cut-off values above 19.45 in IDA, NGAL is a very specific and sensitive test. Our study is important in that it is the first study to evaluate renal damage in children with ID and IDA together with cystatin C and NGAL. In order to determine the degree of renal dysfunction in iron deficiency, it is considered necessary to study the number of patients with deeper anemia.

Keywords: Iron deficiency, iron deficiency anemia, NGAL, renal, cystatin C

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Demir Metabolizması	4
2.1.1. Demir Dağılımı	6
2.1.2. Demir Emilimi	7
2.1.3. Demir Taşınımı	9
2.1.4. Demir Depolanması	12
2.1.5. Demir Atılımı ve Yeniden Kullanımı	14
2.1.6. Demir Metabolizmasının Düzenlenmesi	15
2.2. Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi	19
2.2.1. Etiyoloji	20
2.2.2. Klinik Bulgular	24
2.2.3. Demir Eksikliği Anemisinde Tanı ve Laboratuvar.....	29
2.2.4. Ayırıcı Tanı.....	33
2.2.5. Tedavi	36
2.3. Böbrek ve Fizyolojisi	40
2.3.1. Böbrek.....	40
2.3.2. Böbreğin İdrar Oluşturma Mekanizması	43
2.3.3. Renal Tübül Fonksiyonlar	45
2.3.4. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	50
2.3.5 Akut Böbrek Hasarı	55
2.3.6 Kronik Böbrek Hasarı.....	58
2.4. Biyokimyasal Belirteçler (Biyomarkerler).....	61

2.4.1. Kreatinin	61
2.4.2 Sistatin C.....	62
2.4.3 Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)	66
3. GEREÇ VE YÖNTEM	69
3.1. Çalışma Grupları	69
3.2. Kullanılan Ölçümler ve Yöntemleri	69
3.3 Etik Kurul İzni.....	71
3.4 İstatistiksel Analiz	71
4. BULGULAR.....	73
4.1. Grupların Demografik Verileri ve Kan Basınçları	73
4.2 Tam Kan Parametreleri, Demir, Serum Demir Bağlama Kapasitesi, Transferin Satuasyonu ve Ferritin Düzeyleri	74
4.3. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	76
4.4. Hemoglobin, Ferritin, Sistatin C ve NGAL Arasındaki Korelasyon Analizleri	80
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	88

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ADH	: Antidiüretik Hormon
ApoTf	: Apotransferrin
ATP	: Adenozin Trifosfat
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
CO₂	: Karbondioksit
DE	: Demir Eksikliği
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DMT	: Divalan Metal Taşıyıcısı
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DNP	: Diyabetik Nefropati
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
Fe	: Demir
FEK	: Fraksiyone K ⁺ Ekskresyonu
FENa	: Fraksiyone Na ⁺² Ekskresyonu
FEP	: Serbest Eritrosit Protoporfirini
FEÜA	: Fraksiyone Ürik Asit Ekskresyonu
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
IL-18	: Interlökin-18
IRE	: Demirle İlişkili Element
IREBP	: Demirle İlişkili Element Bağlayan Protein
IRP	: Demir Düzenleyici Protein
KBH	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KIM-1	: Kidney injury molecule-1
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu

MCV	: Ortalama Eritrosit Volümü
MPV	: Ortalama Trombosit Volümü
NADH	: Nikotin Adenin Dinükleotid Dehidrogenaz
NGAL	: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
NKF	: National Kidney Foundation
Plt	: Trombosit
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
SDBK	: Serum Demir Bağlama Kapasitesi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
sTfR	: Çözünebilir Transferin Reseptörü
SPSS	:Statistical Package for Social Sciences
Tf	: Transferrin
TfR	: Transferrin Reseptörü
TFR	: Tübüler Fosfor Reabsorbsiyonu
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TS	: Transferrin satürasyonu

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Demir Emilimini Etkileyen Faktörler	8
Tablo 2. DEA Nedenleri.....	21
Tablo 3. Yaş ve Cinsine Göre Demir İhtiyacı (WHO).....	23
Tablo 4. DEA’da Görülen Klinik Bulgu ve Semptomlar	24
Tablo 5. DEA’nın Evreleri ve Laboratuvar Değişiklikleri.....	33
Tablo 6. Hipokromi yapan hastalıklar (67)	34
Tablo 7. DEA Ayırıcı Tanısının Özeti (67).....	35
Tablo 8. Tahmini GFH (t-GFH) hesaplama formülleri.....	53
Tablo 9. Akut Böbrek Hasarı Tanısında Kullanılan Ölçekler	54
Tablo 10. Akut böbrek hasarı tipleri ve en sık görülen nedenleri	56
Tablo 11. Akut böbrek hasarının ayırımında kullanılan kan ve idrar göstergeleri....	58
Tablo 12. Kronik böbrek yetmezliğinin evreleri.....	60
Tablo 13. Sistatin süper ailesi.....	63
Tablo 14. Grupların demografik verileri	73
Tablo 15. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarının gruplar arasında karşılaştırılması	74
Tablo 16. Tam Kan Parametreleri, Serum Demiri, Serum Demir Bağlam Kapasitesi, Transferin saturasyonu, Ferritin düzeylerinin karşılaştırılması	75
Tablo 17. Böbrek Fonksiyonlarının Karşılaştırılması	76
Tablo 18. Grup I’de cut-off değerine bağlı sensitivite, spesifisite değerleri.....	78
Tablo 19. Grup II’de cut-off değerine bağlı sensitivite, spesifisite değerleri.....	79
Tablo 20. Hemogloblin, ferritin, sistatin C ve NGAL arasındaki korelasyon analizi	80

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Demir metabolizması (18)	5
Şekil 2. Demir emilimi.....	9
Şekil 3. Demir taşınımı	12
Şekil 4. Hücreye demir alımı ve transferrin döngüsü	18
Şekil 5. DEA’da periferik yayma	30
Şekil 6. Böbrek	40
Şekil 7. Nefron ve böbrekteki yerleşimi	41
Şekil 8. Tübüllerin farklı segmentlerinden su ve iyonların reabsorbsiyon ve sekresyonu	46
Şekil 9. NGAL kaliks yapısı ve nötrofil granüllerinin içerisinde NGAL birikimi	66
Şekil 10. Çalışma gruplarında sistatin C değerlerinin karşılaştırılması	77
Şekil 11. Çalışma gruplarında NGAL değerlerinin karşılaştırılması.....	77
Şekil 12. Grup I’de sistatin C ve NGAL için ROC eğrisi.....	78
Şekil 13. Grup II’de sistatin C ve NGAL için ROC eğrisi	79

1.GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi (DEA), Dünya Sağlık Örgütüne göre gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen beslenme ile ilişkili halk sağlığı sorunudur (1). Demir vücuttaki tüm hücreler için yaşamsal fonksiyonlar açısından son derece önemli olan ve birçok proteinin yapısında yer alan esansiyel bir elementtir. Demir eksikliği (DE) ülkemizde ve tüm dünyada en sık rastlanan nutrisyonel eksiklik olup en önemli klinik sonucu DEA'dır. DEA, kemik iliğinde eritropoezin sürdürülebilmesi için gerekli olan demirin yetersizliğinin sebep olduğu anemi olarak tanımlanmaktadır (2). Çocukluk çağında mental ve fiziksel gelişim üzerinde olumsuz etkisi olması nedeni ile anemi önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde 5 yaş altı çocukların %12'si gelişmekte olan ülkelerde aynı yaş grubu çocukların %51'i anemiktir (3). Anemi hematolojik ve diğer birçok sisteme etkisi olan bir hastalıktır. Hüresel fonksiyonlarda biyokimyasal değişiklikler, büyüme, psikomotor gelişme, davranış, zihinsel gelişme, immün sistem, fiziksel kapasite, gastrointestinal sistem ve termoregülasyon üzerine etkileri vardır (4). DE, Dünya Sağlık Örgütü'nün araştırmasına göre bebeklerin %20-25'ini, 4 yaşına kadar olan çocukların %43'ünü ve 5-12 yaş arasındaki çocukların %37'sini etkilemektedir. DE sırasıyla demir depolarının azalmasına, eksik demirli eritropoeze ve sonunda en ağır şekli olan DEA'ya neden olur. Tanı çoğu kez diğer bir nedenle doktora başvurulduğunda ya da tarama testleri ile konulmaktadır (5). Düşük doğum ağırlığı, süt çocukluğu dönemi gibi büyümenin hızlı olduğu dönem, kronik hipoksiye maruz kalma, doğumda düşük hemoglobin seviyesi, erkenden inek sütü ve katı gıdalarla beslenme, fazla çay tüketimi, düşük et ve vitamin C alımı, demir desteksiz altı aydan fazla anne sütü alımı ve düşük sosyoekonomik düzey DE açısından yüksek risk oluşturmaktadır (6). Gelişen teknoloji ve bilgi birikimine bağlı olarak premature ve düşük doğum ağırlıklı doğan bebeklerin sayısının artması, DE'nin daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına neden olmaktadır (7).

DE'nin hücre tamirini bozduğu, mitokondriyal oksidatif metabolizmasını ve elektron transport zincirini olumsuz etkileyerek kronik renal hipoksiye ve renal fonksiyon bozukluğuna yol açtığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak kortikal tübüler hücrelerdeki anemik hipoksinin ve DE'nin bu hücrelerin fonksiyonlarını

olumsuz olarak değiştirdiğini gösteren çalışmalar sınırlı sayıdadır (8). DEA'nın renal fonksiyonlar üzerine olan bu muhtemel etkileri yeterince araştırılmamıştır.

Sistatin C, hemen hemen tüm vücut sıvılarında fizyolojik pH'da pozitif yüklü, izoelektrik noktası (pI) 9,3 olan temel bir mikroproteindir. Küçük molekül ağırlığı, bazık pH'sı ve sabit oluşum hızı nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre edilir, sekrete edilmez ve tübüler epitel hücrelerinde reabsorbe edilip hızla böbreklerden metabolize olur. Küçük molekül yapısı nedeniyle diğer proteinlere göre glomerüllerden daha iyi süzülür. Proksimal tübülden tamamına yakını geri emilerek tübülüs hücrelerinde katabolize edilir. Kanda sistatin C artışı kreatinin artışından 1-2 gün önce gerçekleşir. Sistatin C, akut böbrek hasarını (ABH) erken tanımada çok önemlidir. Serum sistatin C seviyesinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile iyi korele olduğunu belirten bir çok çalışma yayınlanmıştır. Sistatin C'nin kan düzeyinin kararlı olması, glomerüllerden serbestçe filtre edilmesi, proksimal tübüllerden tamamına yakın miktarının reabsorbe edilip burada katabolize olması ve tübüllerden sekrete edilmemesi, yaş, cinsiyet, ırk ve vücut yapı özellikleri gibi faktörlerden etkilenmiyor olması, 1 yaşından sonra düzeyinin kararlı olması, idrar toplama gibi güçlüğünün olmaması ve serum düzeyinin ilaçlardan etkilenmiyor olması nedeniyle GFH tayininde iyi bir belirteç olduğu konusunda literatürde görüş birliğine varılmıştır (9,10).

“Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin” (NGAL), nötrofil granüllerinde bulunan 25 kDA büyüklüğünde bir glikoproteindir. NGAL, çeşitli patolojik durumlarda renal tübüler hücrelerden, hepatositlerden ve immün hücrelerden eksprese ve sekrete edilir. Bakteriostatik etkileri vardır . NGAL, Lipokalin 2 olarak da bilinmekte olup Lipokalin sperailesine dahildir (11). Yapılan çalışmalarda, böbrek tübüllerinde değişik tipte zararlı stimülasyonlara bağlı olarak saatler içinde NGAL messenger RNA'nın düzenlenmiş olduğu ve NGAL'in stres ile uyarılan renal belirteç panelinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir (12). Ayrıca yapılan alışmalar NGAL'in hem glomerüler, hem de tübüler disfonksiyon durumunda iyi bir tanısal belirteç olduğunu göstermektedir.

Sonuçta dünya çapında sağlık sorunu olan DE için tek tedavi seçeneği demir desteğidir. Oksijen ve demir yetersizliğine bağlı olarak hücrelerde moleküler ve biyokimyasal düzeylerde değişiklikler meydana gelmekte, bundan çeşitli organlar

farklı düzeylerde etkilenmektedir. Ancak demirin renal fonksiyonlar üzerine etkisi tam araştırılmamıştır. Bu nedenle bu çalışma DE ve DEA'sı olan hastalar ve sağlıklı çocuklar incelenerek hem DE'nin hem de DEA'nın renal fonksiyonlar üzerinde etkisi olup olmadığını incelemek amacı ile yapılmıştır. Ayrıca bu çalışmada daha önceki çalışmalardan farklı olarak DE'den kaynaklı renal fonksiyonlardaki olumsuz etkilenmenin, daha önce çalışılmamış yeni parametreler olan ve böbrek hasarını gösteren, sistatin c ve NGAL ile araştırılması amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Demir Metabolizması

Demir, doğada en yaygın bulunan elementlerden olup, tüm canlılar tarafından kullanılmaktadır. Demir, vücutta yeniden dolaşıma uğrar ve atılımı sınırlıdır.

İnsan vücudunda toplam 4-5 gr demir bulunur. Miadında doğan bebeklerde yaklaşık 75 mg/kg demir bulunur. Erişkinlerde bu miktar erkeklerde 50 mg/kg, kadınlarda 35 mg/kg civarındadır. En büyük pay dolaşımdaki hemoglobine (Hb) (%70) aittir ki 450 ml/1 ünite kan, yaklaşık 200 mg demir içerir. Geri kalan demirin çoğu (%25) depo proteinleri olan ferritin ve hemosiderinde bulunmaktadır. Vücut demirinin bu kısmının 1/3'ü karaciğer, 2/3'ü retiküloendotelial sistem (RES) makrofajlarındadır. Küçük bir kısım demir de (%4) miyoglobin ve (%1) hücre enzimlerinin yapısında yer almaktadır (13).

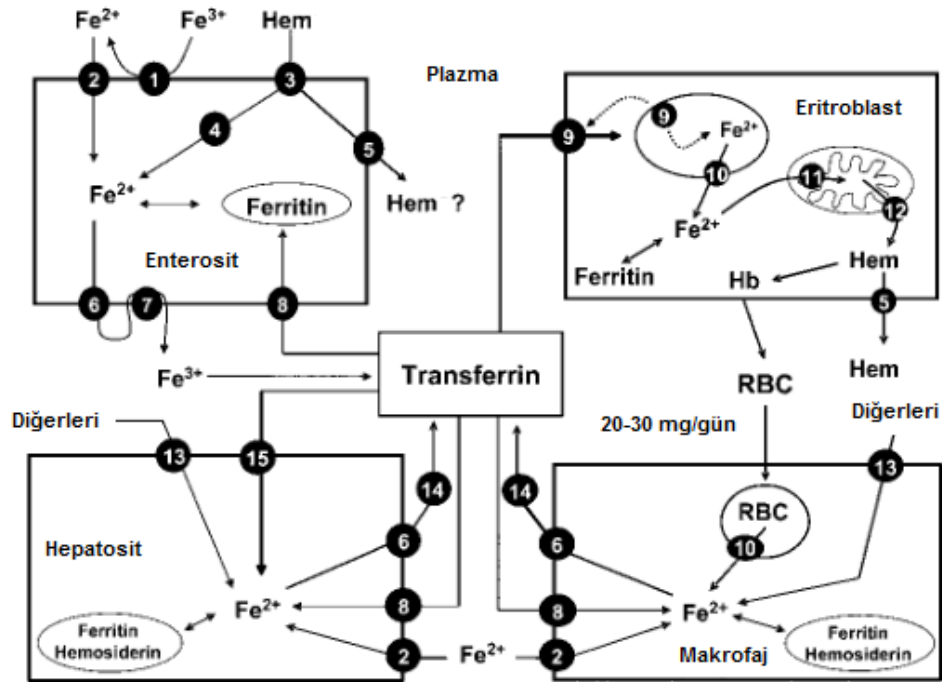
Organizmada demir dengesini sağlamak, emilimini, plazmada taşınmasını, depolanmasını zararsız halde ve gerektiğinde bulunacak şekilde tutmak için pek çok protein vardır. Bu proteinlere örnek olarak hem proteinleri, demir flavoproteinleri ve demir içeren çeşitli moleküler yapıdaki proteinler verilebilir. Hem proteinleri Hb, miyoglobin, sitokrom oksidaz, peroksidaz ve katalazdır. Flavoproteinler ise sitokrom C redüktaz, süksinat dehidrogenaz, Nikotin Adenin Dinükleotid dehidrogenaz (NADH), açıl koenzim A dehidrogenaz ve ksantin oksidazdır (14).

Demir doğada artı üç değerlikli ferrik oksit, ferrik hidroksit ve polimerik formdadır. İnsan ve diğer canlı türleri için esansiyel bir elementtir. İnsan vücudunda ferröz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) halde bulunur. Demir Hb sentezi (kan volümünün genişlemesi ve dokulara oksijen taşınması), miyoglobin sentezi (kas kütlesinin büyümesi), demir içeren enzimlerin senteziyle, ferritin ve hemosiderin şeklinde demir depolarının devamlılığı için gereklidir. Hb'deki demirin görevi dokulara oksijen taşımaktır (15).

Besin maddeleri ile alınan demir gastrointestinal sistemden emilir. Demirin başlıca emilim yeri duodenumdur, daha az miktarlarda mide ve jejunumdan da emilebilir. İnorganik demir tuzları % 5-16 oranında, organik demir ise % 30-70

oranında emilir. Artı iki değerlikli demir, artı üç değerlikli demire göre daha iyi emilmektedir. Demir emilimini bir çok faktör etkilemektedir. Oksalatlar, fitatlar, fosfatlar, alkol, antiasitler ve indirgeyici ajanlar demir emilimini azaltırken, askorbat (C vitamini), laktat, piruvat, süksinat, früktoz, sistein, sorbitol, kalsiyum ve asit pH artırmaktadır. Hızlanmış eritropoez de demir emilimini kuvvetli etkilemektedir. Ayrıca hayvansal besinlerdeki demir (hem demiri), bitkisel besinlerdekinden daha kolay emilir (16).

Fizyolojik pH ve oksijen basıncında (Fe^{2+}), (Fe^{+3})'e okside olur. Bu formda hızla çözünmeyen bir form olan $Fe(OH)_3$ polimerlerine dönüşür. Ancak uygun şekilde şelasyon olmazsa demirin elektron redoks reaksiyonlarındaki katalitik etkisinden dolayı hücrede peroksidatif hasar yapan serbest oksijen radikali oluşumuna yol açar. (Fe^{+3}) varlığında süperoksit anyonları Fenton reaksiyonu ile hidroksil radikalleri üretir. Bunlar da lipit peroksidasyonu ile doku inflamasyonu ve doku hasarı yapar. Bu nedenle organizma, yaşamı için gereken paradoksal olaylardan biri olan serbest demir düzeyini, hemoprotein ve diğer demir içeren proteinlerin sentezi için gerekli ancak hücre hasarı yapmayacak düzeyde tutmaya çalışır. DE gibi demir fazlalığı da hücre fonksiyonlarını bozabilmektedir. Bunun için emilim, taşınma ve depolanmada özelleşmiş moleküllerin kullanımı söz konusudur (17). (Şekil 1)



Şekil 1. Demir metabolizması (18)

İnsanlarda demir metabolizmasının temel basamakları: 1.Ferriredüktaz; 2.İki değerlikli metal taşıyıcı (DMT1); 3.Hem protein taşıyıcı 1 (HPC1) 4. Hemoksijenaz; 5. Hem eksporter; 6.Ferroportin (Ireg-1); 7. Hefaestin / seruloplazmin; 8. Transferrin reseptör-1 (TfR1); 9. Diferrik transfer yapan-TfR1 kompleksi; 10.Doğal makrofaj rezistans protein (Nramp -1); 11.Mitoferrin; 12. Mitokondrial hem eksporter (Abcb6); 13. Diğerleri: bakteri, laktoferrin, Hb-haptoglobin, hem-hemopeksin, ve benzeri; 14. Seruloplazmin; 15. Transferrin reseptörü -2 (TfR2).

2.1.1. Demir Dağılımı

Anatomik dağılımı, kimyasal özellikleri ve görevleri esas alınarak vücutta tanımlanan demir kompartmanları:

1) **Hb:** Vücuttaki demirin yaklaşık %70'ini içeren Hb'nin fonksiyonu, dokulara oksijen taşımaktır. Hb dört globin zincirinden oluşan bir tetramerdir ve her globin zinciri bir ferröz demir ve protoporfirin tip IX izomerinden oluşan hem grubuna bağlıdır. Moleküler ağırlığı 66000 daltondur ve eritrosit proteininin %95'ini Hb oluşturur. Miyogloblin ise kasta bulunan kırmızı renkli bir pigmenttir ve kas kontraksiyonu sırasında oksijenizasyonu sağlar. Molekül ağırlığı 17800 dalton olup, bir tek demir atomu içeren bir hem grubu ile bir globin zincirinden oluşur. Krebs siklusu enzim ve kofaktörlerinin yaklaşık yarısı demir içerir veya fonksiyonları için ortamda demir bulunması gereklidir (19). Hb oluşumunun temel kimyasal aşamaları aşağıda gösterilmiştir

- I. 2 süksinil-CoA + 2 glisin * \longrightarrow pirol halkası
 - II. 4 pirol halkası \longrightarrow protoporfirin IX
 - III. protoporfirin IX + Fe⁺⁺ ** \longrightarrow Hem
 - IV. Hem + polipeptid \longrightarrow hemoglobin zinciri (α veya β)
 - V. 2 α zinciri + 2 β zinciri \longrightarrow hemoglobin A
- * δ -ALA (delta-aminolevulinik asit) sentaz
** Ferroşelataz

2) Miyogloblin: Miyogloblin molekülü bir hem grubu ve bunu çevreleyen polipeptit zincirden oluşur. Tüm iskelet kaslarında ve kalp kasında bulunur ve oksijen azaldığında hücresel zedelenmeyi önlemek için oksijen deposu olarak görev yapar. Bu protein total vücut demirinin %4 kadarını oluşturur.

3) Labil demir havuzu: İntrasellüler proteine kısa süreli bağlanma ve ayrılma bu havuzu oluşturur ve 80-90 mg demirden meydana gelir.

4) Doku demiri: Parankimal demir normalde 6-8 mg'dır, sitokromlar ve bazı enzimleri içerir.

5) Transport demiri: En küçük kompartmandır (3 mg) fakat kinetik olarak çok aktiftir. En önemli taşıyıcı protein transferrindir. Anne sütü, nötrofiller ve hemen hemen tüm vücut salgılarında bulunan laktoferrin ise inflamasyon bölgelerinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Transferrinden daha yüksek demir afinitesi ile bölgedeki demiri bağlar. Böylece mikroorganizmaları çoğalmaları için gerekli demirden mahrum bırakarak büyümelerini durdurur. Bu nedenle laktoferrin bakteriyostatik etki gösterir.

6. Depo demiri: Depo kompartmanının büyüklüğü değişkendir. Normal erişkin erkekte 800–1000 mg, kadında birkaç yüz mg'dır.

2.1.2. Demir Emilimi

Normal batı diyeti toplamda 15-20 mg, hem formunda (%10) ve non-hem formunda (iyonik, %90) demir içerir, ve günlük olarak bunların 1-2 mg'ı en çok duodenumdan emilir. Dökülen intestinal mukoza hücreleri, menstruasyon ve diğer kan kayıplarına karşı demir absorpsiyonu dengelenmektedir. Artan demir ihtiyacına bağlı olarak (büyüme, hamilelik ve kan kaybı) günlük demir absorpsiyonu artabilir.

Diyetteki non-hem demir primer olarak okside (Fe^{+3}) formunda bulunmaktadır. Bu formu biyolojik olmadığı için, Fe^{+3} intestinal epitelden transport olmadan önce, koenzim olarak C vitamini kullanan ferritin redüktaz enzimi tarafından Fe^{+2} formuna indirgenmelidir. Taşıma işlemi çinko, bakır, kobalt gibi metal iyonlarını da taşıyan divalen metal transporter 1 (DMT1) enzimi tarafından gerçekleştirilmektedir. Tetrasiklin, proton pompa inhibitörü ve antiasit tedavisi, fitat (yüksek lifli diyet), kalsiyum, fenolik bileşiklerin (çay, kahve) birlikte kullanımı sonucu non hem

absorbsiyonu engellenebilir. Ek olarak H. pylori enfeksiyonu da emilimi engellemektedir (18). Demir emilimini etkileyen faktörler tablo 1'de özetlenmiştir. DMT1 non-hem demir alımını sağlayan en önemli proteindir. Organizma demirin dokulara dağılımını sağlamak ve membranlardan geçmesini sağlamak için çözünür durumda tutmaya çalışır.

Demir ayrıca müsin-integrin-mobilferrin yolu ile de emilir. Ortamda pH <3 olduğunda demir stabildir ve müsinine bağlanır. Müsin demiri solubilize edici şelatör gibi davranır ve demiri intestinal absorptif hücreler için emilime uygun hale getirir. Müsin içinde demirin emilimini sağlayan yapı ise apotransferrin (ApoTf)'dir. Karaciğer bir miktar ApoTf'i safra kanalı boyunca duodona sekrete eder. İnce barsakta bulunan ApoTf serbest demirle (Fe^{+3}) birleşince transferrine dönüşür ki bu formda hematopoetik doku ve diğer organlara taşınır. Bu kombinasyona transferrin (Tf) denir. Daha sonra intestinal epitel hücre membranındaki $\beta 3$ integrin reseptör proteinine bağlanır. Piknositoz yolu ile bu reseptör kompleksi intestinal epitele aktarır. Hücre membranından integrinle yakın ilişkili olan mobilferrin adlı protein ile demir sitozole geçer. Burada sistein, askorbik asit ve tiyol grubu içeren bazı indirgen maddelerin etkisiyle (Fe^{+3}), (Fe^{+2}) haline indirgenir. Daha sonra hücrenin diğer tarafından ferroportin denilen bir taşıyıcı protein ile bir beta globulin olan ApoTf'le birleşmek üzere hücre dışına çıkar. ApoTf'le birleşmeden önce ferooksidaz etkisi ile demir (Fe^{+3}) hale dönüşür (Şekil 2).

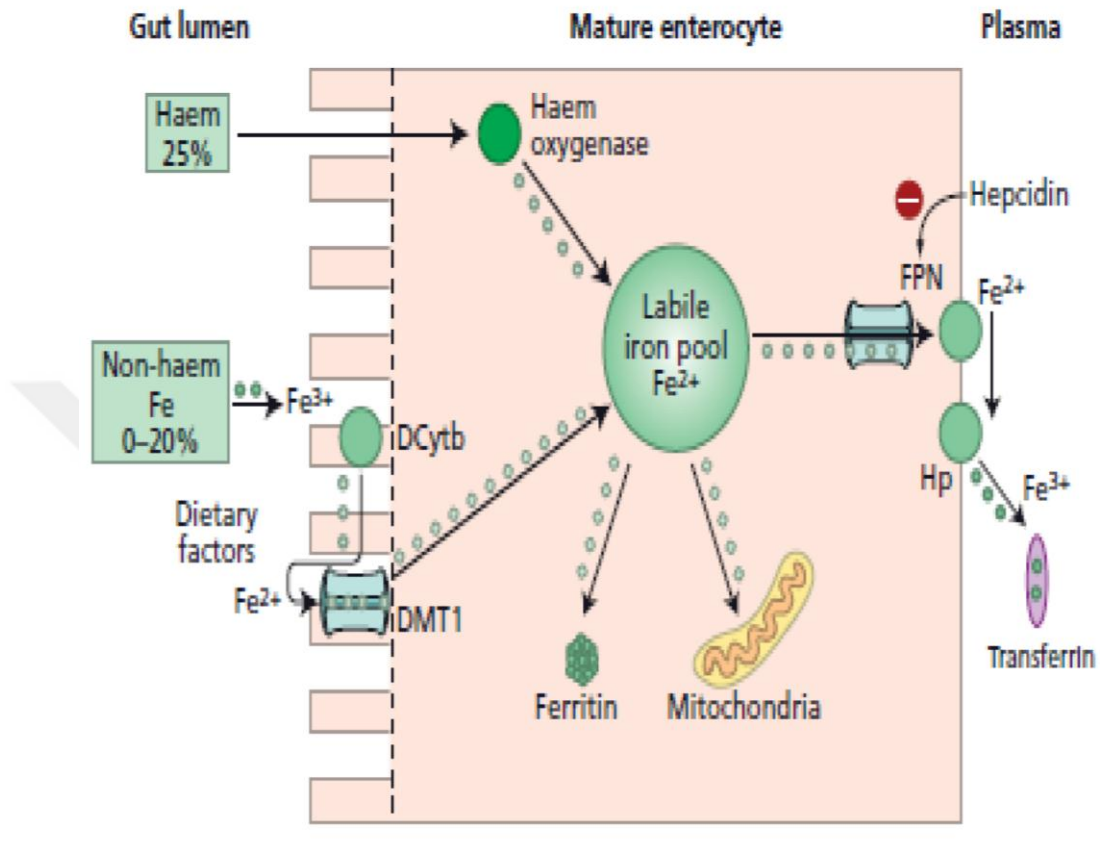
Ferroportin demiri hücre dışına taşıyan bir membran proteindir. Hücrelerdeki lokalizasyonu demiri hücre dışına çıkarma fonksiyonuna göre değişir. Özellikle karaciğerde Kupffer hücrelerinde ve duodum epitelinde bulunur (20).

Tablo 1. Demir Emilimini Etkileyen Faktörler

1- Diyetle ilgili faktörler:

- a- Emilimi arttıran faktörler;
 - Askorbik asit (C vitamini), sitrat, aminoasitler
 - Et. (Kümes hayvanları, balık ve diğer deniz ürünleri.)
 - Düşük pH
- b- Emilimi inhibe eden faktörler;
 - Fitatlar
 - Fosfat, kalsiyum
 - Polifenoller (çaydaki tanin)
 - Yumurta sarısı
 - Oksalat (ıspanakta)

- Kepek
- 2- Konak faktörleri;
 - a- Demir durumu
 - b- Sağlık durumu (enfeksiyonlar, malabsorbsiyon)



Şekil 2. Demir emilimi

2.1.3. Demir Taşınımı

Hücrelere demirin taşınmasına iki tane ferrik demir iyonu bağlayabilen ve β -globulin fraksiyonunda bir serum glikoproteini olan Tf aracılık eder (10, 19).

Tf'in demirle bağlanmamış formu olan ApoTf karaciğerde sentezlenir. Ayrıca ApoTf'nin merkezi sinir sistemi, lenf nodülleri, limfositler, makrofajlar ve fibroblastlarda da üretildiği belirtilmektedir. Plazmadaki Tf konsantrasyonu 2,5 g/L dir. Taşıyıcı protein olarak tanımlanan Tf'e bağlı demir miktarı yaklaşık 3 mg'dır. Molekül ağırlığı 79570 Dalton, 678 aminoasitli, uzun B globulin zinciri halinde bulunur ve demir atomlarını uç kısımlardaki sialik asit moleküllerine bağlayabilir. Tf

geni 3. kromozomun uzun kolunda lokalize olmuştur. Apotransferrin, 2 adet ferrik demiri bağlayabilme kapasitesindedir. Ferrik demir atomlarının moleküle bağlanması bikarbonat iyonu ile sıkı bir şekilde olur ve Tf'e bağlı demir seruloplazmin tarafından yeniden oksitlenerek ferrik hale geçmiştir. Tf'in en az 19 farklı genetik tipi belirlenmiş olup, bunların demir bağlama ve kinetik özellikleri arasında büyük farklar bulunamamıştır. Yarı ömrü 8-10 gündür (21).

Organizmanın demire gereksinimi varsa demir absorbe edildikten sonra enterositin bazolateral tarafına taşınır ve oradan insanda bilinen tek demir atıcısı olan ferroportin ile plazmadaki Tf'ne yüklenir ve Tf tarafından taşınır. Enterositin bazolateral tarafından ferroportin ile dışarı verilen ve hefastin ile okside edilerek (Fe^{+3}) hale getirildikten sonra, Tf demiri emilim alanı ile depolanma ve kullanım alanı arasında taşır. Ayrıca retiküloendotelyal sistem hücreleri tarafından katalize edilen Hb'den açığa çıkan demirin çoğuna da ulaşır.

Tf'ler demiri bağlama ve taşıma fonksiyonları ile vücuttan demir kaybını da önlerler ve demire ihtiyaç duyan bazı mikroorganizmaların invazyonuna engel olurlar. Normal şartlarda dolaşımdaki demirin hepsi Tf'ye bağlıdır. Bu bağlanmanın üç amacı vardır: fizyolojik şartlarda demirin çözünür olmasının sağlanması, demire bağlı serbest radikal toksisitesinin önlenmesi ve demirin hücreye geçişinin kolaylaştırılmasıdır. Tf'nin demir bağlama kapasitesi tamamen dolduğunda plazmada serbest demir oluşur. Bu demir özellikle karaciğer ve kalp hücrelerine kolaylıkla girebilir ve hücresel düzeyde hasar oluşturabilir.

Tf katabolizması karaciğer ve böbreklerde gerçekleşir. Karaciğerdeki katabolizması endositoz yoluyla hücre içine alınmayla ve lizozomal yıkılımla gerçekleşirken, böbreklerdeki katabolizması ise glomerüler filtrasyonu takiben reabsorbsiyon ve yıkılımla gerçekleşir (22).

Transferin reseptörü (TfR), Tf'yi bağlayan bir yüzey molekülüdür. Demire ihtiyaç gösteren hücreler yüzeylerinde TfR eksprese ederler.

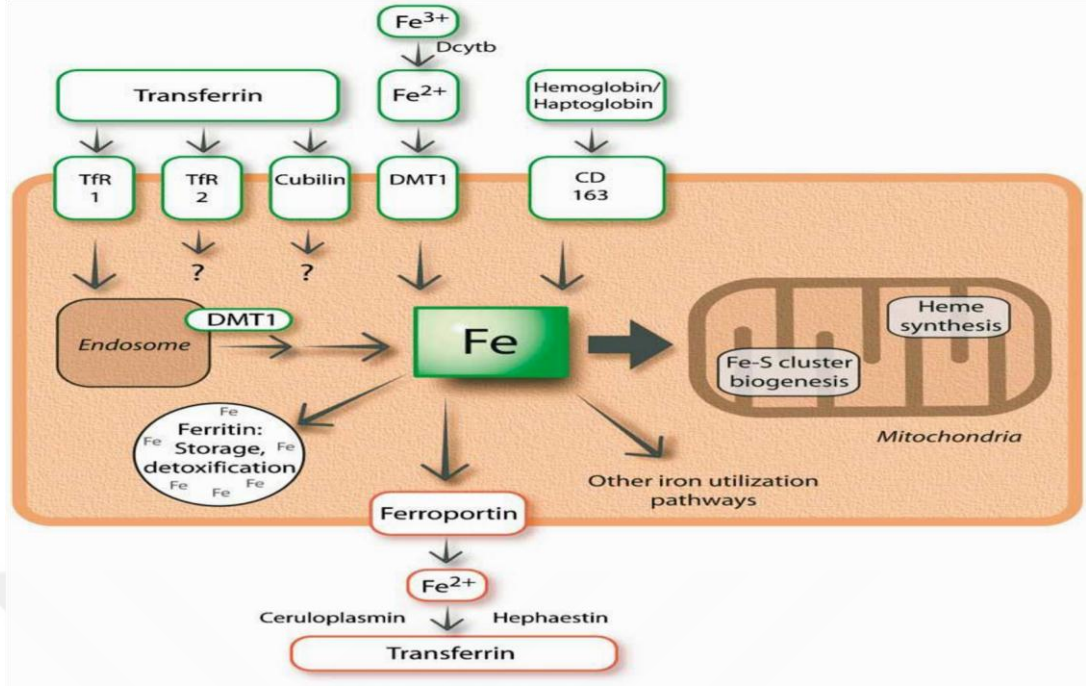
Fizyolojik pH'da TfR en fazla diferrik Tf'ye afinite gösterir. Bu afinite monoferrik Tf ve demir taşımayan Tf'ye karşı giderek azalır. Tf'nin yaklaşık %10'u diferrik demir formundadır. Transferin reseptör ekspresyonu hücrenin büyüme hızına ve demir ihtiyacına bağlıdır. En fazla eritroid öncül hücrelerinde, plasental trofoblast hücrelerinde ve proliferen olan hücrelerde bulunur. Transferin reseptörü, Tf'ye ısı ya da

enerji gerektirmeyen fizikokimyasal bir reaksiyonla bağlanır. Ancak bu kompleks ısı ve enerji bağımlı bir mekanizmayla endositik vezikül içine alınır. TfR-Tf kompleksini içeren vezikülün duvarı klattrin içeren proteinlerle kaplıdır. ATP bağımlı proton pompası ile endozom pH'sı düşer (pH=5). Bu düzeyde pH değeri demirin Tf'den ayrılması için yeterli değildir. Ancak hücre içi bazı faktörlerin bu düzeyde bir asidifikasyonla demirin Tf'den ayrılmasını sağladığına inanılmaktadır (23).

Endozomdan serbest kalan demir, düşük molekül ağırlıklı taşıyıcı bir molekül olan DMT1'e bağlanır. DMT1 demiri endozom membranından sitoplazmaya taşır. Halen vezikülden sitoplazmaya salınan demirin hücre içindeki taşınımı çok iyi bilinmemektedir. Sitoplazmadaki demir ferrik redüktaz ile (Fe⁺²)'ye indirgenir. Sitozole bir kez girince reaktif ya da labil demir havuzunun bir parçası olur. Apotransferrin ve TfR 1 demir bağlama ve hücre içine alma fonksiyonları için yeniden hücre yüzeyine dönerler. Eritroid hücrelerde demirin çoğu hem biyosentezi için mitokondriye geçer ve protoporfirine aktarılarak hem sentezlenir. Fazla demir ise hücre içinde ferritin formunda güvenli bir şekilde depolanır.

Apotransferrin endozom içinde hücre düzeyine dönene kadar reseptöre bağlı kalır. ApoTf-TfR kompleksi hücre membranına döndüğünde, nötral pH'da ApoTf reseptörden ayrılır, daha sonra interstisiyel sıvı ve plazmaya yeniden geçerek demire bağlanır. Bu şekilde olan tam bir döngü on dakikadan daha kısa bir sürede tamamlanır.

Tf'nin yaklaşık 1/3' ü demir ile doyurulmuştur ve proteinin geri kalan kısmı diğer metalleri bağlamak üzere özgürdür. Bakır, galyum, çinko, krom, manganez ve kobaltı daha az afinite ile bağlayabilir (24) .



Şekil 3. Demir taşınımı

2.1.4. Demir Depolanması

Vücutta başlıca demir depo edilen yerler karaciğer, dalak, bağırsak mukozası, kemik iliği, böbrek, kalp, iskelet kasları ve beyindir. Hücre sitoplazmasında demir asıl olarak apoferritinle birleşerek ferritin formuna dönüşür. Ferritin olarak depolanan bu demire ‘depo demiri’ denir. Bir başka açıdan ferritin, apoferritin adlı suda çözünebilen proteine %20–23 oranında (Fe^{+3}) depolanan kristalloid bir kavitedir. Kavite 6 adet kanal ile dış ortamla bağlantılıdır. Böylece hücre içinde bir tampon gibi davranabilir. Memelilerdeki ferritin, iç kavitesinde 4500 demir atomu barındırabilme özelliğindedir (22).

Apoferritin 460.000 kD ağırlığındadır. Başlıca heavy (H) ve light (L) olmak üzere iki zinciri vardır. Ferritinin bu monomerleri arasındaki farklılık hidrofilik kalıntı dağılımına göre olur. L zinciri demir bağlayan 15 hidrofilik kalıntı içerirken, H zinciri ise yedi kalıntı içerir. H zincirini eksprese eden gen 19 no’lu kromozom üzerindedir. H zinciri 182 aminoasitten oluşur ve molekül ağırlığı 21000 kD’dur, L zinciri ise 174 aminoasitten oluşur ve 19700 kD ağırlığındadır. H zinciri L zincirine göre her iki uçta

fazladan dört aminoasit içerir (14). İki ferritin zincirinin homolog olmasına rağmen, sadece H zinciri ferrokسيداز aktivitesine sahiptir, böylece Fe⁺², Fe⁺³'e dönüşür ve ferritine geçer. Farklı hücreler farklı organlarda H veya L izoferritinleri içerir. Karaciğer ve dalak ferritinin L zincirinden zengindir, kalpte ve eritrositlerde ise H zinciri fazladır. H zincirinin artması demir kullanımındaki artışı, L zincirinin artması ise depo demirinin artışı gösterir. Serumdaki ferritin tamamen L zincirinden oluşur.

Ferritinden demir serbestleşmesi tam olarak açıklanamamıştır. Ancak bazı çalışmalar ferritin proteininin yıkılımı ile hücreden demir serbestleştiğini desteklemektedir (25).

Aynı zamanda akut faz reaktanı olan ferritin inflamasyon, stres gibi durumlarda artar. Aşırı yüksek ferritin düzeyleri sırasıyla alkol alımına bağlı karaciğer hastalıkları, hematolojik hastalıklar, böbrek hastalıkları, malign durumlar ve hatta HIV enfeksiyonları ile birlikte (26).

Hücre içindeki ferritin, düz endoplazmik retikulumda intrasellüler demir azlığı veya çokluğu durumlarına göre sentez edilir. Plazma ferritini ise granüllü endoplazmik retikulumda yapılır ve golgi cisimciğinde glikolize edilir. Normalde plazmadaki ferritin düzeyi hücrel ferritin miktarı ile orantılıdır. Serum ferritini "L-subunit-rich" doku ferritini olarak ölçülmekte ve depo kompartmanını göstermektedir (27). Hepatositler ve muhtemelen diğer hücrelerin membranlarındaki ferritin reseptörleri ferritini bağlayarak plazma ve interstisyel sıvıdan hücre içine alırlar. Ferritinin yıkımı sonucu açığa çıkan demir, vücut tarafından yeniden kullanılır veya hemosiderine dönüşür.

Serum ferritini, hücre içi ferritinden farklı olarak kısmen glikolize edilmiştir, bu da granüllü endoplazmik retikulumda sentezlendiğini destekler. Plazma ferritini, kişide yüksek düzeyde demir yükü olsa bile düşük düzeyde demir içerir ve bazı çalışmalarda hücre içi ferritinden farklı bir gen bölgesinden sentezlendiğini destekler (22).

Depo havuzundaki demirin küçük bir bölümü oldukça çözünmez bir form olan hemosiderin olarak depolanır. Demir/protein oranı ferritinden çok yüksek olan bir proteindir. Özellikle apoferritin depolayacağından daha fazla demir olduğunda bu şekilde depolanma meydana gelir. Hemosiderin hücrede büyük kümeler halinde bulunur. Işık mikroskopunda granüller halinde görülür ve Prusya mavisi ile boyanır.

Ferritin ise ancak elektron mikroskobu ile görülebilir. Plazmadaki demir miktarı azaldığında demir ferritin formundan kolayca ayrılır. Vücudun ihtiyacı olan bölgeye Tf formunda taşınır. Hemosiderin içindeki demirin dönüşümü ise oldukça yavaştır. Depo demirin 2/3'ü ferritin olarak, 1/3'ü hemosiderin olarak depolanır. Hemosiderin karaciğer kupffer hücrelerinde, karaciğer ve kemik iliği makrofajlarında bulunur. Talasemi major gibi demirin aşırı depolanması durumlarında karaciğer ve diğer organ parankimlerine yerleşerek organ işlevlerini bozar (27).

Ferritin mRNA'sı içinde yer alan ve Demir Düzenleyici Element-Iron Regulatory Elements-(IRE) adı verilen bu kısım, ferritin molekülünün sentezinin düzenlenmesini kontrol eder. IRE'e bağlanarak ferritin translasyonunu inhibe eden Demir Düzenleyici Elementi Bağlayan Protein-Iron Regulatory Element Binding Protein-(IRE-BP) adı verilen proteinler tanımlanmıştır. Hücresel demir konsantrasyonu düşük olduğunda IRE-BP aktive olur ve ferritin sentezi azalır (28).

2.1.5. Demir Atılımı ve Yeniden Kullanımı

Demir atılımı ile ilgili fizyolojik bir kontrol mekanizması saptanamamış olması nedeniyle absorpsiyonun vücut demir havuzunu tek başına kontrol ettiği düşünülmektedir. Normalde 120 gün olan yaşam süresini tamamlamış eritrositlerin yıkılması ile hergün yaklaşık 20 mg kadar demir açığa çıkar ve 2,5 mg kadar da tekrar Hb yapısına girer. Hb yapısına giren bu demir eritrosit yıkımı, vücut depoları, demir içeren proteinlerin parçalanması yoluyla sağlanır. Makrofajlarda yıkılan eritrositlerden açığa çıkan demir Tf aracılığı ile yeniden dolaşıma döner. %80 kadarı eritrositlere eklenmek üzere kemik iliğine taşınır (27). Transferrin molekülü kemik iliğindeki eritroblastların hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerine güçlü bir şekilde bağlanır. Bu bağlantı boyunca demir endositoz yoluyla eritroblasta geçer ve Tf demiri hem sentezinin olduğu mitokondriye direkt verir.

Demirin atılımı esas olarak gastrointestinal ve genitoüriner sistemden hücrelerin dökülmesiyle olur. Deri dökülmesi, ter ve idrarla da az miktarda atılımı olur. Bu yollarla yaklaşık günlük 1-2 mg demir kaybı meydana gelmektedir.

2.1.6. Demir Metabolizmasının Düzenlenmesi

İntestinal Absorbsiyonun Düzenlenmesi

Günlük olarak 1-2 mg demir duodenumdan emilir. Artan demir ihtiyacına bağlı olarak (büyüme, hamilelik ve kan kaybı) günlük demir absorpsiyonu artabilir. Diyetteki non-hem demiri primer olarak okside (Fe^{+3}) formunda bulunmaktadır. Bu formu biyolojik olmadığı için, Fe^{+3} intestinal epitelden transport olmadan önce, koenzim olarak C vitamini kullanan ferritin redüktaz enzimi tarafından Fe^{+2} formuna indirgenmelidir. Bu işlem çinko, bakır, kobalt gibi metal iyonlarını da taşıyan DMT1 enzimi tarafından gerçekleştirilmektedir. Tetrasiklin, proton pompa inhibitörü ve antiasit tedavisi, fitat (yüksek lifli diyet), kalsiyum, fenolik bileşiklerin (çay, kahve) birlikte kullanımı sonucu non hem absorpsiyonu engellenebilir. Ek olarak H. pylori enfeksiyonu yaptığı gastrik atrofi sonucunda, derin DEA'ya neden olabilir (29). Apoferritindeki demir depolama alanları demirle tamamen dolduğunda intestinal demir absorpsiyonu büyük oranda azalır. Tersine demir depoları boşaldığında depolar dolana kadar absorpsiyon oranı beş kat ya da daha fazla artabilir. Bu nedenle demir regülasyonu büyük oranda demir absorpsiyonu ile gerçekleşir.

Demir absorpsiyonunun regülasyonunda 2 mekanizma öne çıkmaktadır; vücuttaki tüm apoferritinler demirle doymuş olduğunda, Tf'den dokulara demir serbestleşmesi güçleşir. Normalde Tf'nin 1/3'ü demirle satüredir ve daha fazla demiri bağlamaz. Sonuçta intestinal mukozal hücrelerde fazla bulunan demir, intestinal hücreden aktif demir absorpsiyonunu azaltır. Hücre yaşlandıkça intestinal hücre lümene atılır ve içerdiği demir de dışkıyla atılır. Diğer mekanizma ise vücuttaki demir depoları dolduğu zaman karaciğerin ApoTf formunu azaltmasıdır. Sonuçta demir transport eden protein miktarı plazmada azalır. Böylece daha az miktarda demir intestinal ApoTf mekanizması ile emilir. Ayrıca plazma Tf'si ile de daha az miktarda demir intestinal epitel hücresinden taşınır.

Hücreyel Düzeyde Demirin Düzenlenmesi

Hücre içi demir konsantrasyonu IRE-BP-1 ve IRE-BP-2 proteinleri tarafından düzenlenir. Sitoplazmik demir düzeyi düştüğü zaman IRE-BP'ler, IRE-BP'lerin mRNA'sında sentezlenen IRE'ye bağlanır. IRE'lerin pozisyonuna bağlı olarak (5ve 3 untranslated alan) IRE-BP bağlanması iki zıt etki gösterir; IRE-BP, 3IRE'ye

bağlanırsa mRNA stabilize olur ve protein sentezi artar, 5IRE bağlanırsa mRNA translasyonu tetiklenir ve protein sentezi azalır. IRE/IRE-BP bağımlı mRNA transferrin reseptörü, ferritin, bir DMT-1 isotopu ve ferroportin (FNP) içerir. Hücre dışı demir konsantrasyonu normal aralıkta olduğu sürece sitoplazmik demir konsantrasyonuna bağlı olarak hücre sel demir konsantrasyonu, hücre sel demir alımı, depolanması ve salınımını IRE-BP/IRE sistemi tarafından düzenlenir (28). Demirin plazmaya salınması ise yaşlı eritrositlerdeki Hb'nin makrofajlar tarafından geri dönüşümü, hepatositlerden demirin salınımı, duodenal eritrositler tarafından diyetten demirin absorpsiyonu, fetal gelişim sırasında plasenta yoluyla anneden bebeğe demir transportu sayesinde gerçekleşir. Hepsidin, FNP düzeyinin azalmasına ve demirin plazmaya akışının inhibe olmasına neden olur. Plazma hepsidin düzeyi ise demir düzeyi, anemi ve hipoksi ile düzenlenir. Böylece bir döngü tamamlanmış olur (30).

Hücre ihtiyacına göre hücre yüzeyindeki TfR sayısı değişir. Hb sentezi için hücreler çok miktarda demire ihtiyaç duyarlar. Özellikle eritroid diferansiyasyon sırasında hücre yüzeyindeki TfR sayısı artar.

Transferin reseptörü disülfid bağları ile bağlı iki subünitten oluşmuştur. İki ayrı genle kodlanan TfR1 ve TfR2 şeklinde, iki farklı TfR vardır. TfR1 enterosit kript bazolateral kısmında ve demiri Tf'den alan tüm hücrelerde milyonlarca da kemik iliği eritrosit öncülerinde bulunurken, TfR2 TfR1'in homologudur ve Tf'ye afinitesi TfR1'den daha fazladır, karaciğerde yüksek oranda ekspresse edilir, mRNA'sı IRE içermez. TfR1, yaşam için gerekli iken, TfR2 sadece hücre içindeki demir dağılımına yardım eder (31). TfR ekspresyonu üç basamakta düzenlenir. Birincisi, hücre gereksinimine göre hücre yüzeyindeki TfR sayısında değişiklik yapılmasıdır. Sadece hücre yüzeyindeki reseptörler demiri hücre içine alabilir. Örneğin proliferen olan kanser hücrelerinde her 10 TfR reseptöründen 3'ü hücre yüzeyinde bulunurken, hepatositlerde bu oran 0,5– 1/10'dur. İkincisi büyüyen hücrelerde transkripsiyonel düzeyde TfR ekspresyonunun artmasıdır. Hücre bölünmesin G2-S fazında reseptör sentezi artmaktadır. Bu durum, '*human transferin receptor 1 gene*' adlı gen bölgesinin 5'-*promoter* bölgesinin proksimal kısmının hücre bölünmesinin kontrolünde rol oynamasına bağlıdır (14, 32). En son mekanizmada ise posttranskripsiyonel düzenleme ile TfR sayısının düzenlenmesidir.

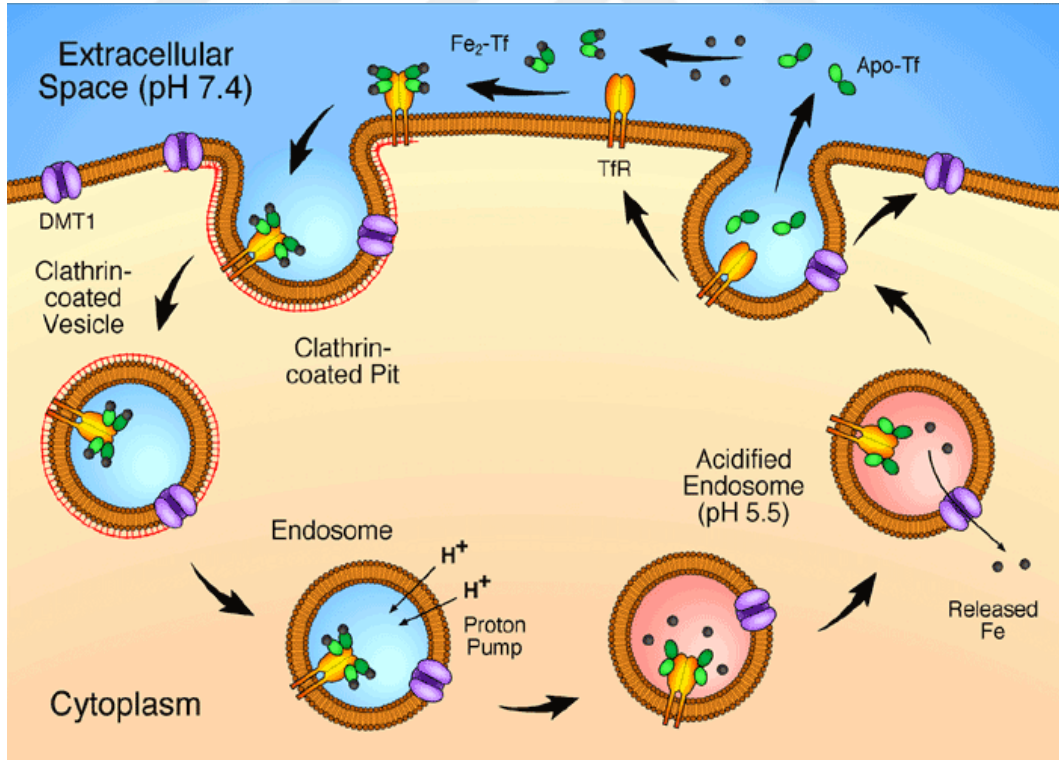
Transferin reseptörünün ve ferritinin sentezi hücrel demir içeriğine bağlıdır. Hücrel demir azaldığında, demir ile doymamış olan IREBP aktivitesi artar ve TfR mRNA'sındaki IRE bölgelerine bağlanır. Böylece TfR mRNA'sının sentezini artırır. Demir azlığında aktivite kazanan IREBP ferritin mRNA'sındaki IRE'lere bağlanıp translasyonunu önler ve ferritin sentezlenemez. Hücrel demir arttığında yani IREBP demir ile doyduğunda ise IREBP aktivitesindeki azalma ile TfR sentezi azalmakta, ferritin sentezi artmaktadır. Bu sistem intrasellüler demir düzeyi arttığında hücreyi serbest demir toksisitesinden korur. Ancak eritroid hücrelerdeki TfR ekspresyon kontrolü IREBP'ye bağlı bu kontrol sisteminden bağımsızdır. Bu kontrol sistemi eritroid olmayan hücrelerde etkilidir (14).

Hepsidin reseptörü olan FNP vertebralılarda bilinen tek hücrel demir dağıtıcısıdır. FNP'nin total kaybının yapılan çalışmalarda anneden embriyoya demir transferinin yapılamamasına bağlı olarak embriyonik olarak öldürücü olduğunu göstermiştir. Plasental trofoblastlara ek olarak duodenal enterositler, makrofajlar ve hepatositler gibi dokularda da FNP bulunmaktadır. Maternal-fetal yüzeyde FNPnin korunduğu selektif FNP eksikliğinde, yenidoğan fare diyetle demir emilimi yapamadığı için hızla DE gelişir. Bu çalışmaya göre FNP, dokulardan demir salımını sağlayan tek yapıdır. FNP, plazmaya demir salımında rol alan temel hücreler olan enterositler, makrofajlar, hepatositler, plasental trofoblastların yüzeyinde bulunur ve demirin bu hücrelerden atılımını sağlar. Hepsidin, FNP ile etkileşime geçerek hücrel demir salımını düzenlemektedir. Hepsidin direkt olarak FNP'ye bağlanarak, bu bağlanmanın etkisiyle FNP internalize olarak yıkılmakta ve FNP'nin hücre membranından kaybıyla hücrel demir atılımını durdurulmaktadır (30). Demir depoları yeterli veya yüksek olduğunda, karaciğer hepsidin üretimini artırır. Hepsidin, ince barsakta FNP'yi internalize ederek demiri enterositlerden plazmaya taşıyan tek yolu bloke eder. Demir depoları düşük olduğunda ise, hepsidin üretimi azalır, FNP molekülleri demiri enterosit sitoplazmasından plazma transferrinine aktarır. Benzer şekilde hepsidin FNP etkileşimi makrofajlardaki demir döngüsünün nasıl düzenlendiğine açıklık getirir. Hepsidin varlığında ferroportin internalize olur ve demir makrofajlar içerisinde hapis olur.

Hepsidin FNPye bağlanarak demirin lizozomlarda yıkılmasına neden olur. FNPnin doku dağılımı göz önüne alınırsa hepsidin-FNP etkileşimi demir

homeostazının efferent kolunu açıklar. Çünkü demirin duodenumdan emilimini kontrol etmesinin yanında, makrofajlardan ve hepatositlerden demir salımını da kontrol eder (33). Absorptif enterositlerin bazolateral membranında yer alan FNPyi hedef alan hepsidin demirin diyetten alınıp plasma transferrinine aktarılmasını engeller. Bir veya iki gün içinde kısa ömürlü enterositler ince barsağa dökülür ve demir vücuttan atılır. Demir depoları azaldığında hepsidin üretimi baskılanır ve FNP tarafından demir plasma transferrinine aktarılır. İnflamasyonda hepsidin düzeyinin yükselmesine bağlı olarak plazma demir düzeyinin düşük olmasına rağmen demir içeren makrofajların bulunması karakteristik olarak kabul edilmektedir. Ayrıca hem demir hem de inflamasyonun hepsidinden bağımsız olarak da FNP mRNA ekspresyonunu baskıladığı rapor edilmiştir.

Hepsidin hücre içi demirin artmasına neden olur. Bu da FNP'nin kendisiyle beraber IRE içeren DMT-1 ve transferrin reseptor geri alım mekanizmalarını etkiler. Ancak hepsidin-FNP ve IRE/IRP sistemleri arasındaki bağlantının ayrıntısı halen tam olarak anlaşılamamıştır (30).



Şekil 4. Hücreye demir alımı ve transferrin döngüsü

Mitokondride Demirin Düzenlenmesi

Demir sitozolde serbest halde kaldıktan sonra ya ferritin tarafından depolanır, ya da mitokondriye giderek kullanılır. Demir mitokondriye taşındıktan sonra çeşitli metabolik yollarda kullanılır (Hem sentezi, [4Fe-4S] biogenezi) veya mitokondri içinde yer alan “mitokondriyal ferritin” içinde depolanır. Özellikle eritroid hücrelerde hem üretimi nedeni ile mitokondri demir kullanımında önemli rol oynar. Hepatik mitokondrielerde %30-50 oranında hem demiri, %50-70 oranında non-hem demiri bulunur. Non-hem demirinin %40’ı demir sülfür içeren proteinler şeklinde, %60’ı labil demir şeklinde bulunur ve hem biyosentezinde kullanılır. Labil demirin mitokondrideki asıl formu tam olarak bilinmemekle birlikte bir depo proteini olarak mitokondriyal ferritin varlığı gösterilmiştir (34). Mitokondriyal ferritin H-ferritin şeklindedir ve fazla ekspresyonu mitokondriye demir girişini arttırırken sitozolik ferritini azaltır ve TfR1 geninin ekspresyonunu arttırır. Sideroblastik anemi gibi demir akümülyasyonu ile ilgili hastalıklarda mitokondriyal ferritin düzeyinde artma görülmesi, mitokondriyal ferritin demir toksisitesine karşı koruyucu olabileceğini düşündürmüştür (35). Depo tipi mitokondriyal demire karşın, çoğu labil demir molekülü hem sentezinde kullanılmaya hazırdır. Ancak yeni sentezlenen hem hemen mitokondri dışına, sitozol ve endoplazmik retikuluma çıkartılır.

2.2. Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi

Hb yapımında gerekli olan demirin eksikliğine bağlı, Hb değerlerinin fizyolojik sınırların altında olması durumuna DEA denir. Hb değeri normal fizyolojik sınırlar içinde fakat vücut demirinin yetersiz olduğu durumlarda DE’den söz edilir. DEA başta süt çocukları olmak üzere tüm yaş gruplarındaki çocuklarda ve genç kadınlarda aneminin en önemli sebebini oluşturarak toplumun önde gelen bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü’nün 1989 yılında yayınladığı bir rapora göre dünya üzerindeki tüm insanların % 30 kadarında DEA olduğu, küçük çocuklar ile gebe kadınlarda bu oranın sırasıyla %43 ve %51 gibi çok daha yüksek oranlara vardığı bildirilmiştir (36). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre okul çağındaki çocuklarda

%37, gebe olmayan kadınlarda %35 ve erişkin erkeklerde %18 oranında DE'ye rastlanmaktadır. Aynı rapora göre gelişmiş ülkelerde DE anemisi sıklığı %8 iken, bu oran gelişmemiş ülkelerde %36'ya varmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde son 10-15 yılda anne sütü alımının özendirilmesi, anne sütünün verilemediği durumlarda demirle desteklenmiş mamaların kullanımı ve ilk bir yılda inek sütü alımının kısıtlanması sonucunda DEA sıklığında belirgin azalma gözlenmiştir (30). Yip ve arkadaşları Amerika'da 9-23 aylık çocuklarda DEA sıklığının 1969 ile 1986 yılları arasında %7,5 iken, 1982 ile 1986 yılları arasında %2,8'e düştüğünü bildirmiştir (37).

DEA'nın sıklıkla görüldüğü yaş grubu 6 ay ile 2 yaş arasındadır. Yurdumuzda İzmir'de 1000 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada 6 ay-15 yaş arası çocuklarda DEA prevalansı %30.1 olarak bulunmuştur. DEA en sık 13-24 ay yaş grubunda ve % 44.4 olarak tespit edilmiş olup bu grubun içinde de %60 oranıyla 13 aylık çocuklarda pik yaptığı belirlenmiştir. DEA saptanan olguların %55.2'si orta ($8 \leq Hb < 10$ gr/dl), %15.6'sı ise ağır ($Hb < 8$ gr/dl) anemi olarak saptanmıştır (38).

Ülkemizde çocukluk yaşlarında DEA oranı dikkati çekecek kadar yüksektir. DEA erişkin erkeklerde ve postmenstruel dönemdeki kadınlarda çok daha az görülür. DEA'nın sıklığı diyet, sosyoekonomik düzey, gebelik yaşı, annenin hamilelikteki demir durumu ile yakından ilişkilidir.

2.2.1. Etiyoloji

Çocuklarda DE'ye yol açan en sık nedenler hızlı büyümeye bağlı demir gereksiniminin artması, yetersiz demir alımı, kan kayıplarıdır. DE olgularının büyük çoğunluğunda bu üç nedenin birlikte oluşu söz konusudur. Hızlı büyüme ile diyetdeki alım azlığı en sık görülen durumdur. Kan kaybı, çocukluk yaş grubunda erişkin yaş grubuna göre daha az demir eksikliğine neden olmaktadır. Çocukluk döneminde intestinal kan kaybı daha çok diffüz olarak görülmektedir.

Süt çocuklarında inek sütü verilmesi veya demir içermeyen mamalarla beslenmeyi takiben sıklıkla DE gelişmektedir. Süt çocukluğu çağındaki diyetdeki inek sütünün DE'ye yol açmasının nedeni yalnızca gastrointestinal kanamaya neden olması

değil, aynı zamanda demir içeriğinin de az olmasıdır. Ayrıca prematüre bebekler anneden fetusa demir geçişinin son aylarda olması nedeniyle yüksek oranda DE riski taşırlar. DEA etyolojisi Tablo 2’ de özetlenmiştir (66).

Tablo 2. DEA Nedenleri

Diyete bağlı yetersiz alım ;

Artmış demir ihtiyacı :

- Prematürelilik
- Düşük doğum ağırlıklı bebekler
- İkiz veya diğer çoğul gebelikler
- Adölesan dönem
- Gebelik
- Siyanotik konjenital kalp hastalıkları

III. Kan kaybı :

- Prenatal
- Perinatal kanamalar

1-Transplasental, retroplasental ve intraplasental kanamalar

2- Plasenta previa

3- Fetotefal kanama

4- Umbilical kord yırtığı

- Postnatal kanamalar

1-Gastrointestinal sistem

- İntestinal kanama

- İnek sütü hipersensitivitesi

-Anatomik barsak lezyonları (hiatus hernisi, ülser, ileit, Meckel divertikülü, barsak duplikasyonu, herediter telenjiektazi, polip, kolit, hemoroid) ve barsak hastalıkları (alerjik gastroenteropati, intestinal lenfanjiektaziye bağlı eksudatif enteropati)

- İlaç kullanımı (aspirin, steroidler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)

- İntestinal parazitler (çengelli kurtlar)

- Henoch-Schönlein Purpurası

2- Safra kesesi

- Hemokolesistit

- Kolelityazis

3- Akciğerler

- Pulmoner hemosiderozis

- Good-Pasture Sendromu

- IgA eksikliği ile birlikte defektif demir mobilizasyonu

4- Burun kanamaları

5- Menstruel kanamalar

6- Kalpte miksoma, valvüler protez ve yamalar

7- Böbrekler

- Hematüri

- Nefrotik sendrom (üriner transferrin kaybı) - Kronik intravasküler hemoliz

IV. Azalmış absorbsiyon :

-Malabsorbsiyon sendromları (Çölyak hastalığı, kronik diyareler, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları)

- Gastrektomi sonrası

Tam zamanlı bebeklerin doğumda karaciğer ve retiküloendotelial sistem hücrelerinde yer alan demir depoları ve yüksek Hb konsantrasyonları mevcuttur. Tam zamanlı bebeğin total vücut demiri 75 mg/kg kadardır (40). Gelişme sürecinde ilk aylarda bu yüksek Hb konsantrasyonu düşerken yıkılan Hb'den açığa çıkan demir fizyolojik ihtiyaçlar için kullanılır. Demirin yeniden dağılımı yoluyla dördüncü aya kadar total vücut demiri miktarı korunur. Bu aydan sonra depolar azalır ve diyetle demir alımı önem kazanır. DE'ye bağlı aneminin dördüncü aydan önce görülmesi alışılmış değildir. Dördüncü aydan sonra büyüme hızının artışıyla birlikte demir ihtiyacı artar. Bir yaşındaki süt çocuğu ihtiyacı olan demirin %70 kadarını yıkılan eritrosit ve Hb'den açığa çıkan demirden, %30 kadarını ise diyetten sağlar (41). Diyetle alınan demirin absorpsiyonu karaciğerden demir depolarının durumuna göre salınan hepsidin hormonu yardımıyla ince barsaklar tarafından gerçekleştirilir. IL - 6 enfeksiyon ve inflamasyon sırasında hepsidin salınımını indükler ve sinyal iletilere bağlanan hepsidin, Transkripsyon 3'ü (STAT3) aktive eder. Hepsidin aktivasyonu barsaklardan demir taşıyıcısı olarak görev yapan FNP'nin inaktivasyonu ile sonuçlanır. Hepsidin değerinin düşük olması FNP aracılığı ile kanda daha fazla demir bulunmasını sağlar. Hepsidin hem absorpsiyonu hem de depolardan salımı azaltır. Demir depolarının artması ve eritropoezin hızlanmasına bağlı olarak hepsidin salımı suprese olur (42). Anne sütü ve inek sütünün içerdikleri demirin biyoyararlılığı arasında önemli ölçüde fark vardır. Anne sütündeki demir % 50 oranında emilirken, inek sütünün içerdigi demir barsaktan % 10 oranında absorbe olur. Bir litrede oniki mg demir içeren mamalarda ise bu oran % 4 kadardır (43). Anne sütü demirinin biyoyararlanım oranının böylesine yüksek olmasının nedeni açıklanamamış olmakla birlikte, içerdigi yüksek oranda laktoferrinin demir emilimini arttırdığı bilinmektedir. İnek sütünün yüksek oranlarda kalsiyum, fosfor ve protein içeriğinin yanında sahip olduğu düşük askorbik asit konsantrasyonu inek sütü demirinin emiliminin azlığından sorumlu tutulmaktadır (44). Ayrıca gizli gastrointestinal kanamaya yol açabileceğinden hayatın ilk yılında inek sütünün diyetle yer almasından kaçınılmalıdır (40).

Diyare veya inek sütü ile beslenme gibi intestinal demir kaybının arttığı durumlar haricinde, süt çocuğunda demir kaybı ortalama 2 mg/kg/gün gibi düşük düzeydedir ve bu kaybın 2/3'ü intestinal mukoza, diğer 1/3'ü ise deri ve üriner

sistemden dökülen epitelyal hücreler yoluyla olur. Büyüme için gerekli demirin karşılanması ve kayıpların yerine konabilmesi için doğumda varolan yaklaşık 75 mg/kg düzeyindeki vücut demiri düzeyini koruyacak şekilde demir alımı sağlanmalıdır. Düşük doğum ağırlıklı süt çocuklarının demir ihtiyacı doğum sırasında demir depolarının az olması, tam zamanlı bebeklere göre vücut ağırlığına oranla büyüme hızlarının daha yüksek olması nedeniyle daha fazladır. Siimes ve arkadaşları Helsinki’de yaptıkları bir çalışmada en düşük doğum ağırlıklı bebeklerin demire en fazla ihtiyaç duyan grup olduğunu ve bu ihtiyacın demirle desteklenmiş mamalarla yerine konulamadığını göstermişlerdir (45). 1989 yılında WHO’nun yayınladığı rapora göre tüm yaş grupları için gerekli demir ihtiyacı Tablo 2.3.da belirtildiği şekilde belirlenmiştir.

Amerikan Pediatri Akademisi’nin Beslenme Komitesi 1976 yılında yayınladığı bir raporda zamanında doğmuş bebeklere dördüncü aydan geç olmamak üzere 1 mg/kg (maksimum 15 mg/gün), düşük doğum ağırlıklı bebeklere ise ikinci aydan geç olmamak üzere 2 mg/kg (maksimum 15 mg/gün) demir verilmeye başlanmasını ve üç yaşa kadar devamını önermiştir (44, 46).

Tablo 3. Yaş ve Cinsine Göre Demir İhtiyacı (WHO)

Yaş/Cinsiyet	Demir İhtiyacı	
	mg/kg/gün	mg/gün
4-12 ay	120	0.96
13-24 ay	56	0.61
2-5 yaÇ	44	0.70
6-11 yaÇ	40	1.17
12-16 yaÇ	34	1.82
Erişkin erkekler	18	1.14
Emziren anne	24	1.31
Doğurgan kadınlar	43	2.38
Postmenapozal kadınlar	18	0.96
Gebe kadınlar	-	2.5

2.2.2. Klinik Bulgular

DEA'da tüm anemilerde görülen anemiye sekonder solukluk, palpasyon, taşikardi, kardiyomegali, sistolik üfürüm, tinnitus, baş ağrısı, irritabilite, çabuk yorulma, halsizlik, huzursuzluk, iştahsızlık gibi genel klinik bulgular olabileceği gibi, hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında tesadüfen de tanı konulabilir. DEA klinik olarak birçok sistemle ilgili bulgu verebilir. Pika, kaşık tırnak ve mavi sklera gibi bulguların varlığı DEA destekler. Kronik DEA'da dokulardaki fonksiyonel demirin azlığına bağlı gastrointestinal sistem bulguları olarak angüler stomatit, dil papillalarında silinme, glossit, gastrik atrofi, özofageal striktür gibi bulgular daha çok erişkinlerde görülür. Hepatosplenomegali %10-15 olguda olabilir. DEA'da görülebilecek sistemik bulgular Tablo 4'de özetlenmiştir (47).

Tablo 4. DEA'da Görülen Klinik Bulgu ve Semptomlar

1. Gastrointestinal sistem
 - Anoreksi (büyüme geriliği)
 - PİKA
 - Atrofik glossit, angüler stomatit
 - Disfaji, özofajial darlıklar
 - Gastrik asiditede azalma
 - Eksudatif enteropati (Gastrointestinal protein, albumin, immunglobulin, bakır, kalsiyum ve elektrolit kaybı)
 - Malabsorbsiyon (Yalnız demir malabsorbsiyonu veya generalize malabsorbsiyon)
 - Beetüri (pancar gibi gıdaların alımı ile pembe-kahverengi idrar yapılması)
 - Sitokrom oksidaz ve süksinik dehidrogenaz aktivitesinde azlık
 - Disakkaridazlarda azalma ve anormal laktöz tolerans testi
 - İntestinal permeabilite indeksinde artış
2. Merkezi sinir sistemi bulguları
 - İrritabilite, yorgunluk
 - Mental ve motor gelişme testlerinde gerilik
 - İletim bozuklukları
 - Algılama fonksiyonlarında azalma
 - Katılma nöbetleri
 - Papilödem
3. Kardiyovasküler sistem
 - Kardiyak debide ve kalp hızında artış
 - Kardiyak hipertrofi
 - Plazma volümünde artış
 - Kalp yetmezliği
4. Kas-İskelet sistem
 - Miyoglobin ve Sitokrom C'de azalma

- Egzersiz intoleransı
- Fiziksel performansta azalma
- Radyolojik olarak diploe mesafelerinde genişleme

5. İmmunolojik sistem

- İnfeksiyonlara artmış yatkınlık
- Lenfosit transformasyonunda azalma
- Lökosit öldürme fonksiyonlarında azalma
- Lökosit miyeloperoksidazında azalma
- Deride aşırı duyarlılık reaksiyonunda azalma

6. Hücresel değişiklikler

A- Eritrositler:

- İnfektif eritropoez
- Eritrosit yarı ömründe azalma
- Otohemolizde artış
- Eritrosit rijiditesinde artış
- Sülfhidril inhibitörlerine artmış hassasiyet
- HEM yapımında azalma
- Gama ve alfa globin sentezinde azalma
- Alfa globin monomerlerinin eritrosit membranında presipitasyonu
- Glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesinde azalma
- Glikoliz hızında artış
- NADH'da artış
- Methemoglobin redüktazda artış
- Eritrosit glutamik oksaloasetik transaminazında artış
- Serbest eritrosit protoporfirininde artış
- Kemik iliği hücrelerinde DNA ve RNA sentezinde azalma

B-Diğer dokular:

- Hem içeren enzimlerde azalma (Sitokrom-C, sitokrom oksidaz)
- Demir içeren enzimlerde azalma (süksinik dehidrogenaz, akonitaz)
- Monoamin oksidazda azalma (MAO)
- Üriner norepinefrin çıkarılmasında artma
- Tirozin hidroksilasyonunda azalma
- Hücresel büyüme, DNA, RNA ve hücre proteinlerinde değişiklikler
- Plazma çinko düzeyinde değişiklikler

Büyüme – Gelişme ve Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkisi:

Judisch ve arkadaşlarının 1966'da yaptıkları çalışmada DE olan çocuklardan elde edilen antropometrik ölçümlerin analizi, bu çocuklarda boya göre ağırlığın geri olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada büyüme hızı düşmüş olan anemik çocuklarda demir tedavisinin kilo alımında hızlanmaya yol açtığı bildirilmiştir (48). Büyümede demirin önemli etkisi olduğu görülmüştür. DE durumunda görülen yavaşlamış kilo alımı ve büyüme hızı, bu durumun nükleotid biosentezi ve mitotik aktivitede azalmaya, anoreksiye ve gastrointestinal fonksiyonlarda değişikliğe yol açması ile açıklanabilir (49).

İlk kez 1978’de Oski ve Hanig DEA olan çocukların Bayley skalasında elde ettikleri gelişimsel test skorlarının, anemik olmayanlara göre belirgin düşüklük gösterdiğini, bu değerlerin parenteral demir tedavisinden sonra düzeldiğini bildirmişlerdir (50). Yine Oski, 1983’te yaptığı çalışmada DE olup, anemisi olmayan 9-12 aylık süt çocuklarında da mental gelişimsel testlerde gerilik olduğunu ve demir tedavisi sonrası bulguların normale döndüğünü belirtmiştir (51). Lozoff 1987’de Costa Rica’da yaptığı çalışmada DE olmasına rağmen anemik olmayan çocuklarda normal sonuçlar elde ederken, Hb < 10 g/dl olan orta derecede DEA’sı olan çocuklarda mental ve motor test skorlarında düşüklük, Hb 10.1-10.5 g/dl olan hafif anemik vakalarda yalnız motor test skorlarında düşüklük saptamış, 2-3 aylık oral demir tedavisi sonrası anemi düzelse bile mental gelişim testlerinde anlamlı yükselme olmadığını bildirmiştir (52). Kronik DE durumunun öğrenme potansiyeli üzerine etkisini araştıran çalışmalarında Walter ve arkadaşları, 9-12 aylar arasında anemik olan çocukların, 12. ayda anemik olan, fakat daha önce normal Hb düzeyine sahip çocuklara göre öğrenme potansiyeli ile ilgili gelişimsel test skorlarında anlamlı düşüklük bulmuşlardır (53). Yine 1991 yılında Lozoff ve arkadaşları süt çocukluğu döneminde DEA olan 191 çocuğun 163 tanesini 5 yıl sonra mental-motor gelişim ve davranış açısından incelemişler ve süt çocukluğu döneminde orta-ağır DEA olan çocuklarda 5 yıl sonra da motor gelişim ve davranış açısından normale göre gerilik saptamışlardır (54). Bu sonuçlar merkezi sinir sistemi ve periferik nöromuskuler mekanizmaların motor ve kognitif fonksiyonların gelişmesinde aldığı rolü aydınlatmada önemli rol oynamışlardır (53, 55). DEA’sı olan süt çocuğu ve çocuklarda mental ve motor gelişme ile ilgili testlerde uzun süreli düşük skorlar gözlenmiştir. Kognitif fonksiyon testlerinden en fazla sözel öğrenme ve hafıza etkilenmekte, demir tedavisinden sonra test sonuçları yükselmektedir. Bulgular yaklaşık 12 aylık bebeklerde hafif anemi durumunda bile psikomotor gerilik olduğunu göstermiştir (56). Walter ve Oski aynı zamanda anemik çocuklarda çok ağlama, yorgunluk, dikkat toplama güçlüğü, test uyaranlara cevapta azalma gibi davranış değişiklikleri bildirmişlerdir (53,55). Bu tür davranış değişikliklerinin gelişimsel testlerin sonuçlarını da etkilediği düşünülmektedir. Aynı araştırmacılar bu değişikliklerin demir tedavisine başladıktan sonra erken dönemde kaybolduğunu bildirmişlerdir (57). Bu sonuçlar DE’nin algılama ile ilgili fonksiyonlar üzerine etkilerinin geri dönüşümsüz olduğunu bildiren diğer

araştırmacıların görüşleriyle çelişmektedir (57). Demir tedavisi ile anemi düzelse bile algılama ile ilgili fonksiyon değişikliklerinin geri dönmesinin mümkün olup olmadığı konusu bugün hala tartışmaya açıktır ve bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Yine de meydana gelebilecek komplikasyonların geri dönüşümlü olmaması olasılığı, DEA'nın önlenmesine verilmesi gereken öneme öncelik kazandırmaktadır.

Tiroid Metabolizmasına Etkisi

Bazı çalışmalarda DE'nin tiroid metabolizmasını etkilediği bildirilmiştir. Tiroid peroksidaz (TPO) tiroid hücrelerinin apikal membranında yerleşmiş olan demir bağımlı bir enzimdir. Tiroid peroksidaz tiroid hormon sentezinin ilk iki basamağı olan tiroglobulin iyodinasyonu ve iyodotirozinlerin birleşme reaksiyonunu katalize eder. Aktivitesi için ferriprotoporfirin IX'a bağlı bir hem proteine gereksinim duyar. DEA sırasında demir miktarındaki azalmaya hassas olan, hem içeren sitokrom oksidaz, myeloperoksidaz ve süksinat-ubikinon oksidoredüktaz gibi enzimlerin aktivitesi azalır. Aynı şekilde TPO aktivitesi de azalabilir ve bu da tiroidin iyot metabolizmasını etkiler. Ayrıca DE'nin tiroid hormon metabolizmasının santral sinir sistemi tarafından kontrolünü de etkilediği belirtilmiştir. DEA, plazma total tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) konsantrasyonlarını düşürür, T4'ün periferik T3'e dönüşümünü azaltır ve dolaşan TSH'yı arttırabilir (58).

Bağışıklık Sistemine ve Enfeksiyonlara Etkisi

Lenfosit DNA sentezinde ve doku büyümesinde görevli Ribonükleotid redüktaz aktivitesindeki azalma sonucu lenfatik dokunun gelişmesi direkt olarak etkilenir, lökosit transformasyonu bozulur, mitojenlere T-lenfositlerin blastogenez ve mitogenez cevabı bozulduğu için T-lenfosit sayısında azalma meydana gelir. Nötrofillerin demir içeren bir enzimi olan miyeloperoksidaz aktivitesinde azalma meydana gelir. Miyeloperoksidaz çoğu reaktif oksijen partikülünün (ROP) oluşumuna yol açarak hücre içi patojenlerin öldürülmesinden sorumludur (59).

Dünya üzerinde DEA'nın sık görüldüğu bölgelerde enfeksiyon hastalıklarına da sıklıkla rastlandığı gerçeğinden yola çıkarak çok sayıda hayvan ve insan çalışması ile DE'nin enfeksiyon ajanlarına duyarlılığı arttırıp arttırmadığı ve demir tedavisinin konak direncini arttırmadaki etkileri araştırılmıştır (60, 61). Tüm bunlara karşıt olarak, DE'nin potansiyel infeksiyöz ajan metabolizması için oluşturacağı uygun olmayan şartlar

nedeniyle konak için enfeksiyona karşı koruyucu rol oynayabileceği görüşü bu konudaki tartışmalara farklı bir boyut getirmiştir.

Mikroorganizmalar metabolik aktiviteleri için ihtiyaç duydukları demiri buldukları ortamdan absorbe edebilmek için siderofor denilen, demir bağlayan bir grup protein üretirler. Sideroforlar dış ortamdaki demiri bağlar ve mikroorganizmanın içine transportunu sağlarlar. Kullanılan konağa ait demirin, mikroorganizmanın virulansın da artışa yol açan toksin üretimi gibi son derece önemli metabolik aktivitelerde düzenleyici rol oynadığı düşünülmektedir (60). İnfekte olan konak, mikroorganizmanın konak demirini kullanmasını çeşitli mekanizmalar yoluyla engellemeye çalışır. Vücut sıcaklığında 37 °C'nin üzerine çıkması ile sideroforların demir bağlamasında azalma bunlardan biridir (61). İnfeksiyon varlığında barsak mukozasında demir emilimi de azalır ve retiküloendotelyal sistem ve karaciğerdeki depo demir havuzunda artış yoluyla demirin kullanılabilirliği azalır. İnfeksiyona cevap olarak konak tarafından meydana getirilen bu DE durumu "Nutrisyonel İmmunité" olarak adlandırılmıştır (62). Andelman ve Sered 1966'da demir katkılı mamalarla beslenen ve demir katkısı olmayan mamalarla beslenen tam zamanlı doğmuş çocuklarda demir durumu ve morbidite ilişkisini araştırmışlar, demir ilavesi olmayan süt mamalarıyla beslenen grupta DE'ne bağlı anemi insidansında yükseklik ve bu grupta hayatın ilk 18 ayında solunum yolu enfeksiyonu insidansında da fazlalık bulmuşlardır (63).

DE'nin enfeksiyonlara duyarlılıkta artışa yol açtığını destekleyen çok sayıda literatüre karşıt olarak, DE durumunun enfeksiyondan koruyucu bir ortam yarattığını ve demir tedavisinin bunu tersine çevirdiğini düşünen yazarlar vardır. Massawe ve arkadaşlarının bu görüşü savundukları, 1974'te yaptıkları çalışma, bu konuda yapılan dikkati çeken çalışmalardandır (64). Diğer beslenme eksikliklerinin enfeksiyonlara olan etkilerinin ve enfeksiyona predispozisyon yaratacak diğer hastalık ve patolojilerin göz ardı edilmiş olması, kontrol grubu olmaması gibi yönleriyle birçok yazar tarafından eleştirilmiştir. Yöntem açısından çalışmanın bu zayıf yönleri nedeniyle 'DE grubunda bulunan düşük enfeksiyon sıklığının, düşünüldüğü gibi DEA'da enfeksiyon duyarlılığının artmadığını gösterdiği' şeklinde varılan sonuç taraftar bulmamıştır.

Bugün için gözlemler hemokromatozis veya hemolitik anemiler gibi demir yükü fazlalığı durumunda enfeksiyonlara artmış duyarlılık olduğu yönündedir. Hemokromatozis olgularında yapılan bir çalışmada Yersinia enterocolitica enfeksiyonu sıklığında artış bildirilmiştir (65). Bugün orak hücre anemisi gibi hemolitik anemi ve demir yükü fazlalığının birlikte bulunduğu olgularda saptanan artmış Salmonella enfeksiyonu insidansı da demir içeren meteryali içine alan fagositik hücrelerde meydana gelen fonksiyon bozukluğu olarak açıklanmakta ve bu fenomen “retüküloendotelial blokaj” olarak adlandırılmaktadır.

Özetle DE ve enfeksiyon ilişkisinde aydınlatılması gereken birçok karanlık nokta ve cevaplanmayı bekleyen sorularla birlikte, DE ve aynı zamanda demir yükü fazlalığının konak için zararlı etkiler yaratabileceği, normal demir dengesi sağlanmasının ise enfeksiyonlara karşı korunmada belki de en etkili yol olacağı söylenebilir.

2.2.3. Demir Eksikliği Anemisinde Tanı ve Laboratuvar

DE'nin sebebinin alım azlığı mı, kan kaybı olduğunu ortaya çıkaracak dikkatli anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır.

Anemi insanlardaki Hb, hematokrit veya eritrosit değerinin, yaşa ve cinse göre normal ortalama değerlerin 2 standart sapma altında olması olarak tanımlanır (66).

Hemoglobin

Yaşa ve cinse göre normal ortalama değerlerin 2 standart sapma altında olması DEA lehinedir.

Eritrosit indeksleri

MCV (Mean Corpuscular Volume –Ortalama Eritrosit Hacmi): yaşa göre normal değerlerin altında olması,

MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin –Eritrositlerdeki Ortalama Hb): 27 pg'ın altında olması,

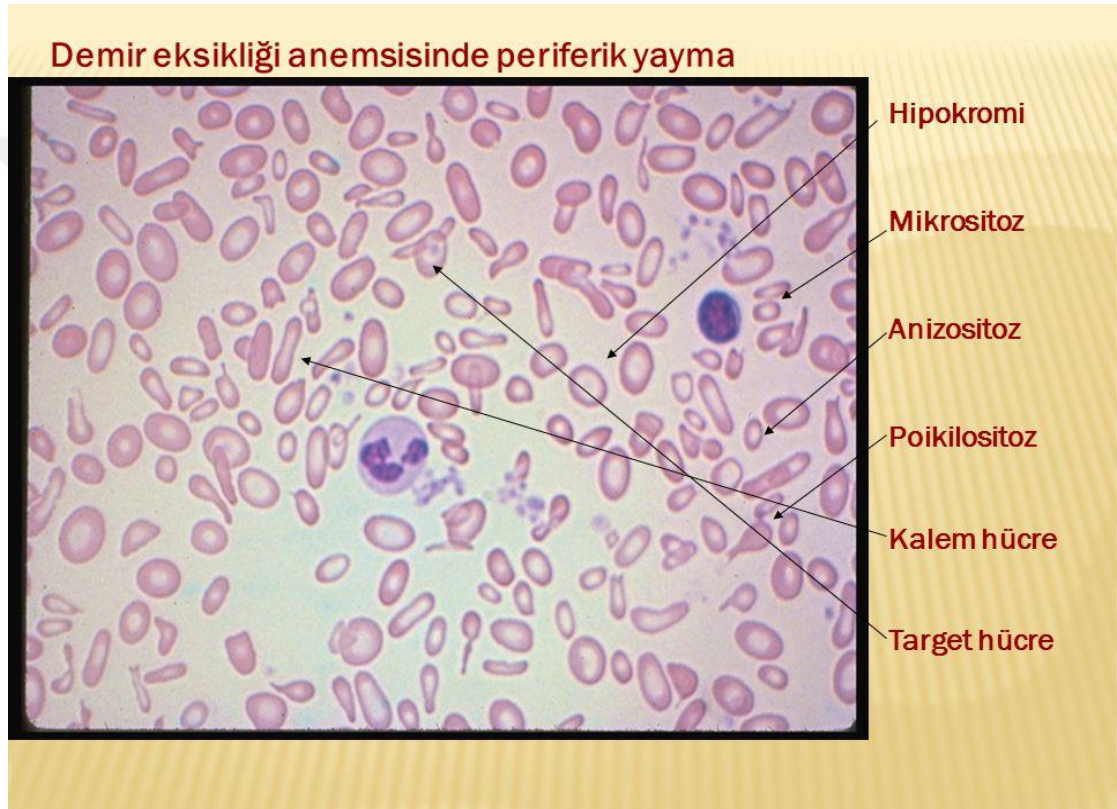
MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration -Eritrositlerdeki Ortalama Hb Konsantrasyonu %): %30'un altında olması,

RDW (Red Cell Distribution Width –Kırmızı Küre Dağılım Genişliği): 17'nin üzerinde olması DEA lehinedir.

Düşük MCV'nin eşlik ettiği artmış RDW, DE için iyi bir tarama testi olmaktadır (67).

Periferik yayma

Genelde Hb'nin 10 g/dl altında olduğunda bulgular belirgin olur. Hipokromi, mikrositoz, anizostoz, poikilositoz görülür. Nadir olarak target hücre ve kalem hücre görülür.



Şekil 5. DEA'da periferik yayma

Retikulosit sayısı

Genelde normal sınırlardadır. Tedaviye cevabı değerlendirmede yararlıdır.

Trombosit Sayısı (Plt)

Genelde trombositopeni görülür. İntestinal kanama olanlarda trombositoz sık görülür.

Serbest Eritrosit Protoporfirini (FEP)

DE'de 40 mg/dl 'nin üzerine çıkar. FEP anemi gelişmeden DE'yi göstermesi nedeniyle önem kazanmaktadır. Ayrıca mikrositer-hipokromik anemilerin ayırıcı

tanısında önemli parametredir. Demir tedavisi alan hastalarda diğer parametreler düzelirken tedavi tamamlana kadar FEP yüksek kalmaktadır.

Serum Ferritin

Vücut demir depolarını yansıtmaktadır. 10 ng/ml'nin altında olması DE'ni gösterir. İnfeksiyon ve inflamasyondan etkilendiğinden tetkik edildiğinde bu durumlar göz önüne alınmalıdır.

Serum Demiri (SD)

Genelde 50 µg/dl'nin altı DE'ni gösterir. DEA'da ise genelde 30µg/dl'nin altındadır. Serum demiri yaş, cins, laboratuvar metodu, alınan besinler, enfeksiyonlar sonucu etkilemekte ve diurnal varyasyon gösterdiğinden tek başına DEA değerlendirmesinde kullanılmaz.

Serum Demiri Bağlama Kapasitesi (SDBK)

Serum demiri gibi başka varyasyonlardan etkilenmez. 350 µg/dl üzeri DE'yi, 400 µg/dl'nin üzeri DEA'yı destekler. DE anemisinde artarken enfeksiyon, inflamasyon ve kronik hastalık anemisinde genelde düşüktür.

Transferrin satürasyonu (TS)

DE'de %30'un altına düşer. %16 nin altında mutlak DE'yi düşündürür ve %10'un altında olması DEA için tipiktir.

Kemik iliği incelemesi

DE anemisi tanısı için rutin uygulanmaz. Özellikle demir depolarını göstermek için prusya mavisi ile boyanan preparatlar incelenir. DE anemisinde boyanma çok az veya hiç görülmez.

Çözünebilir transferrin reseptör seviyesi (sTfR) ve sTfR indeksi (sTfR/log ferritin)

DE'de kemik iliğindeki demirden fakir normoblastlardan serbestleşmesi sonucu serum düzeyi artar. Serumdaki sTfR'nin major kaynağı kemik iliği eritropoetik hücreleri (%80) ve dolaşımdaki retikülositlerdir. Karaciğer ve plasenta gibi fazlaca sTfR içeren diğer dokuların, serum sTfR havuzuna katkısı azdır. Bu nedenle sTfR direkt olarak eritropoetik aktiviteyi ve fonksiyonel demir gereksinimini göstererek, organizmanın demir durumu hakkında objektif bir ölçüm sağlamaktadır. DE döneminde sTfR düzeyleri normalin 1.3 katına kadar artabilmekte iken, derin anemide

bu artış 1.3–5.8 kat olabilmektedir. DEA’da oral demir tedavisine yanıt olarak sTfR düzeylerindeki değişiklik ferritin düzeyinden daha erken ortaya çıkmaktadır (68).

Kronik ve inflamatuvar hastalıklarda yükselmekte fakat anlamlı olmamaktadır. DEA’nın eşlik ettiği kronik veya inflamatuvar hastalık anemilerinin ayırımında sorun oluşmaktadır. İnfeksiyon sırasında DE’nin teşhisi için standart bir öneri olmamakla birlikte sTfR ve sTfR indeksinin önemli olabileceği bildirilmiştir (69).

Tedaviye cevabın takibi ile DEA’nın desteklenmesi

Kısıtlı imkanların olduğu bölgelerde DEA’dan şüphelenilen hastalarda demir tedavisi başlanıp Hb, hematokrit ve retikulosit sayılarak tedaviye cevap beklenen değerlerde ise tanı doğrulanır. Tedaviye başladıktan sonra 5-10 gün içerisinde retikulosit piki olur ve takiben Hb 0,25-0,4 g/dl/gün veya hematokrit %1/gün artar (67). Yeterli cevap alınamayan vakalarda etraflı değerlendirme yapılmalıdır.

Demir Eksikliği Anemisinin Evreleri

DEA depo demirinin azalmasıyla başlayan, Hb sentezinin azalmasına dek çeşitli parametrelerin bozulmasına ve birçok sistemi ilgilendiren klinik bulguların ortaya çıkmasına yol açan bir takım aşamalardan geçer. Bunlardan fonksiyonel kompartmanda azalma olmaksızın yalnız depo demirinde azalmanın olduğu birinci evre, yani depo demirin deplesyonu aşaması yalnızca ferritin düşüklüğü ile karakterizedir. Serum ferritin düzeyinin düşüklüğü yanında, kemik iliği aspirasyon yaymalarında demir boyası (Prusya mavisi) ile depo demiri görülmez. İkinci evrede anemi olmaksızın DE söz konusudur. Plazma demiri düşük, demir bağlama kapasitesi artmış ve transferrin saturasyonu azalmıştır. Bu evrede DE’ne sekonder gelişen eritropoeze bağlı olarak Hb değeri normal veya alt sınırdadır. Üçüncü evrede ise hem oluşumu için gerekli olan demirdeki azalma nedeniyle serbest eritrosit protoorfirinde artma, anemi ve mikrositoz görülür. DEA’nın evresine göre saptanan değişiklikler Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. DEA'nın Evreleri ve Laboratuvar Değişiklikleri

	Evre I (Prelatent)	Evre II (Latent)	Evre III (Anemi)
Hb	N	N	D
MCV	N	N	D
RDW	Y	Y	Y
Retikülosit Hb	N	D	D
STfR	N	Y	Y
SD	N	D	D
SDBK	N	Y	Y
TS	N	< %16	< %16
Serum ferritin	D	<10 µg /L	<10 µg /L
Kemik iliği demiri	D	(-)	(-)

Not: N: normal, D: düşük, Y: yüksek

2.2.4. Ayırıcı Tanı

DEA'nın ayırıcı tanısında hipokromi yapan hastalıklar başta gelmektedir (Tablo 6). Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalıklardan biri talasemi taşıyıcılığıdır. Eritrosit sayısının yüksek, RDW'nin normal olması ve hemoglobin elektroforezinde HbA₂ yüksekliği ile DEA'ndan ayırt edilebilir. Yine ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekli diğer bir durum da kronik inflamatuvar hastalıklar ve enfeksiyondur. Bu durumda eritrositler genellikle normokromdur, mikrositik de olabilir. Serum demiri ile birlikte serum demir bağlama kapasitesi de azalmıştır. Serum ferritin düzeyi normal veya yüksektir. Meslek hastalığı olan kurşun intoksikasyonu da önemli yer tutar. Bu hastalıkların bir çoğunda FEP yükselmekle birlikte, FEP kurşun zehirlenmesinde DE'den daha çok yükselmektedir. Alfa ve beta talasemi minorda normal seviyededir. Kurşun zehirlenmesinde bu bulgular dışında tipik olarak serum kurşun seviyeleri yüksektir ve periferik yaymada bazofilik noktanma saptanır. Sideroblastik anemilerde serum demir değerleri ayırıcı tanıda değerlidir (tablo 7).

Tablo 6. Hipokromi yapan hastalıklar (67)

1. DE
2. Hemoglobinepatiler
 - Alfa ve beta talasemi
 - Hemoglobin koln
 - Hemoglobin lepore
 - Hemoglobin H
 - Hemoglobin E
3. Hem sentezinin kimyasal maddelerle bozulması
 - Kurşun
 - Pirazinamid
 - İzoniiazid
4. Sideroblastik anemiler
 - İdyopatik
 - X'e bağılı kalıtsal
 - Familyal hipokromik anemi
 - Pridoksine cevaplı anemi
 - Sekonder
 - İlaçlar
 - İzoniiazid
 - Kurşun
 - Sikloserin
 - Sistemik hastalıklar
 - Romatoid artrit
 - Periarteridis nodosa
 - Karsinom
 - Malign hematolojik hastalıklar
 - Lösemi
 - Myeloproliferatif hastalıklar
5. Kronik enfeksiyonlar ve diğer inflamatuvar durumlar
6. Malignensiler
7. Herediter orotik asitüri
8. Hipo veya atranferrinemia
 - Konjenital
 - Akkiz (hepatik hastalıklar, malign hastalıklar, protein malnutrisyonu, nefrotik sendrom)
9. Bakır eksikliği
10. Demir metabolizması bozukluğu- Demirin eritrositlere transportunda bozukluk

Tablo 7. DEA Ayırıcı Tanısının Özeti (67)

Hastalıklar	Etnik köken	Hb	MCV	Ailenin MCV değeri	RDW	FEP	Ferritin	Serum Demir	SDBK
DEA	Özellik yok	D	D	N	Y	Y	D	D	Y
B talasemi B talasemi taşıyıcısı (heterozigot)	Akdeniz	D	D	Birinde D	N	N	N veya Y	N	N
B talasemi (homozigot)		D	D	İkisinde D	N	Y	Y	Y	Y
α talasemi Sessiz taşıyıcı	Asyalılar, Zenciler	N	N	N	N	N	N	N	N
Talasemi taşıyıcısı		N/D	D	Birinde D	N	N	N/Y	N	N
Hemoglobin H hastalığı		D	D		Y	N	N/Y	N/Y	N
Kronik enfeksiyon anemisi	Özellik yok	D	N	N	N	Y	N/ Y	D	N/D
Sideroblastik anemi	Özellik yok	D	N	N	Y	N/ Y	N/ Y	N/Y	N/D

Not: N: Normal, D: Düşük, Y: Yüksek

2.2.5. Tedavi

DEA tedavisinde kullanılan demir preparatları oral veya parenteral yollarla verilebilmekle birlikte, etkinliği, güvenli ve ekonomik olması, ayrıca parenteral uygulamada görülen sistemik ve lokal reaksiyonlar nedeniyle özellikle çocuk yaş grubunda oral tedavi tercih edilmektedir. Kalp yetmezliği, serebral iskemi gibi durumlar haricinde kan transfüzyonu önerilmemektedir. Transfüzyon gerektiğinde eritrosit süspansiyonu halinde çok yavaş verilmelidir.

Oral Tedavi

DEA'nın ağız yoluyla tedavisinde ferröz ve ferrik olarak iki farklı demir bileşiği kullanılmaktadır. Demir preparatlarının tadı genellikle kötüdür. Ancak günde tek doz kullanım tedavide yeterli başarıyı sağlar (70). Sülfat, glukonat, fumarat ile bileşik yapmış ferröz demir preparatları ve hidrokshipolimaltoz kompleksi, amonyum sitrat, protein süksinilat gibi moleküllerle demir bileşiminden oluşan ferrik demir preparatları bulunmaktadır. Ferröz bileşikler demirin emilimi açısından çok küçük farklılıklar gösterirken, ferrik bileşiklerin emilimi daha azdır. Daha fazla ferröz bileşiklerle olmak üzere, %10-20 hastada demire bağlı sıklıkla gastrointestinal sisteme ait yan etkiler görülebilir. Bulgular preparatın yemekten sonra alınması, tek dozda kullanılması, doz azaltımı veya tablet, draje veya sıvı formüllerden bir diğerine geçme yoluyla azaltılabilir. Bu önlemlere rağmen şikayetler devam ederse üç değerli ferrik demir preparatları kullanılabilir. Ağız yoluyla tedavide demir preparatının 3-6 mg/kg elementer demiri sağlayacak şekilde, 2-4 doz halinde, öğün aralarında kullanılması alışlagelmiş olmakla birlikte, son yıllarda kahvaltıdan bir saat önce verilen 3 mg/kg dozundaki elementer demirle de aynı sonucun alınabileceği bildirilmiştir (44). Oral demir tedavisi sırasında dişlerde meydana gelebilen geçici boyanma demir alımından sonra ağzın su ile çalkalanması veya ilacın dil arkasına verilmesi yoluyla azaltılabilir. Ayrıca tedavi sırasında dışkıının siyah renk alabileceği konusunda da aile uyarılmalıdır. Gıdalarla alınan demirin büyük çoğunluğu non-hem demiri şeklindedir, emilimi diğer gıdalardan önemli ölçüde etkilenir. Askorbik asit, kırmızı et, balık, kümes hayvanları gibi gıdalar non-hem demirinin emilimini artırırken, kepek, polifenoller, oksalat, fitatlar, sebze lifleri, çaydaki tanin ve fosfatlar emilimi inhibe ederler. Süt, yoğurt gibi

besinlerin içerdiği kalsiyum demirle şelat yapacağından, kola türü içeceklerde karbonat içermeleri nedeniyle demir emilimini bozarlar. Yapılan çalışmalar en az 25 mg askorbik asit içeren diyetle demir emiliminin önemli miktarda arttığını göstermiştir (71). Ağızdan demir tedavisine cevapsızlık söz konusu ise;

- 1- Ailelerin preparatı düzenli verip vermedikleri kontrol edilmeli,
- 2- Dozun yeterliliği kontrol edilmeli,
- 3- Preparatın efektif olup olmadığı kontrol edilmeli,
- 4- Persistan veya bilinmeyen bir yerden kanama varlığı kontrol edilmeli,
- 5- Yanlış tanı olasılığı gözden geçirilmeli,
- 6- Absorbsiyonu etkileyebilecek faktörler kontrol edilmelidir.

7- Tüm bunlara rağmen demir tedavisine yanıtızsızlık varsa otozomal resesif geçişli bir hastalık olan demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi (İron refractory iron deficiency anemia [IRIDA]) de olabileceği akılda tutulmalıdır.

Parenteral Tedavi

Parenteral demir tedavisi şu durumlara endikedir:

- 1- Oral demir tedavisinde modifikasyonlara rağmen intolerans,
- 2- Oral demir tedavisine cevapsızlık,
- 3- Total parenteral beslenme,
- 4- Şiddetli ince barsak hastalığı (malabsorbsiyon, eksudatif enteropati, demir alımının hastalığı şiddetlendirebileceği kronik iltihabi barsak hastalıkları gibi durumlar)
- 5- Kronik kontrol edilemeyen kanama nedeniyle demir gereksiniminin aşırı arttığı durumlar (herediter telanjiektazi, menoraji, prostetik kalp kapakçıklarına bağlı kronik hemoglobinüri)

Demir dekstran sıklıkla kullanılan ve önerilen demir preparatıdır. Mililitresinde 50 mg elementer demir içerir. İntramüsküler veya intravenöz olarak uygulanabilir. Bir defada uygulanacak miktar 100mg'ı aşmamalıdır. Verilecek tedavi dozu hesaplanırken; Hb'de 1gr artış için gerekli parenteral demir miktarı olan 2.5mg/kg'a 10mg/kg kadar depo demiri için eklenerek toplam miktar bulunur. Aşağıdaki formül kullanılarak verilecek parenteral demir miktarı hesaplanabilir.

$$\frac{(\text{istenen Hb}) - (\text{Hasta Hb})}{100} \times \text{kan volümü (80 ml/kg)} \times 3,4 \times 1,5$$

Parenteral demir uygulamasına cevap oral demir uygulamasına olandan hızlı değildir. Hastaların %0,5-1'inde anafilaktik reaksiyon ve intramuskuler uygulamada kas nekrozu, deride renk değişikliği, flebit ve persistan ağrı gibi reaksiyonlar olabilir. Anafilaktik reaksiyon olasılığına karşı parenteral uygulama öncesinde 0,5 ml kadar test dozunun uygulanması önerilmektedir. Test dozu sonrasında reaksiyon yoksa tedavi dozu 5-10 dakikadan az olmayan bir sürede verilmeli, parenteral demir tedavisi sonrası ateş, ürtiker, başağrısı, lenfadenopati ve artralji sık görülen yan etkilerdir (72).

Tedaviye Yanıt

Ağır DE olan çocuklarda oral demir tedavisine cevap olarak 3-5. günlerde retikülositoz başlar. Maksimal artış 7-8. günlerde olur ve daha sonra retikülosit değeri azalarak normale döner. Hb'deki artış birinci haftadan sonra başlar ve Hb düzeyinde günde 0.25-0.5 g/dl hematokritte ise günde %1'lik artış yeterli cevaptır. Tedavi süresi yaklaşık 3-4 ay olup; 5 ayı geçmemelidir. Eğer altta yatan DE anemisi düzeltilmişse bu süre demir depolarının dolması için yeterlidir, mikrositozdaki düzelmede 3-4. aylarda olur. Klinik olarak gözlenen epitelyal bulgular hızla düzelmesine rağmen glossit ve kaşık tırnak gibi bulguların düzelmesi birkaç ayı almaktadır (73).

Demir Eksikliği Anemisinin Önlenmesi

DE'nin birçok sistemi ilgilendiren sonuçlarının yanı sıra mental ve motor fonksiyonlar üzerine olan etkileri ile ilgili olarak son yıllarda yapılan çalışmalarda, DE anemisinin önlenmesinin tedavisinden daha fazla önem taşıdığı sonucunu ortaya çıkarmıştır (74). Bu nedenle DE'nin önlenmesi için önerileri şöyle özetlenebilir (75) :

1- Mümkünse anne sütü ile beslenmenin 6 ay sürdürülmesi, yalnız anne sütü alan bebeklerde diyetle 4. veya 6. aydan sonra 1 mg/kg/gün demirin eklenmesi,

2- Anne sütü alamayan ilk yaştaki süt çocuklarının litresinde 6-12 mg demir içeren bir mama ile beslenmesi,

3- Diyetle solid gıdalar eklendiğinde ilk olarak demirden zengin hububatlı gıda veya hububatlı hazır mamaların kullanılması, sonrasında yumurta, karaciğer, et gibi demirden zengin yiyecekler kullanılmalıdır. Çocuğun diyetinde demir emilimini kolaylaştıran limon, portakal, domates gibi C vitamininden zengin besinler de bulunmalı, demir emilimini azaltan çay, fosfatlar, fitatlar ise verilmemelidir.

4- Gizli gastrointestinal kanama yaptığından yaşamın ilk bir yılında inek sütünden kaçınılması ve ilk yaştan sonra günlük süt alımı 500 ml'yi geçmemelidir. Bu

tavsiyenin 2 yönlü etkisi vardır; demirden zengin besinlerin alım miktarı artar ve inek sütü proteinine karşı intoleranstan kaynaklanan kan kaybı önlenir. İnek sütündeki fosfatlar demir emilimini engellemekte ve 500 ml'den fazla tüketilirse laktoalbumine bağlı allerjik reaksiyon gelişme olasılığı artmakta ve gizli kan kayıpları ortaya çıkmaktadır.

5- Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların 1-12. aylar arasında ek demire ihtiyacı olduğundan,

1500-2000 gram arasındakilere 2 mg/kg/gün

1000-1500 gram arasındakilere 3 mg/kg/gün

<1000 gram olanlara 4 mg/kg/gün ek demir verilmesi gerekmektedir.

Ayrıca pretermelerde vitamin E desteği olmadan demir verilmesi hemolitik anemiye neden olabilir.

6- Adolesanlar da yüksek büyüme hızı, diyetdeki düzensizlikler ve menstrüasyon nedeni ile DE'ne eğilimlidir. Bu açıdan kontrol edilmeleri erken tanı için yararlı olacaktır.

Ülkemizde DENin önlenmesi için, Sağlık Bakanlığı, 1 Mart 2004'den beri Demir Gibi Türkiye Projesini sürdürmektedir. Buna göre (76):

- Toplumun demir yetersizliği konusunda bilinçlendirilmesi

- Bebeklerin ilk 6 ay anne sütü alması ve 6. ay sonunda uygun ve yeterli miktarda ek besine geçilmesi

- Emzirmenin 2 yaşına kadar sürdürülmesi

- 4-12 ay bebeklere profilaktik ücretsiz demir sağlanması: Term süt çocuklarına 4. ay sonunda 1 mg/kg , preterm çocuklara ise 1. ayı doldurunca 2 mg/kg (maks. 15 mg/gün) demir profleksisi başlanmalı ve 12 aya kadar devam edilmeli

- 13-24 ay arası çocukların anemisinin saptanıp, anemisi olanlara demir tedavisi verilmesi başlatılmıştır.

Amerikan Pediatri Akademisi, 6-12 aylık asemptomatik çocuklarda tarama gerekmediğini, anemi için infantların 9-12 aylarda ve 6 ay sonra taranmasını ve 2-5 yaş arası çocuklarınsa gerekirse yıllık incelenmesini önermiştir (77).

2.3. Böbrek ve Fizyolojisi

2.3.1. Böbrek

Üriner sistem 2'ye ayrılır:

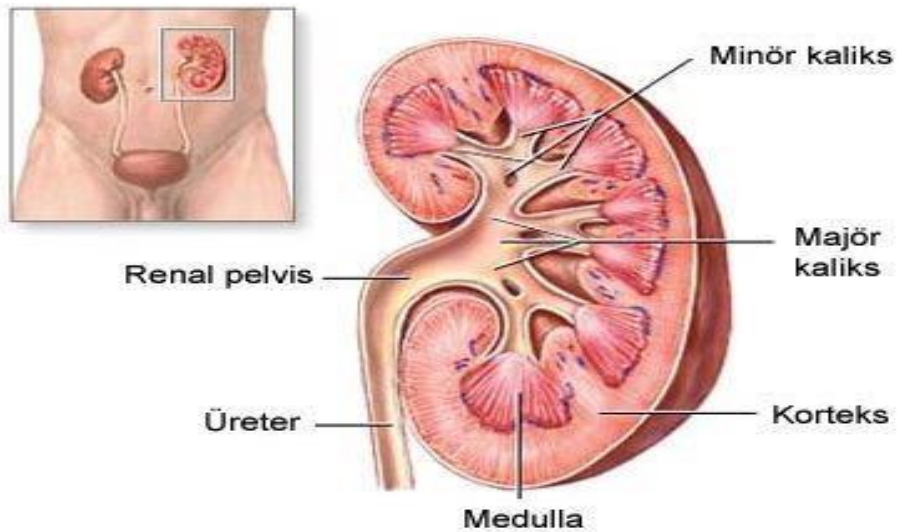
- 1-Alt üriner sistem,
- 2-Üst üriner sistem.

Üst üriner sistem böbrekler ve üreterleri kapsar, üreterovezikal bileşkeye (UVJ) kadar sürer. Alt üriner sistem ise UVJ'den sonraki kısımdır; yani mesane ve üretrayı içerir.

Böbrekler retroperitoneal yerleşimli olup göbek seviyesinin üstündedir. Term bir bebekte doğumda ortalama böbrek boyu 6 cm, ağırlığı ise 24 gramdır. Her böbrekte 1 milyon adet nefron olup erişkinlerde de bu sayıdadır. Ancak yenidoğan böbreklerinin sadece %17'si olgundur, böbreklerin büyümesi 30 yaşına kadar sürer. Erişkinlerde ise her böbrek ortalama 12 cm ve 150 gr'dır (78). Böbrekler 2 tabakadan oluşur (Şekil 6)

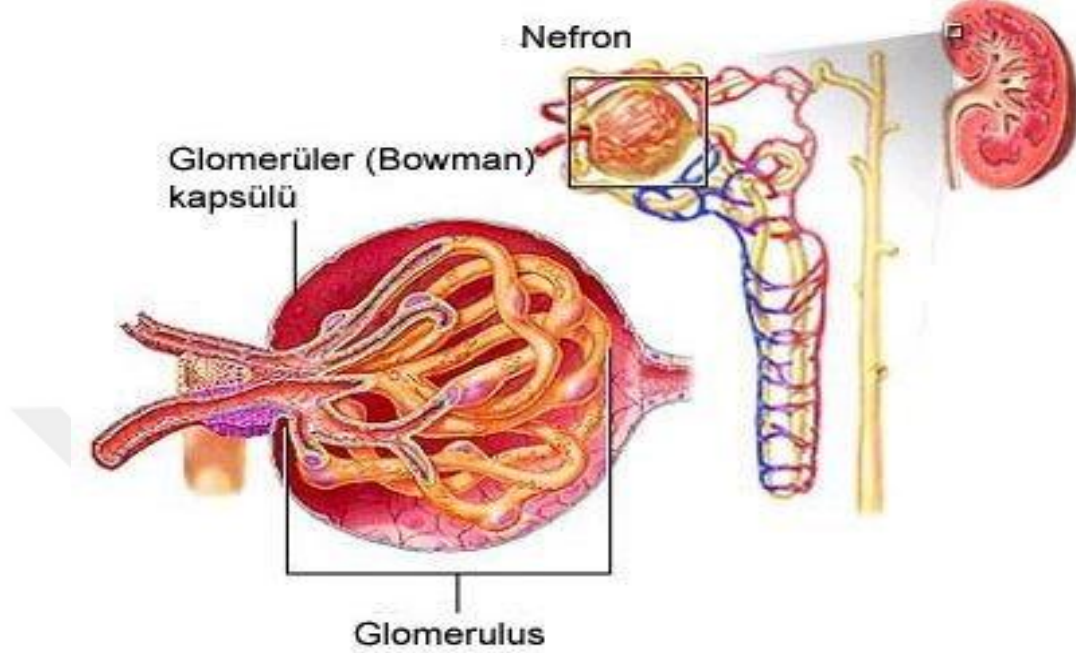
1-Korteks: Dış tabaka olup glomerüller, proksimal tübüller, distal tübüller ve toplayıcı kanalları içerir.

2-Medulla: İç tabaka olup tübüllerin düz kısmı, henle kulpu, vasa rekta ve toplayıcı kanalları içerir. Böbreklerin en dışında yağ doku, altında Bowman kapsülü ve bunun altında ise parankime ait 2 tabaka vardır.



Şekil 6. Böbrek

Glomerüller ve tübüller beraberce nefronu oluşturur. Böbreklerde idrarı oluşturan en küçük üniteler nefronlardır. Her bir böbrekte bir milyonun üzerinde nefron bulunmaktadır (Şekil 7).



Şekil 7. Nefron ve böbrekteki yerleşimi

Tek bir nefronun yapısı ele alınıp incelendiğinde; çift yapraklı bowman kapsülü içine yerleşmiş kapiller damarların oluşturduğu glomerül yumağı ve tübüllerden oluştuğu görülmektedir. Nefronların glomerül yumağı kanın filtre edildiği (süzüldüğü), tübüller ise idrarın oluşturulduğu bölümdür.

Glomerüllerde, bowman kapsülüne giren afferent arteriyol, kapsül içinde kapiller damar yumağını oluşturduktan sonra, bowman kapsülünü efferent arteriyol olarak terk eder. Nefronların tübüler kısmı bowman kapsülünden başlayarak; proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanallar olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır. Bowman kapsülünden proksimal tübüle ulaşan filtrat (süzüntü); henle kulpunu, distal tübülü geçip toplayıcı kanallara ulaştığı zaman idrar haline dönüşmektedir. Oluşan idrar önce böbreklerin pelvis bölgesinde toplanır buradan ureterler içine gönderilir (Bkz. Şekil 2.6 ve 2.7).

Nefron sayısı doğumdan önce tamamlanmış olduğundan ve rejenerasyon özelliği olmadığından progressif nefron kaybı böbrek yetersizliğine yol açar. Glomerüllerdeki kapillerler içerdikleri pencerelerle (fenestrasyon) filtrasyon görevini yerine getirmektedir.

Glomerüler filtrasyon gestasyonun üçüncü ayı sırasında başlar. Glomerüllerin oluşumu gestasyonun yaklaşık 34. haftasında tamamlanır ve sonrasında glomerüler filtrasyon hızı vücut boyutlarından daha hızlı artar.

Böbrek fizyolojisi, böbreğin esas fonksiyonları vücut sıvı ve elektrolit dengesini korumak ve metabolizmanın artık ürünlerini atmaktır. Aynı zamanda metabolik ve endokrin (vitamin D aktivasyonu, eritropoetin yapımı, glikoz sentezi) fonksiyonları da vardır (79).

Su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi: Homeostasisin devamı için elektrolitlerin ve suyun atılması alınan miktarları ile tam uyum içinde olmalıdır. Su ve birçok elektrolitin alınması, genellikle kişinin yeme ve içme alışkanlıkları tarafından yönlendirilir ve böbreklerin atma hızını değişik maddelerin alınmasına göre ayarlamasını gerektirir. Böbreklerin su ve sodyum, klorür, potasyum, kalsiyum, hidrojen, magnezyum ve fosfat gibi elektrolitlerin atılmalarını, alınmalarındaki değişikliğe yanıt olarak değiştirme yetenekleri çok fazladır (80).

Yabancı kimyasal maddelerin ve metabolik yıkım ürünlerinin atılması: Böbreklerin başlıca amacı vücudun ihtiyacı kalmayan metabolizma ürünlerini uzaklaştırmaktır. Bu ürünler arasında üre, ürik asit, kreatinin, bilirubin gibi Hb yıkımının son yıkım ürünleri ve değişik hormon metabolitleri sayılabilir. Aynı zamanda böbrekler, toksinlerin çoğunu, organizmada yapılan veya pestisit, ilaçlar ve besin katkı maddeleri gibi dışarıdan alınan diğer yabancı maddeleri de atar (80).

Arter basıncının düzenlenmesi: Böbrekler değişebilir miktarda su ve sodyumu itrah ederek uzun süreli arter basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Ayrıca renin-anjiotensin-aldosteron metabolizmasının major komponenti olan renin oluşumunu ve salınımını regüle ederek kısa süreli arter basıncının düzenlenmesine de katkıda bulunurlar (79,80).

Asit-Baz dengesinin düzenlenmesi: Böbrekler asit itrah ederek ve vücut sıvılarının tampon stoklarını düzenleyerek akciğerler ile birlikte asit-baz düzenlenmesine katkıda bulunurlar ve vücut sıvılarını tamponlarlar (80).

Eritrosit yapımının düzenlenmesi: Böbrekler eritrosit yapımını stimüle eden eritropoietini salgılar. Eritropoietin salınımında hipoksi önemli bir uyarandır (80).

1,25 dihidroksi vitamin D3 yapımı: Diyetle alınan D vitamini vücutta iki kez hidroksilasyona uğrar. İlk basamak karaciğerde olurken böbreklerde son hidroksilasyon ile vitaminin en aktif hali oluşur (79).

Glikoz sentezi: Uzun süreli açlık durumunda aminoasitlerden ve diğer öncüllerden glukoneogenez ile böbreklerde glikoz sentezler (80).

2.3.2. Böbreğin İdrar Oluşturma Mekanizması

Değişik maddelerin idrarla atılma hızı böbreklerde üç islemin toplamıdır. Bunlar; glomerüler filtrasyon hızı, tübüler sekresyon ve tübüler reabsorpsiyondur. Vücut için istenmeyen maddeler glomerüler filtrasyon ve renal tübüler sekresyon yoluyla idrara geçerler. Vücut için gerekli maddeler tübüler reabsorpsiyon ile tutulur ve kana geri alınırlar (79).

Glomerüler Filtrasyon

Glomerüler filtrasyon idrar oluşumunun ilk basamağıdır. Glomerüler kapillerlerden geçen plazma, yüksek permeabiliteye sahip glomerüler membrandan filtre olarak Bowman kapsülüne geçecek olan glomerüler filtratı oluşturur. Glomerüler kapiller proteinlere geçirimsiz olduğundan glomerüler filtrat proteinsizdir ve hücresel eleman içermez (80).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) her iki böbrek nefronlarında dakikada oluşan glomerüler filtrat hacmini ifade eder. GFH kapiller membrana etki eden kolloid osmotik basınç ve hidrostatik basınç arasındaki denge ve kapillerin filtrasyon yapan yüzey ve geçirgenliğinin ölçütü olan kapiller filtrasyon sabitesi (K_f) tarafından tayin edilir. Normal yetişkinde GFH ortalama 125 ml/dakika'dır. Böbreğe gelen plazmanın %20'i glomerül kapillerlerinde filtre edilir.

$$GFH = K_f \times (P_G - P_B - \pi_G + \pi_B)$$

P_G : glomerüler hidrostatik basınç

P_B : Bowman kapsülü içindeki hidrostatik basınç

π_G : kapiller plazma proteinlerinin kolloid osmotik basıncı

π_B : Bowman kapsülü içindeki proteinlerin kolloid osmotik basıncı

Bowman kapsülü içindeki hidrostatik basınç artması GFH'yi azaltır. İdrar yolları tıkanıklığı ile ilişkili patolojilerde, Bowman kapsülü basıncı artarak GFH'de önemli ölçüde azalmaya yol açabilir. Eğer tıkanıklık açılmazsa giderek böbrek hasarı olur.

Glomerüler kapiller kolloid osmotik basıncı, arteryel plazma kolloid osmotik basıncı ve glomerül kapillerlerinden filtre olan plazma fraksiyonu ile belirlenir. Arteryel plazma kolloid osmotik basıncının artması glomerül kapiller kolloid osmotik basıncı artırır, bu GFH'yi azaltır.

Glomerüler hidrostatik basınç, arter basıncı, afferent arteriyol direnci ve efferent arteriyol direnci ile belirlenir. Afferent arteriyollerin daralması daima GFH'yi azaltır. Efferent arteriyol daralmasının etkisi daralmanın şiddetine bağlıdır. Orta şiddetteki daralma GFH'yi yükseltirken şiddetli yani dirençte 3 katından daha fazla artışın olduğu daralma GFH'yi azaltır (80).

Böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyonun fizyolojik kontrolü

Sempatik sinir sisteminin kuvvetli aktivasyonu böbrek arteriyollerini daraltabilir ve böylece böbrek kan akımı ve GFH'yi azaltır. Orta veya hafif sempatik uyarının böbrek kan akımı ve GFH'ye etkisi azdır. Adrenal medulladan salgılanan adrenalin ve noradrenalin afferent ve efferent arteriyolleri daraltarak böbrek kan akımını ve GFH'yi azaltırlar. Böbrek damarlarının hasar görmüş endotelinden salgılanan bir peptid olan endotelin de böbrek damarlarını daraltıcı etkisiyle GFH'yi azaltır. Endotelden kaynaklanan nitrik oksit ise damar direncini azaltan bir otokoiddir. Damar direncini azalttığından GFH'yi artırıcı etkisi vardır. Bazal seviyede nitrik oksit yapımı, böbreklerde aşırı damar daralmasının önlenmesinde ve normal miktarda sodyum ve su atılmasında önemli rol oynar.

Anjiotensin II hem sistemik dolaşımında hem de böbreklerde üretilir, efferent arteriyolleri daraltıcı etkisi nedeniyle artmış seviyeleri glomerüler hidrostatik basıncı artırırken böbrek kan akımını azaltır. Düşük sodyum diyeti veya hacim azalmasında görülen artmış anjiotensin II seviyeleri, GFH'nin korunmasına, atımları glomerüler filtrasyona bağlı olan üre, kreatinin gibi metabolik atıkların itrafinde yardım eder. Aynı zamanda anjiotensin II'nin oluşturduğu efferent arteriyol daralması, su ve sodyum geri emilimini arttırarak kan basıncı ve hacmini normale çevirir. Böylece böbrekteki GFH otoregülasyonuna katkı sağlamış olur.

Böbreklerde otoregülasyon işlevini gerçekleştirmek için makula densadaki sodyum klorür yoğunluğu değişiklikleriyle renal arteriyolar direncin kontrolü arasında bağlantı kuran feedback mekanizma vardır. Sodyum klorür yoğunluğunda azalma makula densada afferent arteriyol direncini azaltarak glomerüler hidrostatik basıncını artırır ve GFH'nin normale dönmesine yardım eder. İkinci etki olarak da renin serbestleşmesini artırır. Sonuçta anjiotensin II'yi artırarak GFH'yi normale çevirir. Otoregülasyonda diğer mekanizma ise böbrek kan damarlarındaki miyojenik mekanizmadır. Böbrek damarlarında arteryel basıncın artması esnasında gerilmeye karşı direnç gelişir (80).

2.3.3. Renal Tübüler Fonksiyonlar

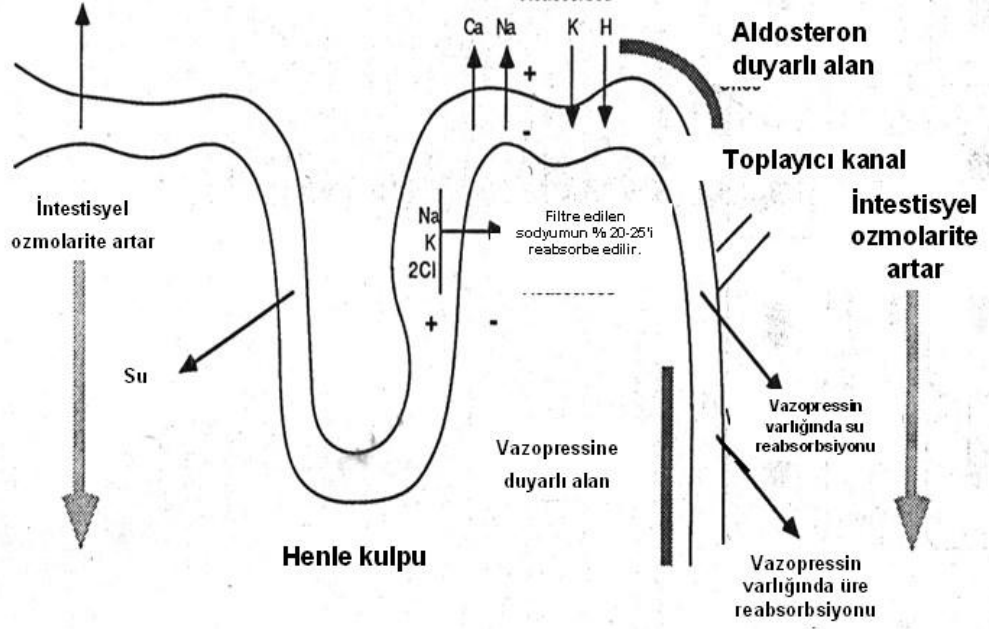
Tübüler absorpsiyon ve reabsorpsiyon temelde iki mekanizma ile yürütülür: Aktif transport ve pasif transport. Tübülleri örten epitel tabakasının lümenine bakan yüzeyi içerdiği binlerce villus sayesinde reabsorpsiyonu kolaylaştıran adeta fırçamsı bir yüzey oluşturur. Tübüllerden ATP kullanarak reabsorbe olan başlıca maddeler; sodyum (Na^{+2}), potasyum (K^{+}), klor (Cl^{-}), kalsiyum (Ca^{+2}), demir (Fe^{+2}), hidrojen (H^{+}), bikarbonat (HCO_3), ürat ve fosfat iyonları ile glukoz ve aminoasitlerdir. Tübüllerden aktif transport ile sekrete edilen maddeler ise; H^{+} , K^{+} ve üratdır (Şekil 8). Pasif transportta ise herhangi bir enerji kullanılmaksızın tamamen konsantrasyon farkı ile iyonlar yer değiştirir. Su osmotik basınçla reabsorbe edilirken lümen içerisinde üre konsantrasyonu artar ve tübüllerden interstisyuma üre diffüzyonu oluşur (81).

Proksimal Tubul

Solütlerin % 60-70'i reabsorbe edilir.

Reabsorbsiyon vasa recta'daki Na ve onkotik basınca bağlıdır.

Solütler: Na, K, HCO₃, Ca, P, glikoz
Aminoasitler, peptitler



Şekil 8. Tübüllerin farklı segmentlerinden su ve iyonların reabsorbsiyon ve sekresyonu

Tübül Segmentlerinin Absorbsiyon Yetenekleri:

Proksimal Tübül: Proksimal tübül hücreleri içerdikleri çok sayıda mitokondriyle, çok hızlı aktif transport sağlayacak şekilde donanmışlardır. Tüm tübül sistemi içindeki reabsorbsiyon ve sekresyonun %65'i proksimal tübüllerde gerçekleşir. Ayrıca zengin bir interselüler labirent sistemi ve bazal kanallar yardımıyla interstiyel sıvı tarafında geniş bir membran yüzeyi kazanmıştır. Proksimal tübül epitelinin bir diğer özelliği de hücreler arası bağlantının çok sıkı olmayışındır ki bu özellik su ve birçok küçük molekülün kolayca reabsorbsiyonunu sağlar.

Henle Kulpu: Bu kısımda epitel çok ince olup hücreler çok az mitokondri içerdiklerinden metabolik aktivite minimaldir. Bu ince segmentin inen kolu suya çok geçirgen olup Na⁺ ve diğer iyonlara orta derecede geçirgenlik gösterir. İnce segmentin çıkan kolu ise suya daha az geçirgen olup üreye çok geçirgendir. Çıkan kolun kalın kısmında ise epitel oldukça kalınlaşır ve afferent ile efferent arterioller arasından yukarı doğru yükselerek jukstaklomerüler kompleks adı verilen oluşumu yapar. Bu

yapı nefron fonksiyonunun regülasyonunda çok önemli role sahiptir. Henle kulpunun bu kısmında epitel proksimal tübül epiteline benzemekle birlikte bazal kanalların sayısı daha az, fırça kenarı rudimenter olup hücreler arası bağlantılar daha sıklıdır. Bu kısımda esasen Na^{+2} , K^{+} ve Cl^{-} iyonlarının aktif transportu gerçekleşirken su ve üreye geçirgenlik hemen hemen hiç yoktur. Sonuçta bu bölümde tübül sıvısı çok seyrelmiş olmakla birlikte üre konsantrasyonu yüksektir.

Distal Tübül: Distal tübülün iki önemli fonksiyonel bölümü vardır: sulandırıcı segment ve kortikal toplayıcı tübül. Sulandırıcı segmentin henle kulpunun çıkan kalın koluyla aynı morfoljik ve karakteristik özellikleri taşır. Kortikal toplayıcı tübüllerde ise sulandırıcı segment gibi üre hemen hiç geçmez ve böylelikle idrarla atılacak ürenin hepsi kollektör kanallara geçer. Bu kısmın en büyük özelliği aldesteronu bağımlı Na^{+2} reabsorbsiyonunun ve K^{+} sekresyonunun gerçekleşmesidir. Ayrıca bir diğer önemli özelliği de antidiüretik hormon (ADH) varlığında suya geçirgen olmalarıdır. Bir başka deyişle idrarın ne kadar sulandırılacağını bu bölüm belirler.

Toplayıcı Kanallar: Buradaki epitel hücreleri kübik şekilde, yüzeyleri düzgün ve az sayıda mitokondri içerirler. Bu bölgede yine ADH bağımlı su reabsorbsiyonu ile birlikte az miktarda üre reabsorbsiyonu da gerçekleşir. Bu bölgenin ikinci büyük özelliği de çok yüksek bir hidrojen iyon konsantrasyon farkına rağmen lümene aktif olarak hidrojen iyonu sekresyonunun yapılabilmesidir. Bu da vücut asit-baz dengesinin kontrolünde çok önemli rol oynar.

Tübüllerin Farklı Segmentlerinden Su ve İyonların Reabsorbsiyon ve Sekresyonu

Su: Su transportu tamamen ozmotik difüzyonla olur. Reabsorbsiyonun %60'ı proksimal tübüllerden, %15'i henle kıvrımlarından, %10'u distal tübüllerden, %9'u toplayıcı kanallardan olur. Bu oranlardan anlaşılacağı üzere tübül lümenindeki sıvı hacmi giderek azalır ve glomerüler filtrat içerisindeki suyun sadece %1'i idrara geçer.

Sodyum: Glomerüler filtrat içerisindeki Na^{+2} 'nin %65'i proksimal tübüllerden, %25'i henle kıvrımlarından, %5'i distal tübüllerden, %1'i toplayıcı kanallardan reabsorbe edilirken sadece %0,7'lik kısmı idrarla atılır. Na^{+2} reabsorbsiyonu elektrokimyasal potansiyel gradientlerinin etkisi altında aktif transportla olur. Normal şartlarda Na^{+2} atılımı Na^{+2} alımına bağımlıdır. Büyümekte olan çocuklarda çoğu solüte göre pozitif dengededir. Günden güne Na^{+2} veya diğer solütler için pozitif denge

miktarı azalır. Batı tipi diyetle çocuklardaki Na^{+2} atılımı hemen hemen 3-4 mmol/kg/24 saat'tir. Ancak vücut sıvı kompozisyonu özellikle hücre dışı sıvı hacmi, aldosteron ve Atrial natriüretik peptid gibi hormonların etkisi altındaki Na^{+2} atılımı regülasyonun bir parçası olarak düzenlenir. Plazma Na^{+2} konsantrasyonu tipik olarak idrar Na^{+2} konsantrasyonunu tahmin ettirmez. Çünkü Na^{+2} reabsorpsiyonu böbrekte büyük miktarda enerji tüketimine neden olur ve özellikle hücre dışı sıvı azaldığında normal vücut sıvısını yeniden düzenlemekte Na reabsorpsiyonu temel mekanizmadır. FENa (fraksiyone Na^{+2} atılımı) sıklıkla oligüri epizotları sırasında hacim kaybı ile akut renal hasarı ayırt etmek için kullanılır.

Fraksiyonel atılım idrarda bulunan filtre edilen solüt kısmıdır.

$$FE = (Us/Ps) \times (PCr/UCr) \times 100$$

Us – idrar solüt konsantrasyonu

Ps – plazma solüt konsantrasyonu

Pcr – plazma kreatinin konsantrasyonu

Ucr – idrar kreatinin konsantrasyonu

FE ile belirtilen yüzdendir. Neonatallerde düşük idrar çıkış epizotu sırasında normal fonksiyone olan böbrekler Na^{+2} 'yi maksimum olarak reabsorbe edeceklerdir ve FENa < %1 olacaktır.

İdrar Na^{+2} konsantrasyonu Na dengesini yansıtan kesin bir değer değildir. Çünkü hacim ve örnek konsantrasyonu gibi değişik faktörlerden etkilenir. Bu nedenle renal Na tutulumu en iyi FENa ile hesaplanır. Rastgele alınan idrar ve eş zamanlı kan örneklerinde Na^{+2} ve kreatinin konsantrasyonları hesaplanır. Aşağıdaki formül uygulanır;

$$FENa = \text{Atılan sodyum} / \text{filtre edilen sodyum}$$

$$= (UNA/UCr) \times (SCr/SNa) \times 100$$

FENa hesaplaması spot örnek kullanımı ve idrar biriktirme işlemine gerek duyulmaması neden ile klinik pratikte kullanışlı bir testtir. Sağlıklı kişilerde FENa günlük Na^{+2} alımına göre değişir. Ancak hücre dışı sıvı hacim kaybı olanlarda Na birikimi gerektiğinden < %1 (neonatallerde < %3). Tersine hücre dışı sıvı hacmi artmış olanlarda eşlik eden bir renal hastalık yoksa FENa %3'ü geçecektir. Hücre dışı sıvı hacminin değerlendirilmesinde önemli bir parametredir (81).

Loop diüretikler, medüller lüminal membrandaki ve kortikal henle çıkan kolundaki $\text{Na}^{+2}/\text{K}^{+}/2\text{Cl}^{-}$ (NaKCl_2) kotransportunu inhibe ederek FENa^{+} 'yı arttıırırlar. Filtre olan Na^{+2} 'nin %20 den fazlası reabsorbe olamaz ve dramatik bir diürez meydana gelir (82).

Potasyum: Filtre edilen K^{+} miktarının yaklaşık olarak % 70'i proksimal kıvrımlı ve proksimal düz segmentler tarafından geri emilir. Proksimal tübülde ve Henle kulpunda K^{+} reabsorsiyonu bazolateral membranda bir Na-K ATPaz mekanizmasıyla olurken, distal tübüller ve kollektör kanallardan sekrete edilir. Sekresyonda negatif intratübüler potansiyel ile birlikte mineralokortikoidlerin Na-K ATPaz uyarısı rol oynar. Çocuklarda normal bir diyetle K^{+} atılımı ortalama 1-2 mmol/kg/gündür. Normal şartlarda K^{+} atılımı distal tübülden K^{+} sekresyonuna bağlıdır. Bu sekresyon distal tübüldeki Na dağılımı ve aldosteron ile düzenlenir. Distal toplayıcı tübüldeki K^{+} konsantrasyonu sistemik K^{+} konsantrasyonunun aynısıdır. Distal tübül lüminal K^{+} konsantrasyonu, medüler distal tübül ve toplayıcı kanaldaki su reabsorsiyonu ile son şeklini alır. Tüm bu işlem için distal tübülde $\text{Na}^{+2}/\text{K}^{+}$ değişimi için yeterli Na miktarı ve idrar/plasma osmolalitesinin > 1 olması gerekir. Rastgele alınan idrar ve eş zamalı kan örneklerinde K^{+} ve kreatinin konsantrasyonları kullanılarak FEK (fraksiyone K^{+} atılımı) hesaplanır (82).

Aşağıdaki formül uygulanır;

$\text{FEK} = \text{Atılan potasyum/filtre edilen potasyum}$

$\text{FEK} = (\text{UK}/\text{UCr}) \times (\text{SCr}/\text{SK}) \times 100$

Klor: Glomerüler filtrattaki Cl^{-} 'nin %99'u reabsorsiyona uğrar. Bunun da az bir kısmı proksimal tübüllerde olurken büyük çoğunluğu distal tübüllerden olur. Proksimal tübüllerden geri emilim bu bölgeden suyun aşırı emilimi ve sodyumun aktif olarak geri emilimi sonucu oluşan peritübüler sıvıdaki aşırı pozitif iyon yükünü azaltmak için olurken distal tübüllerden olan reabsorsiyon aktif transport ile olur.

Kalsiyum: Filtre edilen Ca^{+2} 'nin yaklaşık %65'i proksimal kıvrımlı tübüllerden, %25'i çıkan kalın koldan, %8'i distal kıvrımlı tübülden ve çok az kısmı toplayıcı tübülden reabsorbe edilir. Ca^{+2} reabsorsiyonunun pasif güçleri elektriksel ve kimyasal gradiyent farklarıdır. Proksimal tübüllerden Ca^{+2} reabsorsiyonu PTH (Parathormon), cAMP, asetozolamid, dıştan Na^{+2} yüklenmesi ve fosfat kaybıyla inhibe olur. Henle kulpu, distal tübül ve kollektör kanallardaki Ca^{+2} reabsorsiyonu PTH ile

uyarılır. Proksimal tübülün son ve distal tübülün ilk bölümü arasındaki Ca^{+2} reabsorbsiyonunu uyaran diğer faktörler; hipokalsemi, metabolik alkalozda tübüler HCO_3^- artımı, D vitamini ve fosfat yüklenmesidir. Buna karşılık hiperkalsemi ve fosfat kaybında reabsorbsiyon inhibe olur. 24 saatlik idrarda kalsiyum ekskresyonu >4 mg/kg/gün olursa hiperkalsiüri olarak tanımlanır. Hiperkalsiüri için kullanılan yaygın bir teknik idrar Ca/kreatinin oranıdır ve $>0,2$ olması anlamlıdır. Yenidoğan ve infantlar için bu değer daha yüksektir.

Fosfor: Glomerüler filtrata geçen fosfatın %80-97'si reabsorbsiyona uğrar. Bunun çok büyük kısmı proksimal tübüllerden olur ki PTH bu reabsorbsiyonu inhibe eder. PTH'nın bu etkisi nefrojenik cAMP ekskresyonunun artımıyla birliktedir. Normal şartlarda P atılımı primer olarak diyetle alınan P miktarına bağlıdır. Normalde idrarla P ekskresyonu 10-15 mg/kg/gün ve çocukta 20-25 mg/kg/gün'dür. FE yüzdesi reabsorbsiyonla tutulan solütler için tübüler reabsorbsiyonu gösterir. P için tübüler fosfor reabsorbsiyonu (TFR) proksimal tübülden reabsorbe olan P yüzdesini gösterir. Aşağıdaki formül ile hesaplanabilir. %75'in altına indiğinde P geri emiliminin bozulduğu düşünülmelidir. Fanconi sendromu, hiperparatiroidi ve kronik böbrek yetmezliğinde TFR azalır.

$$TFR (\%) = (1 - (UP/UCr) \times (SCr/SP)) \times 100$$

$H^+ - HCO_3^-$: H^+ iyonları; proksimal tübül, distal tübül ve kollektör kanallardan aktif transport ile sekrete edilir. Bu, vücut asit-baz dengesinin korunmasında temel taşlardan birisidir. HCO_3^- ise epitelyum tarafından salgılanan H^+ ile birleşerek karbonik asiti (H_2CO_3) oluşturur. Oluşan H_2CO_3 , su ve CO_2 (karbondioksit)'e ayrıştıktan sonra lipitlerde kolayca eriyen CO_2 tübül lümeninde hidrojen iyonundan daha fazla HCO_3^- varsa bu fazlalık idrarla çıkartılır. Çünkü tübül hücrelerinin bu iyonlara geçirgenliği son derece azdır.

2.3.4. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık GFH kullanılır. Teorik olarak total GFH, her iki böbrekteki fonksiyone nefron sayısının, her nefron birimine ait GFH ile çarpımı kadardır. Birim nefrona ait filtrasyon hızının düşmesi ya da

fonksiyon gören nefronların hasarlanarak sayılarının azalması, GFH düşüşüne yol açar.

GFH, seçilen bir maddeden belli bir sürede temizlenen plazma miktarını gösterir. Klirensi hesaplanacak maddenin aşağıdaki özelliklere sahip olması gereklidir

(83):

- a) Stabil bir plazma konsantrasyonu olması,
- b) Toksik olmaması
- c) Bireysel metabolizma değişkenliğinin az olması,
- d) Diğer endojen ya da ekzojen maddelerden etkilenmemesi,
- e) Glomerülden filtre edilmesi ancak tübülüslerden geri emilim ya da sekresyona maruz kalmaması,
- f) Böbreklerde metabolize edilmemesi,

Özetle, idrarda ölçülen değer, tam olarak glomerülden filtre edilen maddeyi yansıtmalıdır. Bu özelliklere ek olarak, yaygın kullanımını imkan veren bir fiyata ve kolay erişilebilirliğe sahip olması da gereklidir.

İnülin Klirensi: Gerekli özellikleri taşıması nedeniyle GFH ölçümünde altın standart olarak inülin klirensi kabul edilmektedir. İnülin klirensi hesabında endojen üretimi olmadığı için sabit bir kan konsantrasyonu sağlamak üzere damar içine devamlı infüzyon ya da tek seferlik bolus injeksiyon yöntemleri ile inülin uygulanır. Tanımlanan iki yöntemden ilkinde, 3-4 saat süreyle infüzyon uygulanması gereklidir. Kan düzeyi dengelendikten sonra her 30 dakikada plazma ve idrar örnekleri alınarak inülin düzeyleri bakılır. Bu ölçümün 4-5 kez tekrarlanması ile elde edilen ortalama değer, hastanın GFH değeri olarak kabul edilir. Küçük çocuklarda idrarın elde edilmesi için üriner kateterizasyon gereklidir. Oldukça zor bir süreç olması nedeniyle rutinde uygulanmamaktadır (83).

İkinci yöntemde, inülinin tek seferde injeksiyonunu takiben 10-12 kan örneği alınır, bu örneklerdeki ölçümler kullanılarak zaman-plazma konsantrasyonu ilişkisini gösteren grafik elde edilir. Kan konsantrasyonu olarak bu eğrinin altındaki alan kullanılır. Erişkinlerde bu metodun geçerliliği gösterilmiştir. Van Rossum ve arkadaşları tarafından, yöntemin, alınan numune sayısının iki ya da dört kez olarak azaltıldığı, çocuklarda da uygulanması kabul edilebilecek bir modifikasyonu geliştirilmiş ve doğrulaması yapılmıştır (83, 84, 85).

Iohexol klirensi: İnülin klirensine alternatif olarak önerilen bu yöntemde noniyonik ve düşük osmolariteli bir radyokontrast madde olan iohexol, radyolojik incelemelerden 10-50 kat daha az bir dozda kullanılmaktadır. Iohexol, böbreklerden metabolize olmaksızın tümüyle süzülür. Bu yöntemle hesaplanan GFH değerlerinin inülin klirensine çok yakın değerlerde olduğu ve yan etki gözlenmediği bildirilmektedir (86, 87). Bir çalışmada parmak ucu kan örneklerinin filtre kağıdına emdirilmesi yöntemiyle yapılan iohexol GFH ölçümlerinin serum örneklerindeki değerlerle çok yakın bulunması nedeniyle özellikle epidemiyolojik çalışmalarda tercih edilebileceği bildirilmiştir (88).

Nükleer GFH ölçüm yöntemleri: GFH'nin tam olarak tespit edilmesinde sintigrafik ölçümler de kullanılabilir. Bu yöntemlerde *Chrome 51 ethylene diaminetetraasetikası*(⁵¹Cr EDTA) ya da *Technetium 99m diethylenetriaminepentaacetate* (^{99m}Tc DTPA) enjeksiyonlarını takiben radyoaktivite sayımları ile klirens hesabı yapılabilir (89).

Kreatinin klirensi: GFH'nin hesaplanmasında, istenen tüm özellikleri taşımamasına rağmen yaygın olarak kullanılan kreatinin klirensi, inülin klirensi ile iyi korelasyon gösterdiği için geçerliliği olan bir yöntemdir. Kreatinin %10'u, proksimal tübülüslerden filtrasyon sıvısına sekrete edilir ve sekrete edilen miktar bireysel olarak değişkenlik gösterir. Buna rağmen uygulama kolaylığı nedeniyle klirens hesabı için, pratikte en fazla kullanılan yöntemdir.

Tahmini GFH hesaplamaları (t-GFH): Klinik uygulamalarda çoğu zaman GFH'nin en kısa zamanda bilinmesi ihtiyacı, birçok araştırmacıyı GFH'nin tahmini olarak kolay ve çabuk hesaplanmasına yarayan formüller aramaya yöneltmiştir. En yaygın kullanılan Schwartz formülü 1976 yılında tanımlanmıştır (90) . Aynı yıl yayınlanan başka bir makalede de Counahan formülü bildirilmiştir (91). Her iki formülde de plazma kreatininini ve boy kullanılmaktadır. Daha sonra da plazma kreatininin kullanıldığı çok sayıda değişik formül bulunmuştur. Böbrek fonksiyonlarının tespitinde, sıklıkla kreatinin esaslı formüllerin geçerli olmasıyla beraber, serum sistatin C düzeyi kullanılarak GFH'yı hesaplayan formüller (92, 93) de geliştirilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Tahmini GFH (t-GFH) hesaplama formülleri

Formül Adı	Kullanılan parametre / metod	Formül Hesaplanması
Schwartz	Serum kreatinin (S-cr / Jaffe)	Boy (cm) x k* / S-cr
Counahan-Barratt	Serum kreatinin (S-cr / Jaffe)	0.43 x boy (cm) / S-cr
Filler-Lapage	Serum sistatin C (ScysC / Nef****)	91.62 x (1/ S-cysC) ^{1.123}
Zappitelli	Serum sistatin C (S-cysC / Nef)	75.94 x (cysC)-1.17x 1.2(tx** hastası ise)

* k: 0-12ay=0.55, 1-13yaş=0.55, >13yaş kız=0.57, >13yaş erkek=0.7

** tx: transplantasyon **** Nef: nefelometrik

ABH'nın 30'dan fazla tanımı bulunmaktadır. Değişik merkezlerin çalışmaları arasında karşılaştırılma yapılırken, kullanılan tanımların farklılığı nedeniyle zorluklar yaşanmış olması, tanıda standardizasyon gereğini gündeme getirmiştir. Bu amaçla 2004 yılında ABH ile ilgili risk, injury, failure, loss ve endstage (RIFLE) derecelerini içeren kriterler tanımlanmış (94) ve 2007 yılında çocuk hastalarda uygulamaya yönelik pediatrik RIFLE sınıflaması (p-RIFLE) yapılmıştır (95). Acute Kidney Injury Network (AKIN) tarafından da 2007 yılında, üç evreden oluşan benzer bir ABH sınıflaması yayımlanmıştır (96). Bu tanımlamalar, özellikle yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastaların tanısı ve takibinde kolaylık ve hastadaki ABH'nın ağırlığını belirlemede standardizasyon sağlamıştır (Tablo 9). ABH oluştuktan sonra başvuran hastalarda bazal biyokimyasal değerler bilinmediği zaman, bu sınıflamalar tam olarak kullanılmadığından hafif derecedeki hasarlar fark edilemeyebilir.

Tablo 9. Akut Böbrek Hasarı Tanısında Kullanılan Ölçekler

Ölçek Adı		Serum Kreatinin / t-GFH	İdrar Çıkışı
RIFLE	R- Risk I- Injury (hasar) F- Failure (yetmezlik) L- Loss (fonksiyon kaybı) E- End stage (son dönem)	x 1.5 artış / \geq % 25 GFH azalması x 2 artış / \geq % 50 GFH azalması x 3 artış / \geq kreatinin > 4mg/dl Süre > 4 hafta Süre > 3 ay	6 saat < 0.5 ml/kg/saat 12 saat < 0.5 ml/kg/saat 24 saat < 0.3 ml/kg/saat ya da 12 saat anüri
p-RIFLE	R- Risk I- Injury (hasar) F- Failure (yetmezlik) L- Loss (fonksiyon kaybı) E- End stage (son dönem)	> % 25 t-GFH azalması > % 50 t-GFH azalması > % 75 t-GFH azalması / t-GFH < 35 Süre > 4 hafta Süre > 3 ay	8 saat < 0.5 ml/kg/saat 16 saat < 0.5 ml/kg/saat 24 saat < 0.3 ml/kg/saat ya da 12 saat anüri
AKIN	Evre 1 Evre 2 Evre 3	\geq 0.3 mg/ dl ya da % 150-200 artış % 200-300 artış \geq % 300 artış ya da 0.5mg/dl artışla \geq 4mg/dl	6 saat < 0.5 ml/kg/saat 12 saat < 0.5 ml/kg/saat 24 saat < 0.3 ml/kg/saat ya da 12 saat anüri

2.3.5 Akut Böbrek Hasarı

ABH, böbrek fonksiyonlarının saatler ya da günler gibi kısa süre içinde bozulması olarak tanımlanır. Bu durumun, tamamen ya da kısmen geri dönüşümlü olabildiği kabul edilir. Uzun dönemde ise ABH geçiren hastaların bir kısmında kalıcı hasar oluştuğu da gösterilmiştir (97).

Böbreğin organizmada yüklendiği işlevlerin ani olarak aksaması kanda metabolik artıkların birikmesine ve sıvı-elektrolit dengesinde değişikliklerin oluşmasına neden olur. Akut böbrek hasarı sıklığı, çalışmalarda değerlendirilen hasta grubuna ve seçilen tanımlama kriterlerine bağlı olarak değişik oranlarda bildirilmektedir. Hastanede yatan hastalar arasında yaklaşık %1-7 oranında görülmekte iken, sıklığının yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda %30-80'e kadar arttığı bildirilmektedir. Yoğun bakım ünitesinde en az bir gece kalan çocuklarda, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalitenin 3.7 kat arttığı bildirilmiştir (98). Pediatrik yoğun bakım ünitesindeki hastalarda yapılan bir çalışmada ABH gelişenlerde mortalite oranı (%29.6), ABH gelişmemiş olanlara göre (%2.3), anlamlı yüksek bulunmuştur (99). Epidemiyolojik değerlendirmeler, 2002 den 2011'e ABH sebeplerinin belirgin bir değişime uğradığını ve etyolojide iskemi, sepsis ve nefrotoksik ilaç kullanımının, primer böbrek hastalıklarından daha ön plana geçtiğini göstermektedir (100, 101).

Fizyopatolojik bakımdan ABH, üç farklı alt gruba ayrılabilir. Bu alt grupların en sık görülen sebepleri Tablo 9'da gösterilmiştir (102).

Tablo 10. Akut böbrek hasarı tipleri ve en sık görülen nedenleri

Tip	Etyoloji
Prerenal ABH	İntravasküler volümde azalma
	Efektif intravasküler volümde azalma <ul style="list-style-type: none">◦ Kardiak atımın azalması
	Kalp yetmezliği
	Aritmiler <ul style="list-style-type: none">◦ Periferik vazodilatasyon
	Sepsis
	Anaflaksi
	Antihipertansifler <ul style="list-style-type: none">◦ Renal vazokonstrüksiyon
	Sepsis
	NSAİ ilaçlar
	ACE inhibitörleri
Hepatorenal sendrom	
Renal ABH	Akut tübüler nekroz <ul style="list-style-type: none">◦ Uzamış iskemi, hipoksi◦ Nefrotoksinler
	İlaçlar
	Endojen toksinler: Hb, miyoglobin
	Eksojen toksinler: Etilen glikol, metanol
	İntertisyel hastalıklar <ul style="list-style-type: none">◦ İntertisyel nefrit◦ İnfeksiyonlar
	Glomerulonefritler: RPGN
	Vasküler lezyonlar <ul style="list-style-type: none">◦ Renal ven trombozu◦ Renal arter trombozu◦ Kortikal nekroz◦ Hemolitik üremik sendrom
	Soliter böbrek ureterinde obstrüksiyon (taş, tümör, pıhtı)
	Bilateral ureteral obstrüksiyon (bilateral taş)
	Üretral obstrüksiyon (taş, posterouretral valve)

Prerenal ABH: Akut böbrek hasarının, 48 saatten kısa sürdüğü bu durum, prerenal azotemi olarak adlandırılır. Gerçek bir böbrek hasarı olmayıp, böbreklerin, intravasküler volümdeki, dolayısıyla renal perfüzyondaki azalma durumunda, vücut suyunu korumaya yönelik çalışan bir kompensasyon mekanizmasıdır (103).

Renal perfüzyon değişikliğinde böbrekler, dıştan ve içeriden kaynaklanan fizyolojik yanıtlar verir.

a) Dıştan kaynaklanan yanıtlar olarak,

- Jukstaglomerüler aparatın uyarılması, arterioller düz kaslarda vazokonstrüksiyon ve mezengial hücre retraksiyonuyla sonuçlanır.

- Sempatoadrenal aktivasyon, efferent arterioller vazokonstriksiyon yapar.
 - Renin-anjiyotensin-aldosteron yolunun aktivasyonu, anjiyotensin II artışı, arterioller vazokonstriksiyon ve aldosteron salınımına neden olur.
 - Prostaglandin üretimi, renal venodilatasyon oluşturur.
 - Atrial natriüretik peptid salınımı, arterioller vazodilatasyon yapar.
- b) İçeriden kaynaklanan yanıtlar olarak
- Renal miyosit uyarılması, arterioller vazodilatasyon ile,
 - Tübüler hücre uyarılması ise anjiyotensin inhibisyonu yoluyla regülasyona katkıda bulunur (104).

Renal (İntrensek) ABH: Sıklıkla uzamış iskemi ve nefrotoksinler nedeniyle meydana gelir. Akut tübüler nekroz ve intrinsek ABH, çalışmalarda birbirini yerine kullanılabilir. Klinik gözlemlerde ise intrinsek ABH, iskemik, nefrotoksik ile septik bileşenlerin ve birçok patogenetik mekanizmanın iç içe bulunduğu daha farklı bir süreç olarak karşımıza çıkar.

Akut tübüler nekroz seyrinde, çoğu kez, tübüler hücrelerde gerçek bir hücre nekrozu oluşmaz. Bunun yerine proksimal tübül fırçası kenarında silinme, fokal proksimal tübül dilatasyonu ile distal tübülüslerde silendir formasyonu ve hücre rejenerasyon alanları gözlenir. Hücre nekrozları oluştuğunda ise medullanın dış kısmında sınırlanır. Bununla birlikte hem iskemik hem de nefrotoksik ATN sırasında proksimal ve distal tübülüslerde apoptotik hücre ölümlerinde artış olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır (105).

İntrensek ABH durumuna yol açan sürecin başlamasıyla tübülüs hücrelerinde meydana gelen intrasellüler ATP içeriğindeki şiddetli azalma, birçok metabolik reaksiyonun başlamasını tetikler. Hasar oluşmasında hücre içi kalsiyum, nitrik oksit ve aktif oksijen bileşiklerindeki konsantrasyonlarındaki artışın etkili olduğu düşünülmektedir.

Prerenal ve renal ABH ayırımı: Prerenal ABH durumunda proksimal tübülüstü su ve solüt emilimi, maksimuma çıkarılmaya çalışılır. Buna karşılık intrinsek renal ABH seyrinde, tübüler hücre zedelenmesi tipik olduğundan, proksimal hücrelerin reabsorpsiyon kapasitesinde azalma gözlenir. Bu prensibe dayanarak oluşturulan idrar göstergeleri Tablo 10'da belirtilmiştir (102).

Tablo 11. Akut böbrek hasarının ayırımında kullanılan kan ve idrar göstergeleri

	Prerenal ABH	Renal ABH
İdrar dansitesi	> 1020	< 1020
İdrarda sodyum	< 10 mmol / L	> 20 mmol / L
FENa	< % 1	> % 1
İdrar osmolalitesi	> 500 mOsm/kg H ₂ O	< 300mOsm/kg H ₂ O
İdrar / plazma osmolalitesi	> 1.5	1-1.5
İdrar / plazma kreatinin oranı	> 40	< 10
Serum BUN /kreatinin oranı	> 20	< 20
Renal yetmezlik indeksi (RFI)	< % 1	> % 2

Postrenal (Obstrüktif) ABH: İdrar akımının, iki tarafta birlikte engelenmesi durumunda oluşur. En sık nedeni, yenidoğan dönemindeki konjenital malformasyonlardır. Sonraki dönemlerde, etyolojideki yeri sık değildir. Taşlar, pıhtılar ve tümörler nedeniyle mesane çıkışında oluşan mekanik engeller ya da nörojenik mesane ve ilaç etkilerine bağlı fonksiyonel tıkanıklıklar, yenidoğan dönemi sonrasındaki postrenal ABH etyolojisinde yer alır. Obstrüksiyonun giderilmesini takiben böbrek hasarı genellikle iyileşir. Ancak iyileşme döneminde oluşabilen şiddetli post-obstrüktif diürez açısından dikkatli olunmalıdır.

2.3.6 Kronik Böbrek Hasarı

Kronik böbrek hasarı diğer bir deyişle, kronik böbrek yetmezliği (KBY), GFH’de azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden; idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması veya GFH’nin 3 aydan uzun bir süre 60 mL/dk/1.73 m²’den düşük olması olarak tanımlanmaktadır (106). KBY, bütün dünyada giderek insidansı ve prevalansı artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. KBY’nin yükselen prevalansı nedeniyle, böbrek yetmezliğinin önlenmesi üzerine araştırmalara odaklanılmıştır. Tanı ve takibinde laboratuvar testleri önemli bir yer tutmaktadır (107).

Klinik gidiş, tipik olarak sürekli ve belirti vermeyen nefron fonksiyon kaybıdır. Sonuçta son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) yol açar. Böbrek hasarı, normal GFH ile birlikte olsa bile KBY olarak tanımlanır. Çünkü böbrek hasarı KBY’nin majör

sonlanım noktaları için kötü prognostik faktördür. Böbrek hasarı sıklıkla, böbrek biyopsisi olmadan bazı klinik ve laboratuvar bulgularıyla tespit edilir. KBY, çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize bir hastalıktır. GFH, genellikle aylar veya yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma temelde yatan nedene göre büyük değişkenlik gösterir. Böbrek yetmezliği olan bir kişide; üç ay veya daha uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silindirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalığın göstergesidir. Bu özellikler KBY'yi ABH'den ayırt etmede kullanılır (108).

KBY'nin en sık nedeni hipertansiyon ve diabetes mellitus olduğundan, devamlılık gösteren proteinüri, hasarın temel göstergelerinden birisidir. Diğer hasar bulguları:

- 1) İdrar sedimentindeki anormallikler (tübüler hücreler, silindirler).
- 2) Görüntüleme yöntemlerindeki anormallikler (hidronefroz, böbrek boyutlarında asimetri, polikistik böbrek hastalığı, küçük ekojenik böbrekler).
- 3) Kan ve idrar kimyasal ölçümlerindeki bozukluklardır.

Bunun yanı sıra, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, nörolojik, immünolojik, hematolojik ve endokrin sisteme ait çeşitli patolojiler de bu hasarın oluşmasında rol alır (109).

KBY'nin erken evresinde böbreğin fonksiyonel rezervinde azalma vardır, klinik belirti veya bulgu yoktur. Orta evrede böbrek yetersizliğinde azotemi oluşur ve bazı klinik belirtiler ortaya çıkabilir. Ancak hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Orta evrede bol su içme, poliüri ve noktüri başlamıştır, fakat bu olaylar genellikle yavaş geliştiği için hasta durumun farkında değildir. Geri dönüşümü mümkün olan faktörlerin giderilmesi ile hastalar genellikle eski durumlarına geri dönerler. İleri evreye ulaşmış böbrek yetmezliğinde, GFH 30 mL/dk'nın altına düşmüştür. Böbreğin atım, biyosentez ve regülasyon fonksiyonlarının büyük ölçüde bozulması klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur (109, 110).

NKF (National Kidney Foundation) sınıflamasına göre, KBY böbrek fonksiyonlarının derecesine göre 5 evreye ayrılmıştır (Tablo 2.3) (106).

Tablo 12. Kronik böbrek yetmezliğinin evreleri.

Evre	Tanım	GFH (mL/dk/1,73 m ²)
1	Böbrek hasarı (Normal veya artmış GFH ile)	≥90
2	Hafif KBY	60-89
3	Orta derecede KBY	30-59
4	Ağır derecede KBY	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)	<15

KBY, değişen süreler içerisinde ilerleyici nefron kaybı sonucu, SDBY'ye ilerleyebilir. Kronik böbrek yetmezliği ilerleyici karakterdedir. Fonksiyon kaybının oranına göre klinik ve laboratuvar bulgular ortaya çıkar. İlk dönemde normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı var, plazma üre ve kreatinin düzeyleri normaldir. Bu maddelerin kan düzeyinin artması için, normal fonksiyonun %50 kadarının kaybı gerekir (109, 110). İkinci dönemde, hafif böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Basit olarak kreatinin klirensi ile belirlenebilen GFH düşüklüğü dışında, kronik böbrek yetmezliğinin belirgin klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur. Üçüncü dönemde orta derecede klinik belirtiler GFH ile belirlenebilir. Ayrıca bu evrede kalsiyum ve fosfor anormallikleri gözlenir. GFH düşüklüğünün yanı sıra BUN-kreatinin yüksekliği, anemi, polidipsi-noktüri de klinik tabloya eklenir (orta derecede renal yetmezlik). Dördüncü dönemde, ikinci dönemde gözlenen değişiklikler daha da belirgin hale gelir. Bunlara ek olarak kalsiyum düşüklüğü, fosfat yüksekliği, asidoz ve ürik asit yüksekliği eklenmiştir. İlerleyen anemi, asidoz, diğer klinik ve biyokimyasal belirtiler ile belirgin böbrek yetmezliği ortaya çıkmaktadır (ağır renal yetmezlik). Beşinci dönem, üremi dönemi olup bu dönemde yukarıdaki bulguların yanı sıra sistemlere ait bozukluklar klinik tabloya eklenmiştir. Renal yetmezliğin tüm bulguları belirginleşmiştir. Hastalar renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar. SDBY'de, böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucu giderek artan azotemi ve hemen hemen her organ sistemi ile ilgili belirti ve bulgular ortaya çıkar (109, 110, 111). Bununla birlikte bu evrelerin birbirilerine geçişinde enfeksiyonlar, kontrolsüz hipertansiyon, nefrotoksik ilaç kullanımı ve hipohipervolemi gibi bazı presipitan faktörler de rol oynayabilir (111).

Canlılarda böbrek dokusunda azalma olduğu zaman, geri kalan nefronlarda bir adaptasyon oluşur. Sağlam kalan nefronlarda büyüme ve GFH'de artma olur. Bu

sebepten dolayı KBY'nin orta derecedeyken teşhis edilmesi hastalığın ilerlememesi açısından oldukça önemlidir (111).

KBY'nin Amerika Birleşik Devletlerindeki en sık rastlanan iki nedeni diyabetik nefropati (DNP) ve hipertansiyondur. Buna karşın, diğer ülkelerin çoğunda glomerülonefritler ve piyelonefrit, KBY'nin en önemli nedenleridir. Ülkemizde ise son yıllarda yapılan çalışmalarda, KBY'li olguların %20-25'inde etiolojinin belirsiz olduğu, önde gelen belirli nedenler arasında sırasıyla DNP, kronik glomerülonefrit, hipertansiyon ve kronik piyelonefritin bulunduğu gözlenmiştir (106).

2.4. Biyokimyasal Belirteçler (Biyomarkerler)

2.4.1. Kreatinin

Kreatin, böbrekler, karaciğer ve pankreasta enzim aracılıklı iki reaksiyon ile sentezlenir. İlk reaksiyonda arginin ve glisinin transamidasyonu ile guanido asetat, ikinci reaksiyonda S-Adenozil metiyonin metil donörü olarak kullanılarak, guanidoasetat metilasyonu ile kreatin oluşur. Sonrasında kreatin, kan ile çizgili kaslar ve beyine giderek burada fosforillenir ve yüksek enerjili fosfokreatini oluşturur. Bu işlem için bir ATP harcanır. Kreatin ve fosfokreatin spontan olarak kreatinine dönüşür. Kreatinin, 113 Da ağırlığındadır, çizgili kaslarda bulunan kreatin ve fosfokreatin'in bir metabolitidir (112). Total vücut kreatinin'in %98'i kaslardadır ve bunun %60-70'i fosfokreatindir

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde geçerli bir kriter olarak kabul edilen serum kreatinini, aşağıdaki nedenlerden ötürü ABH tanısında iyi bir belirteç değildir:

1) Serum kreatinin değeri yaş, cinsiyet, kas kitlesi, kas metabolizması ve hidrasyon durumu ile büyük değişkenlik gösterir.

2) Serum kreatinin düzeyi, böbrek fonksiyonlarının yaklaşık % 50'si kaybedildikten sonra artmaya başlar.

3) GFH'nin çok azaldığı dönemde tübüler sekresyonla idrara kreatinin atılımı fazla olduğundan, ileri düzeyde böbrek yetmezliği oluştuğundan sonra serum kreatininini kullanarak hesaplanan GFH, olduğundan daha yüksek olarak bulunur.

4) GFH'nin akut değişimlerinde serum kreatinin değerinin bunu tam olarak yansıtması birkaç günde gerçekleşebilir. Oysa böbrek hasarının erken dönemde belirlenmesi, zamanında müdahaleye olanak sağlama yönünden önem taşır

5) Diyaliz yapılmaya başlandıktan sonra yüksek diffüzyon kapasitesi nedeniyle serum kreatinin ölçümüyle, gerçek böbrek fonksiyonları değerlendirilemez (113, 114).

Kreatinin kolay bulunabilir ve ucuz olmasına rağmen, yukarıda saydığımız nedenlerden dolayı, böbrek fonksiyonlarındaki akut değişikliklerde çok da güvenilir ve ideal bir belirteç değildir. Bunun için daha güvenilir ve güncel belirteçler arayışı devam etmektedir.

Günümüzde özellikle de böbrek transplantasyonundan sonra, böbrek fonksiyonlarının takibinde yeni belirteçler üzerinde çalışılmaktadır. Bu belirteçler arasında sistatin C, IL-18 (Interleukin-18) ve NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) önem taşımaktadır.

2.4.2 Sistatin C

Sistatin C, 122 aminoasitli, 13 kDa ağırlığında, nonglikozile polipeptidli bir sistein proteaz inhibitörüdür. γ -trace ya da post- γ globulin olarak adlandırılan sistatin C, düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, sistatin süper ailesinin bir üyesidir (115, 116). Sistatin süper ailesi 3 protein ailesine bölünmüştür (Tablo 2.11) (117, 118).

Tablo 13. Sistatin süper ailesi.

Aile 1	Aile 2	Aile 3
Sistatin A	Sistatin C	Düşük Molekül Ağırlıklı Kininojen (LMWK)
Sistatin B	Sistatin D Sistatin S Sistatin SU= SN Sistatin SA	Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen (HMWK)

Aile 1 üyeleri genel olarak intrasellüler, aile 2 üyeleri ekstrasellüler, aile 3 ise intravasküler dağılmıştır. Yapılan çalışmalarda sistatin A, epidermal hücrelerde ve polimorfonükleer lökositlerde bulunmuştur. Sistatin B, skuamöz epitel hücrelerinde ve lenfositlerde bulunmuştur. Sistatin C de, özellikle adrenal medullada, pankreas adacıklarında, tiroid bezinde ve adenohipofizde yoğun olarak bulunmuştur. Ayrıca beyin kortikal nöronlarında da varlığı tespit edilmiştir. Sistatin C, bütün dokularda ve biyolojik sıvılarda ölçülebilir miktarlardadır (119). Sistatin S, tükürük ve gözyaşı gibi temel sekresyonlarda bulunur (10).

Sistatin C, vücuttaki tüm çekirdekli hücrelerde, sabit bir hızda sentezlenir. Sentezinden sorumlu gen, 20. kromozom üzerindedir. Bütün ekstrasellüler sıvılarda, katepsin B, H, K, L ve S gibi papain süper ailesi sistein proteazların, dönüşümlü non-kovalent yarışmalı inhibitörüdür. Kısaca patojenlerden salgılanan ekzojen veya lizozomlardan açığa çıkan endojen proteazlardan, organizmayı koruma görevini üstlenmiştir (120, 121).

Sistatinler, endojen ve ekzojen sistein proteaz aktivitesini düzenler. Sistein proteazların, zarar verici proteolitik etkilerini düzenlemede ve lokal olarak sınırlamada rol oynadıklarına inanılmaktadır (117, 119). Sistatin C'nin, inflamatuvar süreçte kuvvetli bir düzenleyici olabileceği ve viral, bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı iddia edilmektedir. Hem kemotaktik, hemde kemokinetik etkisi olduğu görülmüştür. Sistatin C, lökosit kemotaksisini, fagositozunu modüle etmekte ve böylece inflamatuvar süreçte düzenleyici rol oynadığı öne sürülmektedir (117, 118, 122).

Sistemik dolaşımında sistatin C, sabit hızla üretilmekte ve elimine edilmektedir. Serum düzeyleri, yaş, cinsiyet, inflamatuvar ve immünolojik süreçler, vücut kas kitlesi gibi diğer faktörlerden etkilenmemektedir (121, 122). Sistatin C, hemen hemen tüm vücut sıvılarında fizyolojik pH'da pozitif yüklü, izoelektrik noktası (pI) 9,3 olan temel

bir mikroproteindir. Küçük molekül ağırlığı, bazik pH'ı ve sabit oluşum hızı nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre edilir, sekrete edilmez ve tübüler epitel hücrelerinde reabsorbe edilip hızla böbreklerden metabolize olur. Küçük molekül yapısı nedeniyle diğer proteinlere göre glomerüllerden daha iyi süzülür. Proksimal tübülden tamamına yakını geri emilerek tübülüs hücrelerinde katabolize edilir. Tüm vücut sıvılarında yer almasına rağmen serebrospinal sıvı, seminal plazmada yüksek konsantrasyonda, kolostrum, asit mayi, tükürük ve plevral sıvıda düşük konsantrasyonda bulunur (10, 121, 122). Serum sistatin C seviyesinin, GFH ile iyi korele olduğunu belirten bir çok çalışma yayınlanmıştır.

İnsan sistein proteazları, peptid ve proteinlerin intraselüler katabolizmasında, prohormonların proteolitik proçesinde, kollajen katabolizmasında ve normal dokunun malign hücrelerle penetrasyonunda da önemli rol oynar. Sistatin C, ölü hücrelerden sızan intraselüler enzimlerin bağ dokuyu hasarlamasını engeller (122, 123).

Vücut kas kitlesi azalmış ya da hızlı değişikliğe uğramış hasta grupları (yaşlılar ve çocuklar) ya da glomerüler filtrasyon hızının kesin tayininin kritik olduğu renal transplant hastaları için, sistatin C gibi yeni bir filtrasyon belirtecinin gelişimi faydalı olacaktır (9, 121, 124, 125). Bir yaşından sonra sistatin C konsantrasyonu sabittir. Normal serum sistatin C düzeyi 0,53-0,95 mg/L'dir. Normal plazma konsantrasyonu 1,0 mg/L (0,6- 2,5 mg/L)'dir (9). Üriner konsantrasyonu ise çok düşüktür (0,03-0,3 mg/L) (9, 121, 122). Serum kreatininin aksine sistatin C, yenidoğan hatta fetusun GFH'sinin hesaplanmasında kullanılabilir. Serum sistatin C, gestasyonel yaştan bağımsız olduğu için prematürelde de kullanılabilir (9, 121, 124).

Sistatin C'nin bilinen tek atılım yolu böbreklerdir. Böbrek hastalıklarında serum düzeyleri artmaktadır. Glomerülonefritte on kat, böbrek tübüler hastalıklarında ise daha fazla artmaktadır. Yüksek doz glukokortikoid sistatin C yapımını artırırken, düşük ya da orta doz etkisizdir (9, 123).

Sistatin C, renal transplant hastalarında incelenmiş, GFH ve transplant rejeksiyon değerlendirilmesinde yararlı bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür. Sistatin C, böbrek işlevleri azalmış hastalarda GFH ölçümünde güvenle kullanılabilir endojen bir maddedir (125, 126). Sistatin C, GFH'deki değişikliklerin izlenmesinde serum kreatinine göre daha duyarlı ve özgül bir parametredir (121, 125, 126).

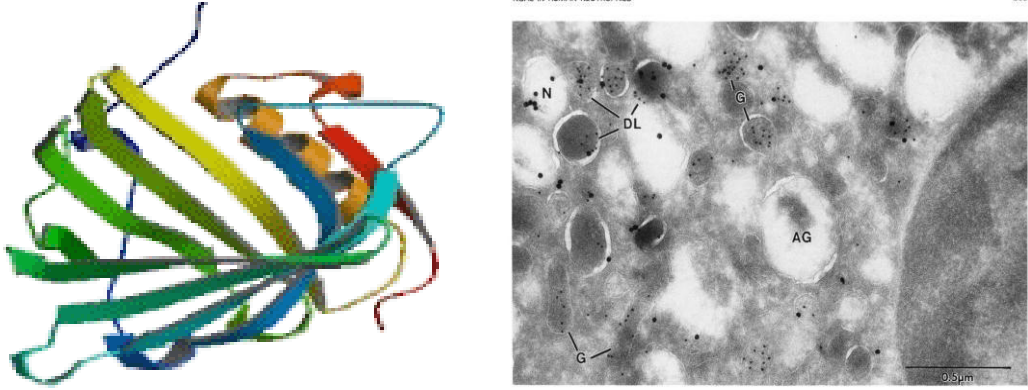
Serum sistatin C düzeylerinin, akut böbrek yetmezliği gibi hızlı GFH azalmalarında yapılan çalışmalarda, kreatinine göre daha erken bulgu verdiği, daha kullanışlı olduğu bildirilmiştir (127). Bundan dolayı renal transplantasyonda da bu amaçla kullanımı uygundur.

Sistatin C, kreatinine göre vücut kitlesi değişikliklerinden daha az etkilendiğinden, bozulmuş renal fonksiyonu duyarlı bir biçimde gösteren, serum kreatinine yerine kullanılan, erken bir indikatördür (128). Pretransplantasyon döneminde serum kreatinininden farklı olarak, sistatin C düzeyinde daha belirgin bir yükselme görülür. Böbrek transplantasyonu sonrasında, serum sistatin C konsantrasyonunun kreatinine göre daha hızlı normale döndüğü de gözlenmiştir. Transplantasyon olgularında akut rejeksiyon durumunda, sistatin C ile serum kreatinin düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur (128).

Günümüzde GFH tayininde altın standart olarak inülin klirensi, Cr EDTA (etilen diamin tetraasetik asit), Tc99-DTPA(dietilen triaminopentoasetik asit) gibi radyoaktif madde klirensleri altın standart olarak kabul edilmektedir. Fakat bu yöntemlerin uygulamalarının invazif ve pahalı olması, gelişmiş laboratuvar şartları ve zaman gerektiren işlemler olması klinik pratikte uygulanımlarını kısıtlamaktadır. Ayrıca, radyonüklid ajanların anafilaksi ve radyasyon maruziyeti riski gibi yan etkilerinin olması ve inülin klirensinde birkaç kez idrar toplama gerekliliğinin olması bu yöntemlerin dezavantajlarını artırmaktadır (129, 130).

Sistatin C'nin kan düzeyinin kararlı olması, glomerüllerden serbestçe filtre edilmesi, proksimal tübüllerden tamamına yakın miktarının reabsorbe edilip burada katabolize olması ve tübüllerden sekrete edilmemesi, yaş, cinsiyet, ırk ve vücut yapı özellikleri gibi faktörlerden etkilenmiyor olması, 1 yaşından sonra düzeyinin kararlı olması, idrar toplama gibi güçlüğü olmaması ve serum düzeyinin ilaçlardan etkilenmiyor olması nedeniyle GFH tayininde iyi bir belirteç olduğu konusunda literatürde görüş birliğine varılmıştır (9, 10).

2.4.3 Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)



Şekil 9. NGAL kaliks yapısı ve nötrofil granüllerinin içerisinde NGAL birikimi

NGAL, nötrofil granüllerinde bulunan 25 kDA büyüklüğünde bir glikoproteindir (131). NGAL, çeşitli patolojik durumlarda renal tübüler hücrelerden, hepatositlerden ve immün hücrelerden eksprese ve sekrete edilir. Bakteriostatik etkileri vardır (11). İnflamasyon alanlarındaki bakteriyel ürünleri çöpçülere sunar (132, 133). Bir inflamasyon modülatörüdür (134, 135). NGAL, Lipokalin 2 olarak da bilinmekte olup Lipokalin süperailisine dahildir (136). İlk olarak SV-40(Simian virüs 40) ile enfekte primer fare böbrek hücrelerinde 24p3 lokalizasyonunda tespit edilmiştir (137). Daha sonra insandaki homolog proteini, nötrofillerin spesifik granüllerinde bulunmuştur (131, 132). Bu MMP-9(Matriks Metalloproteinaz-9) ile benzer aktivasyon içermektedir ve degradasyondan sonra da korunmaktadır (138).

Fizyolojik şartlarda, NGAL diğer küçük moleküller olan lipokalinler gibi glomerüllerden filtre olmakta, hemen tamama yakını proksimal tübüldeki fırçamsı kenarda eksprese olan megalin reseptörleri aracılığıyla absorbe edilmekte ve endositoz ile hücre içine alınmaktadır. Sonuçta, sağlıklı bireylerde idrarda düşük miktarda (~5ng/ml) bulunmaktadır (12). Küçük moleküler ağırlığı nedeniyle , kolaylıkla idrara ekskrete edilmekte ve artışın nedeni ne olursa olsun korele olarak plazma ve serumda tayin edilebilmektedir (139).

NGAL'in erişkin böbrek hücreleri üzerinde belirgin bir diferensiasyon ve proliferasyon etkisi gösterilmiştir. NGAL'in toplayıcı kanal hücreleri üzerinde epitelyal büyüme ve tübül benzeri yapıların oluşumunu sağladığı, genetik inaktivasyon durumunda ise epitelyal gelişimin bloke olduğu ve organize olmayan ve kistik yapıların oluştuğu gözlemlenmiştir (140).

Günümüzde renal hücreler üzerine etkisinin mekanizması tam olarak gösterilememekle birlikte, muhtemelen bu etkinin NGAL ile demir bağlayıcı sideroforlar arası etkileşim ve özgül yüzey reseptörleri aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. NGAL'in hücre içi aktivitesi, hücre içine yalnız protein yapısında (ApoNGAL) ya da demir bağlayıcı sideroforlar ile kompleks halinde (Holo-NGAL) alınıp alınmadığına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Holo-NGAL, endosomal veziküllerin içine alındıktan sonra sitoplazmik alana göç etmekte, siderofor-demir kompleksi açığa çıkmakta ve demir bağımlı spesifik yollar aktive olmaktadır. Protein yapı ise, ya degrade olmakta ya da tekrar hücre dışına atılmaktadır. Tersine, Apo-NGAL ise hücre içine alındıktan sonra hücreSEL demiri bir mıknatıs gibi çekmekte ve ekstraselüler aralığa yönlendirmektedir. Sonuçta hücreSEL demir havuzunun tüketimine yol açmakta olduğu ve muhtemelen apoptozise aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu apoptotik etkinin, NGAL'in antibakteriyel etkisine aracılık ettiği düşünülmektedir. Embriyonel böbrek gelişimi üzerinde demir transportunda, transferrinin aracılık ettiği yoldan ayrı olarak alternatif bir yolak varlığının önemi vurgulanmıştır (141). Ayrıca, matrix metalloproteinaz 9 ile bağlanma ve ekstraselüler protein kinaz aktivasyonunun da NGAL'in büyüme ve farklılaşma üzerine olan etkisinden sorumlu tutulmaktadır (12).

NGAL yoksunluğunun Gram (-) bakteri enfeksiyon sıklığında artışa ve belirgin bir şekilde sepsis sıklığında artışa yol açtığı gösterilmiştir (142). Fizyolojik koşullarda bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofil aktivasyonuna bağlı NGAL düzeylerinde artış tespit edilmiş olup, antibakteriyel etkisi sayesinde doğal immünyetede rol oynadığı düşünülmektedir (143). Bununla birlikte, enfektif sürecin eşlik etmediği bazı sistemik hastalıklarda doku hasarı sonucu akut faz belirteci olarak arttığı gösterilmiştir. Örneğin; deri, distal ve proksimal hava yolları, intestinal doku epiteli infalamasyonu, adenom ve meme kanseri gibi durumlarda NGAL'in uyarıldığı gösterilmiştir (144, 145).

Böbrek tübüllerinde değişik tipte zararlı stimülasyonlara bağlı saatler içinde NGAL messenger RNA'nın upregüle olduğu ve NGAL'in stres ile uyarılan renal belirteç panelinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir (12).

Değişik renal patolojilerde NGAL'in bir belirteç olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir. ABH'da serum kreatin yüksekliğinden 48 saat önce idrar NGAL

düzeylerinin bazale göre altı kat arttığı ve ABH'nin erken tanısı için iyi bir belirteç olduğu tespit edilmiştir (146).

Bununla birlikte; kronik böbrek hastalıklarında GFH ve serum kreatin değişiklikleri daha ortaya çıkmadan ve persistant ağır proteinürisi olan hastalarda rezidüel GFH'den bağımsız olarak idrar NGAL'in belirgin olarak artıyor olmasının, vakaların erken tespiti açısından önem taşıdığı anlaşılmıştır (12, 147).

Proteinürik hastalıklarda ise diğer plazma proteinleri gibi, hasarlanmış glomerüllerden yüksek miktarda kaybedilmektedir ve megalin reseptörleri bu masif protein ile satüre olup reabsorbsiyon kapasitesi azalmaktadır. Persistan proteinüri nedeniyle intratübüler plazma protein varlığının; kompleman kaskad aktivasyonuna ve apoptozise, tübüler atrofi ve intersitisiyel fibrozise yol açtığı bilinmektedir (148). Tübüler hasar sonucu fırçamsı kenardaki megalin reseptörü kapasitesinin azalmasına ikincil olarak NGAL kaybının arttığı düşünülmektedir. İntraselüler oksidatif stres ve kompleman ile uyarılmış apoptozise kompensatuar yanıt olarak, hasarlı tübüler hücrelerin aktif NGAL üretimine yol açtığı düşünülmektedir (12). Tüm bunlar; NGAL'in hem glomerüler, hem de tübüler disfonksiyon durumunda iyi bir tanısal belirteç olduğunu göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışma Ocak 2017 ile Şubat 2017 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvurup DE ve DEA'sı saptanan 1 yaş ile 18 yaş arasındaki çocuklar ve sağlıklı kontrol grubunda yapıldı.

Tam kan sayımı, periferik yayma ve serum ferritin düzeylerine bakılarak Hb ve MCV düzeyleri yaşına göre -2 SD'nin ve serum ferritin düzeyi 10 ng/ml' nin altında olan 16 çocuğa DEA tanısı konularak grup II oluşturuldu. Tam kan parametreleri yaşına göre normal değerlerde (66) ancak serum ferritin düzeyi 10 ng/ml' nin altında olan 32 çocuğa DE tanısı konularak grup I oluşturuldu. Hematolojik bulguları yaş ve cinsiyetlerine uygun olarak normal sınırlarda olan 52 sağlıklı çocuktan kontrol grubu oluşturuldu.

Herhangi bir kronik hastalık veya enfeksiyon hikâyesi olmayan, daha önce demir tedavisi almamış olgular çalışmaya alındı. Tam idrar analizi ve gerektiğinde idrar kültürü değerlendirilerek idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklar çalışma dışında bırakıldı. Kombine eksikliklere bağlı anemiler içerisinde vitamin B12 ve DE'nin birlikte olduğu anemiler nispeten daha sık gözlenmekte olup, bu olgular mikrositik ve hipokromik eritrosit indekslerine de sahip olabilmektedir. Bu nedenle vitamin B12 ve folik asit düzeylerine bakılarak eksikliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Kullanılan Ölçümler ve Yöntemleri

Kan basıncı, hastaların yaş ve somatik yapısına uygun manşon ile ölçüldü. Kan basıncı değerleri yaş, cinsiyet ve boy percentiline göre kan basıncı percentillerine bakılarak değerlendirildi (149). Vücut kitle indeksi (BMI, kg/m²) hesaplanması ağırlık/boy² olarak yapıldı. Yaşa göre 5.-85. percentiller arası normal olarak değerlendirildi.

Tüm çocukların tam kan sayımı, periferik yayma, serum BUN, serum kreatinin, ferritin, demir, SDBK, sistatin C, vitamin B12 ve folat düzeyleri, tam idrar analizi, NGAL ve idrar kreatinin düzeyleri ölçüldü.

Tam kan sayımı için kan örnekleri tripotasyum EDTA içeren tüplere (VACUTAINER™, Beckton Dickinson Vacutainer Systems, Plymouth, UK) alındı ve 5 ml'si değerlendirildi. Tam kan sayımı; Advia 120® (Bayer Diagnostics, GmbH, Germany) otoanalizörü ile gerçekleştirildi: Hb, Htc, MCV, MCH, trombosit değerleri saptandı. Tam kan sayımı parametreleri cinsiyet ve yaşa göre değer aralıklarına bakılarak değerlendirildi (66).

SD, SDBK, TS iyonize tüpe 1.5 ml kan örneği alınıp, Cobas Integra 800 Roche Diagnostic cihazıyla spektrofotometrik metotla ölçülmüştür. Laboratuvarımızdaki serum demir normal değer aralığı 50-170 µg/dl, serum demir bağlama kapasitesi normal aralığı 112-347 µg/dl'dir. Transferrin saturasyonu ise "SD/SDBK×100" oranı hesaplanarak elde edilmiştir. BUN, kreatinin, vitamin B12, folat düzeyi için kan örnekleri düz tüplere (Vacutter® greiner bio-one Austria) alındı. Serum BUN, kreatinin kolorimetrik metotla Olympus AU 2700 (Hamburg, Almanya) otoanalizöründe Olympus reaktifleri kullanılarak ölçüldü. Serum ferritin, vitamin B12, folat ölçümleri elektrokemilüminesans metotla Roche Modular E170 analizöründe (Osaka, Japonya) yapıldı. 10 ng/mL altındaki serum ferritin değerleri hipoferritinemi olarak değerlendirildi. Vitamin B12 için referans aralık 197- 866 pg/mL olarak alındı. Folat için referans aralık 3.1- 17.5 ng/mL olarak değerlendirildi. BUN için referans aralığı: 5-25 mg/dl, serum kreatinin için aralık: 0,4-1,3 mg/dl olarak belirlendi.

Serum sistatin C düzeyleri, N-Latex Cystatin C kiti kullanılarak (referans aralığı: 0,62-1,11 mg/L), particle-enhanced immunonefelometrik yöntemle Bn ProSpec 2 nefelometre cihazında ölçüldü. Deneyin prensibi, Sistatin C'ye karşı oluşturulmuş polisteren partiküllerle kaplı antikorları içeren kit içeriğinin, sistatin C içeren örnekle karşılaştığında aglütinasyon oluşması esasına dayanmaktadır. Nefelometrede saçılan ışığın yoğunluğu, örnekteki sistatin C konsantrasyonuna bağlıdır ve sistatin C konsantrasyonu standardlar yardımı ile hesaplanır.

GFH (ml/dk/1,73 m²), Schwartz formülü ile ($K * L / P Cr$) hesaplandı. (P Cr: Plazma Cr düzeyi; L:cm cinsinden boy; K: yaş ve cinsiyete bağlı sabit). GFH için 60-169 ml/dk/1,73 m² arası değerler normal olarak kabul edildi.

Alınan idrar örneklerinden, idrar biyokimyası kreatinin ve NGAL düzeyleri ölçüldü ve tam idrar analizi yapıldı. Tam idrar testinin kimyasal analizi tam otomatik idrar strip okuyucu cihazı olan Roche Urisys 2400 cihazında (Osaka, Japonya) yapıldı. İdrar testinin mikroskopik analizi flow sitometrik teknikle UF-100 cihazında (Sysmex Corp. Illinois, ABD) yapıldı. İdrar kreatinin kolorimetrik metodla Olympus AU 2700 (Hamburg, Almanya) otoanalizöründe Olympus reaktifleri kullanılarak ölçüldü (referans aralığı: 30-220 mg/dl).

NGAL, Architect Urine NGAL kiti kullanılarak (referans aralığı: $\leq 131,7$ ng/ml), insan idrarında bulunan NGAL'in kantitatif belirlenmesi için CMIA teknolojisi ile Chemiflex olarak adlandırılan esnek tetkik protokolleri kullanılarak iki adımlı bir immünolojik testle ölçüldü. Bu immünolojik testte ilk adımda numune ve yıkama tamponu bir 1/10 numune dilüsyonu üretmek için birleştirilir. Önceden seyreltilmiş numunenin bir kısmı, yıkama tamponu ve NGAL kaplı paramanyetik mikropartiküller birleştirilir. Numunede mevcut NGAL, anti NGAL kaplı mikropartiküllere tutunur. İkinci adıma, anti-NGAL akridinium etiketli konjugat ilave edilir. Diğer bir yıkama dönüşümünden sonra pretrigger ve trigger solüsyonları reaksiyon karışımına ilave edilir. Elde edilen kemilüminesan reaksiyon, relatif ışık üniteleri (RLU'lar) olarak ölçülür.

3.3 Etik Kurul İzni

Bu çalışma için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 4 Ocak 2017 tarih ve YEREL ETİK KURUL:04012014 -4 sayılı etik kurul kararı ile izin alındı. Çalışma öncesinde, hasta ailelerine çalışmanın içeriği ve şekli anlatılarak yazılı onamları alındı.

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde kalitatif (nitel) veriler için sayıları ve yüzdeleri verilmiştir. Kantitatif (nicel) veriler için ise tanımlayıcı istatistiksel metodlardan ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler verilmiştir. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. İki den fazla düzeye sahip grupların karşılaştırılmasında, normallik varsayımı sağlandığında Tek Yönlü Anova ve farklılığa neden olan grubun tespitinde "Least Significant Difference" (LSD) testi, normallik varsayımı sağlanmadığında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Conover-Inman test testi kullanılmıştır. Sistatin C ve NGAL için demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinde kullanılabilir cut-off değerini belirlemede Roc eğrisi analizi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişki varlığının tespiti için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 1-18 yaş arasında DE tanılı 32 çocuk (Grup I), DEA tanılı 16 çocuk (Grup II) ve kontrol grubunda (Grup III) sağlıklı 52 çocuk olmak üzere toplam 100 çocuk alındı.

4.1. Grupların Demografik Verileri ve Kan Basınçları

Grup I'in yaş ortalaması 5.88 ± 5.21 yıl, Grup II'nin 4.33 ± 4.24 yıl ve grup III'ün 5.98 ± 3.95 yıldır. Her üç grubun yaş ortalaması arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.414$) (Tablo13).

Grup I'de 13 kız (%40.1), 19 erkek (%59.4), Grup II'de 5 kız (%31.2), 11 erkek (%68) ve Grup III'de 15 kız (%28.8), 37 erkek (%59.4) vardı. Gruplar arasında cinsiyet yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.530$) (Tablo13).

Grup I'dekilerin BMI 17.58 ± 2.87 kg/m^2 , Grup II'dekilerin BMI 15.90 ± 2.25 kg/m^2 ve Grup III'dekilerin BMI 16.40 ± 2.78 kg/m^2 idi. Gruplar arasında BMI yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.074$) (Tablo13).

Tablo 14. Grupların demografik verileri

	Grup I (n=32)	Grup II (n=16)	Grup III (n=52)	p değeri
Yaş*	5.88 ± 5.21 (1-17.3)	4.33 ± 4.24 (1.00-17.3)	5.98 ± 3.95 (1.30-17.80)	0.414
Cinsiyet,				
Kız*	13 (%40.1)	5 (%31.2)	15 (%28.8)	
Erkek*	19 (%59.4)	11 (%68.8)	37(%59.4)	0.530
BMI (kg/m^2)*	17.58 ± 2.87 (12.58-23.80)	15.90 ± 2.25 (12.97-21.82)	16.40 ± 2.78 (12.25-23)	0.074

*: Değerler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Çocukların kan basınçları yaş, cinsiyet ve boya göre kan basıncı persentil değerlerine bakılarak değerlendirildi (155), tüm grupların kan basınçları 95 persentilin altında olarak ölçüldü ve hipertansiyon olasılığı dışlandı. Gruplar arasında sistolik ve

diyastolik kan basınçları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Sırasıyla $p=0.173$, $p=0.723$) (Tablo 14).

Tablo 15. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarının gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup I (n=32)	Grup II (n=16)	Grup III (n=52)	p değeri
Sistolik kan basıncı (mmHg)*	85.88±11.62 (58-110)	83.38±5.99 (75-100)	88.29±9.11 (70-110)	0.173
Diyastolik kan basıncı (mmHg)*	51.03±7.88 (35-60)	50.31±9.26 (35—65)	51.90±6.57 (40-65)	0.723

*: Değerler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

4.2 Tam Kan Parametreleri, Demir, Serum Demir Bağlama Kapasitesi, Transferin Satüasyonu ve Ferritin Düzeyleri

Grup I'de Grup III'e göre Hb, hematokrit, MCV, MCH, ferritin, demir ve TS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak (Sırasıyla $p<0.001$, $p<0.003$, $p<0.007$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.007$), SDBK ise anlamlı yüksek olarak ($p<0.001$) saptandı (Tablo 15).

Grup II'de Grup III'e göre Hb, hematokrit, MCV, MCH, ferritin, demir ve TS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak (Sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$), SDBK ise anlamlı yüksek olarak ($p<0.001$) saptandı (Tablo 15).

Grup II'de Grup I'e göre Hb, hematokrit, MCV, MCH, demir düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak (Sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) saptandı. Ferritin ve SDBK açısından Grup I ve II arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 16. Çalışma grupları arasında tam kan parametreleri serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup I (n=32)	Grup II (n=16)	Grup III (n=52)	p değeri
Hemoglobin (g/dl)*	12,64±0,9 (11.1-15.2)	10.09±0.78 (8.57-11.2)	13.78±1.18 (11.60-17.60)	Grup I ve III p<0.001 Grup II ve III p<0.001 Grup I ve II p <0.001
Hematokrit %*	38.24±3.75 (32.20-52.2)	31.85±3.70 (25.70-38.4)	40.68±3.33 (35-49.70)	Grup I ve III p<0.003 Grup II ve III p<0.001 Grup I ve II p<0.001
MCV (fL)*	76.47±5.27 (64.50-88.5)	67.30±11.38 (35.10-79.8)	80.21±3.68 (71.70-87.80)	Grup I ve III p<0.007 Grup II ve III p<0.001 Grup I ve II p<0.001
MCH (pg)*	25.74±2.00 (21.50-29.9)	23.08±3.22 (18.30-28.7)	27.38±1.52 (24.40-30.68)	Grup I ve III p<0.001 Grup II ve III p<0.001 Grup I ve II p<0.001
Ferritin (ng/mL)*	9.08±2.23 (4.16-12.3)	6.57±2.69 (2.21-10.97)	30.59±18.21 (12.88-116)	Grup I ve III p<0.001 Grup II ve III p<0.001 Grup I ve II= 0.491
Demir (µg/dL)*	46.64±17.19 (1.20-71)	22.55±8.66 (10-37)	75.50±33.36 (31-179)	Grup I ve III p<0.001 Grup II ve III p<0.001 Grup I ve II p=0.001
Serum demir bağlama kapasitesi (µg/dL)*	308.01±94.6 (25.4-450)	345.06±59.5 (231-455)	266.08±52.88 (125-414)	Grup I ve III p<0.001 Grup II ve III p<0.001 Grup I ve II p= 0.086
Transferrin saturasyonu %*	15±4 (8-26)	7±3 (2-11)	31±22 (12-106)	Grup I ve III p=0.007 Grup II ve III p<0.001 Grup I ve II p<0.001

*: Değerler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

4.3. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Gruplar arasında BUN, serum kreatinin ve idrar kreatinin düzeylerinin ve GFH değerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 16).

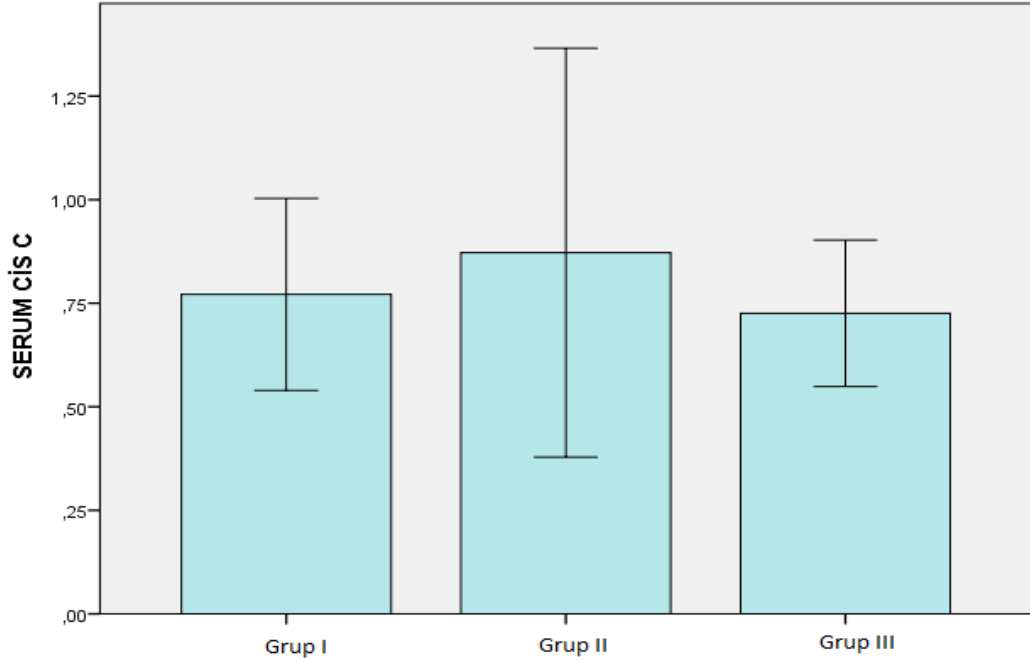
Sistatin C düzeyleri Grup I'de Grup II'ye göre ve Grup II'de Grup III'e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulundu (Sırasıyla $p=0.016$ ve $p=0,001$) (Tablo 16) (Şekil 10). Sistatin C düzeyleri açısından Grup I ve Grup II arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 16).

NGAL düzeyleri Grup I'de ve Grup II'de Grup III'e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulundu (Sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$) (Tablo 16) (Şekil 11).

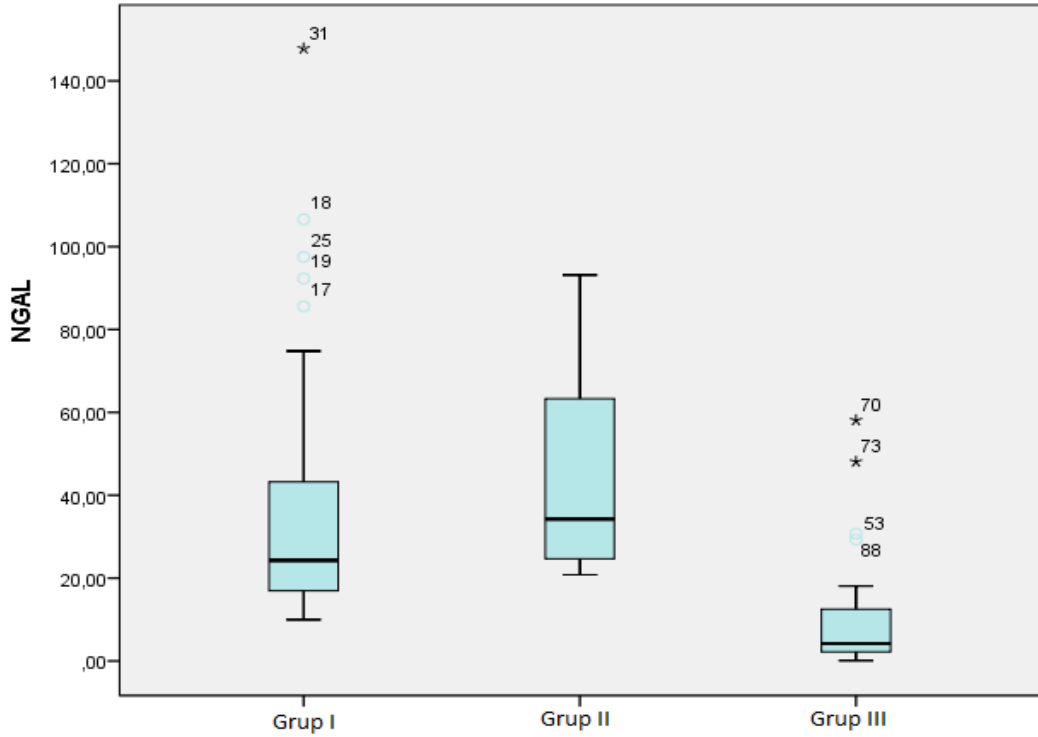
Tablo 17. Böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması

	Grup I (n=32)	Grup II (n=16)	Grup III (n=52)	p değeri
Serum kreatinin (mg/dl)*	0.50±0.11 (0.34-0.89)	0.45±0.08 (0.30-0.60)	0.51±0.11 (0.38-0.92)	Grup I ve III $p=0.438$ Grup II ve III $p=0.072$ Grup I ve II $p=0.114$
İdrar kreatinin (mg/dl)*	81.33±46.79 (10.10-212.5)	62.81±28.74 (7.80-122.47)	100.73±76.7, (14.2-221.1)	Grup I ve III $p=0.337$ Grup II ve III $p=0.625$ Grup I ve II $p=0.974$
BUN (mg/dl)*	10.50±2.44 (6-17)	10.81±2.59 (5.00-16)	10.79±2.72 (5-18)	Grup I ve III $p=0,625$ Grup II ve III $p=0.974$ Grup I ve II $p=0.697$
Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1,73m ²)*	115.61±20.57 (77.9-161.91)	113.65±23.82 (65.08-151.2)	122.99±18 (80-170.3)	Grup I ve III $p=0.107$ Grup II ve III $p=0.109$ Grup I ve II $p=0.751$
Sistatin C (ng/ml)*	0.77±0.12 (0.55-1.15)	0.87±0.25 (0.63-1.63)	0.73±0.09 (0.55-0.93)	Grup I ve III $p=0.131$ Grup II ve III $p=0.001$ Grup I ve II $p=0.016$
NGAL (ng/ml)*	37.87±33.66 (10.00-147.8)	45.09±25.84 (20.81-93.16)	9.12±12.43 (0.10-58.1)	Grup I ve III $p<0.001$ Grup II ve III $p<0.001$ Grup I ve II $p=0.614$

*: Değerler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.



Şekil 10. Çalışma gruplarında sistatin C değerlerinin karşılaştırılması

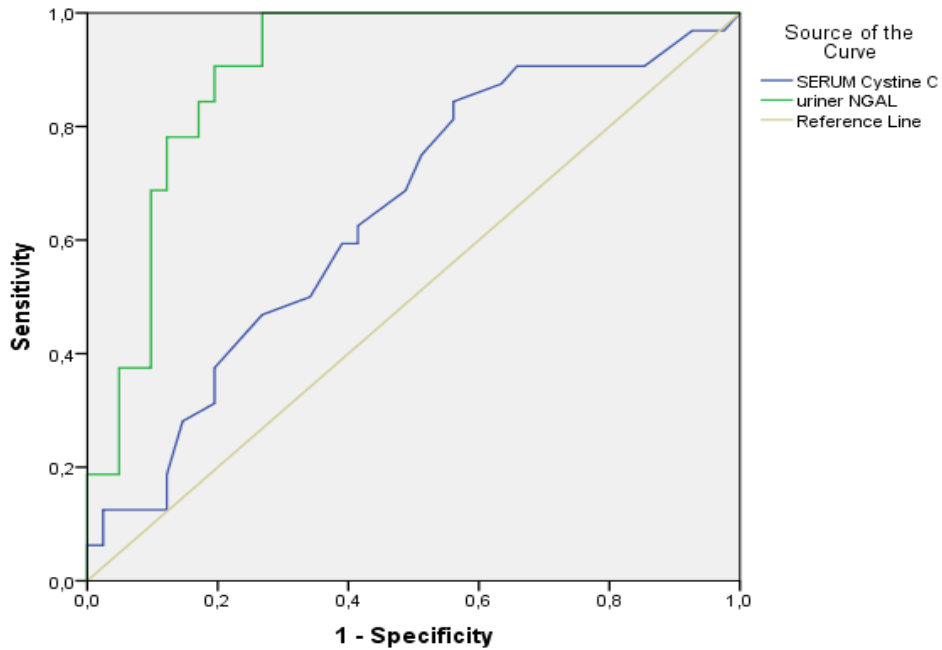


Şekil 11. Çalışma gruplarında NGAL değerlerinin karşılaştırılması

Grup I'de sistatin C için ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0.46, cut-off değeri 0,58 olarak kabul edildiğinde, sensitivite %96.9, spesifisite %0.24 olarak bulundu. Cut-off değeri 0.965 olarak kabul edildiğinde, sensitivite %0.63, spesifisite %100 olarak bulundu. NGAL için ise ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,901 cut-off değeri 9.9 olarak kabul edildiğinde, sensitivite %100, spesifisite %73.2 olarak saptandı. Cut-off değeri 66.45 olarak kabul edildiğinde, sensitivite %18.8, spesifisite %100 olarak saptandı (Tablo 17) (Şekil 12).

Tablo 18. Grup I'de cut-off değerine bağlı sensitivite, spesifisite değerleri

	ROC eğrisi altındaki alan (95% CI)	Cut-off değeri	Sensitivite	Spesifisite
Sistatin C	0.46 (0.519 – 0.774)	0.58	%96.9	%0.24
		0.9650	%0.63	%100
NGAL	0.901 (0.828 – 0.973)	9.90	%100	%73,2
		66.45	%18,8	%100

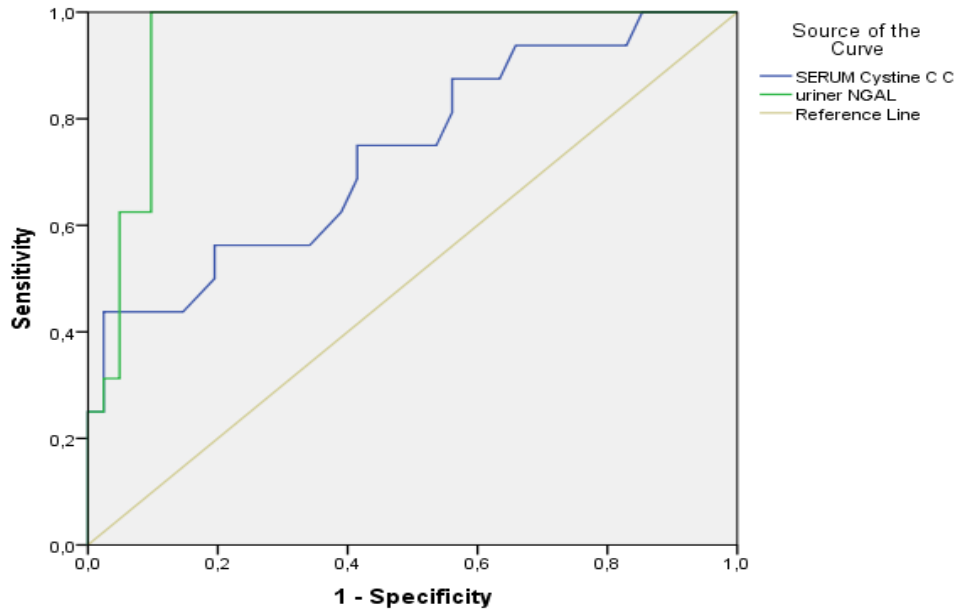


Şekil 12. Grup I'de sistatin C ve NGAL için ROC eğrisi

Grup II’de sistatin C için ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0.736, cut-off değeri 0.625 olarak kabul edildiğinde, sensitivite %100, spesifisite %14.6 olarak saptandı. Cut-off değeri 0.935 olarak kabul edildiğinde, sensitivite %0.25, spesifisite %100 olarak saptandı. NGAL için ise ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0.947, cut-off değeri 19.45 olarak kabul edildiğinde, sensitivite %100, spesifisite %99 olarak saptandı. Cut-off değeri 66.10 olarak kabul edildiğinde, sensitivite %25, spesifisite %100 olarak saptandı (Tablo 19) (Şekil 13).

Tablo 19. Grup II’de cut-off değerine bağlı sensitivite, spesifisite değerleri

	ROC eğrisi altındaki alan (95% CI)	Cut-off değeri	Sensitivite	Spesifisite
Sistatin C	0.736 (0.587 – 0.886)	0.6250	%100	%14,6
		0.9350	%25	%100
NGAL	0.947 (0.890 – 1.000)	19.45	%100	%99
		66.10	%25	%100



Şekil 13. Grup II’de sistatin C ve NGAL için ROC eğrisi

4.4. Hemoglobin, Ferritin, Sistatin C ve NGAL Arasındaki Korelasyon Analizleri

Ferritin ile sistatin C ve NGAL arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon (Sırasıyla $r = -0.321$, $r = -0.615$; $p = 0.01$, $p < 0,001$) saptandı. Ferritin azaldıkça, sistatin C ve NGAL artmaktadır. Ferritin ile Hb arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon ($r = 0,624$, $p = 0,001$) saptandı. Ferritin arttıkça, Hb artmaktadır (Tablo 19).

NGAL ile Hb arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon ($r = -0.468$, $p = 0,001$) saptandı. Hb azaldıkça, NGAL artmaktadır. Sistatin C ile Hb arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 19).

Sistatin C ile NGAL arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon ($r = 0.297$, $p = 0.005$) saptandı. Sistatin C arttıkça, NGAL artmaktadır (Tablo 19).

Tablo 20. Hemoglobin, ferritin, sistatin C ve NGAL arasındaki korelasyon analizi*

	Ferritin (ng/mL)	Sistatin C (ng/ml)	NGAL (ng/ml)	Hemoglobin (g/dl)
r	1,000	-0,321	-0,615	0,624
Ferritin (ng/mL)				
p	.	0,001	<0,001	0,001
r	-0,321**	1,000	0,297	-0,187
Sistatin C (ng/ml)				
p	0,001	.	0,005	0,063
r	-0,615**	0,297	1,000	-0,468
NGAL (ng/ml)				
p	<0,001	0,005	.	0,001
r	0,624	-0,187	-0,468	1,000
Hemoglobin (g/dl)				
p	0,001	0,063	0,001	.

*: Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır, r: korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Klinik olarak DE'nin bulguları dokulara oksijenin ulaşmasındaki eksikliğe ve dokudaki demir deposunun yetersizliğine bağlı oluşmaktadır. Oksijen ve demir yetersizliğine bağlı olarak hücrelerde moleküler ve biyokimyasal düzeylerde değişiklikler meydana gelmekte, bundan çeşitli organlar farklı düzeylerde etkilenmektedir. Çocuklarda DE ve DEA gelişme geriliğine, davranış bozukluklarına ve geri dönüşümsüz öğrenme yetisinde bozulmalara neden olmaktadır. DEA tedavi edilse bile bilişsel yetilerdeki değişiklikler düzelmemektedir. Bu nedenle anemi gelişmeden DE'nin erken dönemde tanınması ve tedavisi nörokognitif bozuklukları önlemede son derece önemlidir.

Demir eksikliğine bağlı kronik renal hipoksi mitokondriyal enerji metabolizmasını bozarak renal fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilmektedir. Böbrek hücrelerindeki oksijen açığı ve azalmış besin öğeleri hücre fonksiyonlarını değiştirebilir ve bu değişiklikte anemik hipoksi ve renal dokudaki demir eksikliği anahtar rol oynar (8). Demir eksikliğinin renal fonksiyonlar üzerine olan bu muhtemel etkisi yeterince araştırılmamıştır. Demir eksikliği anemisine bağlı gelişen renal fonksiyon bozukluğunun nedenlerini saptamak için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu nedenle bu çalışma, DE ve DEA'sı olan hastalar ve sağlıklı çocuklar incelenerek hem DE'nin hem de DEA'nın renal fonksiyonlar üzerindeki etkisini incelemek amacı ile yapılmıştır.

Çalışmamızda Grup I'de Grup III'e göre ve Grup II'de Grup III'e göre Hb, hematokrit, MCV, MCH, ferritin, demir ve TS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük, SDBK ise anlamlı yüksek saptandı. Grup II'de grup I'e göre Hb, hematokrit, MCV, MCH, demir, TS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Ferritin ve SDBK açısından Grup II'de Grup I'e göre anlamlı farklılık saptanmadı. Eritrosit yapımı için gereken demir yeterli değilse, depolar boşalmışsa, Hb, hematokrit, MCV, MCH düşmektedir, DE oluşmaktadır ve Hb'nin daha da ($-2SD$ 'nin altına) düşmesiyle hipokrom mikrositer anemi olan DEA görülmektedir. Dolayısıyla bu durum DE ve DEA'nın tam kan parametrelerine beklenen yansımasıdır. Çalışmamızda hasta

gruplarında kontrol grubuna göre SD azalmış, artmış demir ihtiyacından kaynaklı SDBK ise artmış ve ikisinin birbirine oranı olan TS ise azalmıştır. Demir deposunu gösteren ise serum ferritin düzeyidir. Çalışmamızda hasta gruplarını Grup I ve II oluşturduğu için ferritin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Grup I ve Grup II'nin ikisi de demir eksikliği olan gruplar olduğu için ferritin bu iki grup arasında farklılık göstermemesi beklenen bir durumdur. Demir eksikliği anemisi tanısında kullanılan klasik parametreler içinde en değerli kabul edilen ferritin, akut faz reaktanı olarak yükseldiği için özellikle hem DEA hem de inflamatuvar durumların birlikte olduğu vakalarda tanıda güçlük yaşanmaktadır.

Renal korteksin hipoksik durumlara oldukça duyarlı olduğu bilinmektedir. Renal kortekste peritübüler fibroblastlar hipoksi esnasında eritropoetin üretmektedir (150). Talasemili hastalarda renal tübüler fonksiyon bozukluğu prevalansı yüksektir ve bu bozulma kronik anemiye ve demir yüklenmesine bağlanmaktadır. Fonksiyon bozukluğunun ciddiyeti aneminin derecesi, hipertransfüzyon ve demir şelasyon tedavisi ile yakından ilişkilidir. Bu da aşırı demir depolanmasına bağlı artmış oksidasyon ve aneminin renal tübüler hasara neden olduğu görüşünü desteklemektedir (151,154). Bununla birlikte demir şelasyon tedavisi ve aneminin derinliğinin artması glomerüler fonksiyonları da bozmaktadır. Al-Khabori ve ark beta-talasemi majörlü hastalara verilen demir şelasyon tedavisinin glomerüler fonksiyonlara etkisini sistatin C'ye bakarak kanıtlamışlardır (152). Ali ve Mahmoud da benzer bir çalışma yapıp beta-talasemi majörde oluşan glomerüler fonksiyon kaybını kreatininden daha yüksek spesifitesini ve sensitivitesini olan sistatin C ile göstermişlerdir (153). Uzun ve ark. çocuklarda beta-talaseminin farklı formları arasında glomerüler ve tübüler fonksiyonlara bakmışlar; GFH, serum sistatin C ve tübüler fonksiyonların beta-talasemi majörde ve beta-talasemi intermediada, beta-talasemi minör ve kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Böylece beta-talasemi majör ve beta-talasemi intermedianın renal fonksiyon bozukluğu açısından yüksek riskte olduğunu, beta-talasemi minörlü çocuklarda ise renal fonksiyon bozukluğunun görülmediğini saptamışlardır (155). Bu çalışmalar, anemili veya anemisiz hipokrom mikrositer görünüm ile giden durumlarda renal fonksiyonların etkilenebileceğine işaret etmektedir (8,17,156,157,158). Bizim çalışmamızın diğer çalışmalardan farkı çocukluk çağı DE ve DEA'de renal fonksiyonlardaki olumsuz etkilenmenin, daha önce

çalışılmamış yeni parametreler olan ve böbrek hasarını gösteren, serum sistatin C ve üriner NGAL ile gösterilmesidir.

Günümüzde serum sistatin C düzeyleri türbidometrik, nefelometrik ve ELISA yöntemleriyle kolay, ucuz ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmektedir (159). Bizim çalışmamızda kullandığımız yöntem nefelometrik yöntemdir. Renal fonksiyonların hafif ve orta deredeki bozulmalarında ve yavaş ilerleme gösteren patolojilerde, serum kreatinin ve kreatinin klirensine göre sistatin C'nin tanı koydurucu duyarlılığının daha yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (160,161,162,163,164,165,166). Tomkiewicz-Pajak ve ark. Fontan operasyonu olmuş hastalarda demir eksikliğini ve hematolojik değişiklikleri araştırırken DE'deki renal hasarlanmayı göstermek için sistatin C'ye bakmışlar; sonuç olarak DE olan grupta kontrol grubuna göre serum kreatinin konsantrasyonunda farklılık olmamasına rağmen sistatin C'yi yüksek bulmuşlardır (167). Amerika'da 20 yaş ve üzeri 6734 katılımcının katıldığı bir çalışmada aneminin böbrek fonksiyonlarını daha da kötüleştirdiğini göstermek için sistatin C ve serum kreatinine bakmışlar ve anemik olan grupta böbrek fonksiyonlarının bozulduğunu göstermişlerdir. Anemik kişilerde bozulmuş böbrek fonksiyonlarını göstermede sistatin C'yi serum kreatinine göre daha duyarlı bulmuşlardır. Ayrıca genç insanlarda, kadınlarda ve CRP'si yüksek çıkanlarda sistatin C'nin serum kreatinine göre renal hasarı göstermede daha üstün olduğunu saptamışlardır. Bunlara ek olarak anemi değerlendirilirken, altta yatan böbrek hastalığı olasılığının gözden kaçırılmamasını önermişlerdir (168). Bizim çalışmamızda, Grup II'de Grup I'e ve Grup III'e göre sistatin C anlamlı olarak yüksek çıktı. Grup I'de grup III'e göre sistatin C açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Diğer böbrek fonksiyon göstergelerinden BUN, serum kreatinin, idrar kreatinin düzeylerinin ve GFH değerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Demir eksikliği derinleştikçe böbrek hasarında artması beklenen bu değerler artmazken sistatin C'nin artıyor olması, sistatin C'nin renal hasarın saptanmasında diğer böbrek fonksiyon göstergelerinden çok daha hassas olduğunu göstermektedir. Ayrıca Lagos-Arevalo ve ark.nın yoğun bakımdaki çocuklarda ABH erken tanısıyla ilgili yaptıkları çalışmada olduğu gibi sistatin C'nin renal hasarı diğerlerinden daha erken haber verebileceğini düşündürmektedir (164).

Çalışmamızda Grup I'de sistatin C'nin cut-off değeri 0,58 olarak kabul edildiğinde gerçek hastaların %96'sını seçtiğinde; gerçek sağlamların ancak %0,29'unu yakalamaktadır. Grup I'de sistatin C'nin cut-off değeri 0.9650 olarak kabul edildiğinde gerçek sağlamların tümünü seçtiğinde gerçek hastaların ancak %0,63'ünü yakalayabilmiştir. Grup II'de sistatin C'nin cut-off değeri 0.6250 olarak kabul edildiğinde gerçek hastaların tümünü seçtiğinde; gerçek sağlamların ancak %14,6'sını yakalamıştır. Grup II'de sistatin C'nin cut-off değeri 93,50 olarak kabul edildiğinde gerçek sağlamların tümünü seçtiğinde; gerçek hastaların ancak %25'ini yakalamıştır. Sistatin C, DE ve DEA'da düşük spesifisite ve sensitiviteye sahip görünmektedir. Sistatin C ile DE'de renal fonksiyon bozukluğunun derecesini daha iyi saptamak için daha fazla hasta sayısından oluşan, daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu düşünülmektedir.

Sistatin C inflamatuvar yolakta düzenleyici olarak rol aldığı için, Evangelopoulos ve ark. serum sistatin C ve diğer inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. 490 erişkin üzerinde yapılan araştırmada sistatin C ve monosit sayısı arasında pozitif ve bağımsız bir ilişki saptarlarken; ferritin, hs-CRP, haptogloblin, albümin düzeylerinin kan sistatin C düzeyini etkilemediğini göstermişlerdir (168). Bizim çalışmamızda ise demir deposu göstergesi ve aynı zamanda inflamatuvar belirteç olan ferritin ile sistatin C arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. Ferritin azaldıkça, sistatin C'nin artmakta olduğu görüldü. Çalışmamızda inflamatuvar durumlar dışlandığı için, DEA'da kronik hipoksiye bağlı oluşan subklinik böbrek hasarının sistatin C'yi arttırmakta olduğu düşünüldü.

Erken non-invaziv biyobelirteçlerin yokluğu nedeniyle, böbrek hastalıklarının tanısı gecikmekte, zamanında etkili ve uygun tedavi yapılamamaktadır. Son birkaç yıldır böbrek hastalıkları için çeşitli spesifik biyobelirteçler keşfedilmekte ve en güvenilir temsilcisinin de NGAL olabileceği üzerinde durulmaktadır (169). Birçok çalışmada NGAL'in ABH erken tanısında kreatinine göre iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (146,170,171). Mori ve Nakao, kronik böbrek hastalıklarında NGAL'in serum ve idrardaki artışı ile böbrekteki ekspresyon artışının inflame fakat canlılığını yitirmemiş tübüler hücrelerden kaynaklandığını, oysa serum kreatinindeki yükselme ve GFH'deki düşüşün ise sadece nefronların veya fonksiyonel hücrelerin genel kaybının bir sonucu olduğunu belirtmişlerdir. Bu açıdan bakıldığında, NGAL'in

kronik renal hasar sürecinde aktif renal düzeyini belirlemede kullanılabilir bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir (172). Bununla birlikte kronik böbrek hastalıklarında GFH ve serum kreatinin değişiklikleri daha ortaya çıkmadan ve persistan ağır proteinürisi olan hastalarda rezidüel GFH'den bağımsız olarak idrar NGAL'in belirgin olarak artıyor olmasının, vakaların erken tespiti açısından önem taşıdığı vurgulanmaktadır (12,147,173). Bizim çalışmamızda da DE'de hipoksiyle oluşan renal hasarı BUN, GFH ve kreatinininden daha erken saptamak için NGAL kullanılmıştır.

Sidereför bağlayıcı protein olan NGAL ile demir düzeyi arasındaki ilişkiyi yola çıkarak Bolignano ve ark. 56 hemodiyaliz hastasında DE ve NGAL ilişkisini araştırmışlardır. NGAL seviyelerini DE olanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. DE olan hemodiyaliz hastalarında NGAL'in kesim değerinde ferritine göre daha yüksek spesifikite ve sensitiviteye sahip olduğunu görerek NGAL'in hemodiyaliz hastalarında, DE tanı ve tedavi yönetiminde yeni bir parametre olabileceğini bildirmişlerdir (174,175). Aynı şekilde Yazdani ve ark. diyaliz hastası olan 40 çocukta yaptıkları çalışmada, anemi parametreleri ve serum NGAL seviyelerini incelemişler ve DEA olan çocuklarda serum NGAL seviyelerini yüksek bulmuşlardır. KBH'da serum NGAL'in DEA tanısında yeni bir belirteç olabileceğini bildirmişlerdir (176). DEA olan 35 çocuk ve 32 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapılan bir çalışmada Güneş ve ark. NGAL, KIM-1, N-asetil- β -D glukozaminidaz (NAG), GFH, serum üre, serum kreatinin ve serum elektrolit düzeylerini incelemişlerdir. DEA'sı olanlarda böbrek fonksiyon testleri ve serum elektrolitleri normal olmasına rağmen NGAL, KIM-1, NAG düzeylerinin yüksek çıktığını saptamışlardır. Bu renal belirteçlerin yüksek çıkmasının nedenini, DEA olanlarda kronik hipoksiye bağlı oluşan subklinik böbrek hasarına bağlamışlardır. Ayrıca yüksek NGAL seviyesinin de eritrosit matürasyonunu bozarak anemiye sebep olabileceğini düşünmüşlerdir (177). Bizim çalışmamızda, Grup I'de ve Grup II'de Grup III'e göre NGAL istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Grup I'de Grup II'ye göre NGAL açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta gruplarında böbrek hasarında artması beklenen değerler artmazken NGAL'in artıyor olması; NGAL'in sistatin C gibi renal hasarın saptanmasında, diğer böbrek fonksiyon göstergelerinden çok daha hassas olduğunu düşündürmektedir. Üstelik NGAL'in daha anemi oluşmadan DE'de kontrol grubuna

göre artıyor olması, serum sistatin C'den de hassas ve erken bir renal belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Renal bir belirteç olan NGAL, DE ve DEA olanlarda kronik hipoksiye bağlı oluşan subklinik böbrek hasarıyla artmaktadır. Bununla birlikte yüksek NGAL seviyeleri eritrosit matürasyonunu bozarak ve siderefor bağlayarak demir düzeyini düşürüp anemiye sebep olabilir (172). Neticede NGAL'in hem böbrek hasarlanmasını göstermesi, hem de demir metabolizmasında rol almasından dolayı böbrek fonksiyon parametreleri normal çıkanlarda bile yüksek çıkması beklenen bir durumdur. Yine bu bulguları destekleyici olarak çalışmamızda üriner NGAL ile ferritin ve Hb arasında arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. Hb ve ferritin azaldıkça, üriner NGAL artmaktadır. Hatcher ve ark. ferritinin apoptotik hücre ölümünü engelleyip, böbrek fonksiyonlarını oksidatif stresten koruyup, renal iskemik reperfüzyon hasarını engellediğini göstermek için farelere ferritin H düzeyini yükselten doksisisiklin vermişlerdir. Ferritin H'si yüksek olan farelerde böbrek hasarlanmasının ve fonksiyon bozukluğunun göstergesi olarak NGAL düzeyine bakmışlar ve NGAL düzeyinin düştüğünü görmüşlerdir. Ferritinle NGAL arasında negatif bir korelasyon olduğunu; renal hasarlanma riski yüksek olan hastalarda ferritin düzeyini yüksek tutmanın önemini vurgulamışlardır (178). Mistfenes ve ark. 45 vakadan oluşan kronik böbrek hastası üzerinde yaptıkları çalışmada; serum NGAL düzeylerinin renal hasar derecesini belirlemede kullanılan GFH ve sistatin C düzeyleri ile güçlü korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (179). Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da NGAL ile sistatin C düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. Ferritin azaldıkça, sistatin C ve NGAL birlikte artmaktadır. DE derinleştikçe renal hasar belirteçleri artıp, renal fonksiyonlar bozulmaktadır.

Çalışmamızda Grup I'de NGAL'in cut-off değeri 9.9 olarak kabul edildiğinde gerçek hasta olanların tümünü seçtiğinde; gerçek sağlamların %73,2'sini yakalamaktadır. Grup I'de NGAL'in cut-off değeri 66.45 olarak kabul edildiğinde gerçek sağlamların tümünü seçtiğinde gerçek hastaların ancak %18.8'ini yakalayabilmiştir. Cut-off değeri 9.9 üzerindeki değerlerde NGAL çok daha spesifik bulunmuştur.

Çalışmamızda Grup II'de NGAL'in cut-off değeri 19.45 olarak kabul edildiğinde gerçek hastaların tümünü seçtiğinde; gerçek sağlamların %99'unu yakalamıştır. Grup II'de NGAL'in cut-off değeri 66.10 olarak kabul edildiğinde

gerçek sağamların tümünü seğtiğinde; gerçek hastaların ancak %25'ini yakalayabilmiştir. Cut-off değeri 19.45'in üzerindeki değerlerde NGAL çok spesifik (%99) bir testtir. NGAL ile DE'de renal fonksiyon bozukluğunun derecesini daha iyi saptamak için daha fazla hasta sayısından oluşan, daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu düşünülmektedir.

Bu alışmada DE'den kaynaklı renal fonksiyonlardaki olumsuz etkilenme; diğer renal fonksiyon testlerinden daha hassas ve daha erken olarak, henüz çalışılmamış yeni parametreler olan serum sistatin C ve riner NGAL ile gösterilmiştir. Çalışmamız ocukluk çağında hem DE hem de DEA'da renal hasar olup olmadığını serum sistatin C ve riner NGAL ile birlikte değerlendiren ilk çalışma olması açısından önem taşımaktadır. Serum sistatin C ve riner NGAL pahalı olmaması, radyasyon maruziyeti gibi yan etkilerinin olmaması, gelişmiş laboratuvar şartları ve zaman gerektiren işlemler olmaması sebebiyle klinik pratik kullanılabilecek güvenilir parametrelerdir. DE'de renal fonksiyon bozukluğunun derecesini saptamak için daha derin anemisi olan, daha fazla hasta sayısından oluşan çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çocukluk çağı DE ve DEA'de renal fonksiyonlardaki olumsuz etkilenmenin, daha önce çalışılmamış yeni parametreler olan sistatin C ve NGAL ile gösterilmesini araştıran çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur:

1) Çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, BMI, diyastolik ve sistolik kan basınçları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

2) Bu çalışmada DE ve aneminin göstergesi olarak hasta gruplarında kontrol grubuna göre Hb, hematokrit, MCV, MCH, ferritin, demir ve TS anlamlı olarak düşük; SDBK anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

3) Bu çalışmada BUN, serum kreatinin, idrar kreatinin düzeyleri ve GFH değeri karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4) Sistatin C Grup II'de, Grup I ve Grup III'e göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Grup I ile grup III arasında sistatin C açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Demir eksikliği derinleşip anemi oluşunca sistatin C'nin artıyor olması, DEA'da sistatin C'nin diğer renal belirteçlerden daha hassas ve erken bir belirteç olabileceğini göstermiştir.

5) NGAL Grup I'de ve Grup II'de Grup III'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Grup I'de Grup II'ye göre NGAL açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta gruplarında daha anemi oluşmadan kontrol grubuna göre NGAL'in artıyor olması; NGAL'in, sistatin C'den ve diğer renal belirteçlerden daha hassas ve daha erken bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

6) Grup I'de sistatin C, cut-off değeri 0.58 üzerindeki değerlerde renal hasarı olanların %96.5'ini saptamakta iken, cut off değeri 0.965 üzerindeki değerlerde sağlam olanların %100'ünü saptamaktadır. Grup II'de sistatin C, cut-off değeri 0.625 üzerindeki değerlerde renal hasarı olanların %100'ünü saptamakta iken, cut-off değeri 0.935 üzerindeki değerlerde sağlam olanların %100'ünü saptamaktadır.

7) Grup I'de NGAL, cut-off değeri 9.9 üzerindeki değerlerde renal hasarı olanların %100'ünü saptamakta iken, cut-off değeri 66.45 üzerindeki değerlerde sağlam olanların %100'ünü saptamaktadır. Grup II'de NGAL, cut-off değeri 19.45

üzerindeki değerlerde renal hasarı olanların %100'ünü saptamakta iken, cut-off değeri 66.10 olarak üzerindeki değerlerde sağlam olanların %100'ünü olarak saptamaktadır.

8) Ferritin ile sistatin C ve NGAL arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Sistatin C ile NGAL arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Ferritin azaldıkça, sistatin C ve NGAL birlikte artmaktadır. DE derinleştikçe renal hasar belirteçleri artıp, renal fonksiyonlar bozulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization/United Nations Children's Fund/ United Nations University. Iron deficiency anemia: Assesment, prevention, and control. Genova: 2001.
2. Lanzkowsky P: Iron Deficiency Anemia, Manual of Pediatric Hematology and Oncology. California: 2000(3):33-47.
3. Duque X, Flores-Hernández S, Flores-Huerta S, et al. Prevalence of anemia and deficiency of iron, folic acid and zinc in children younger than 2 years of age who use the health services provided by the Mexican Social Security Institute. BMC Public Health. 2007 Nov. 30.
4. Munoz EC, Rosado JL, Lopez P, et al. Iron and zinc supplementation improves indicators of vitamin A status of Mexican preschoolers. Am J Clin Nutr 2000; 71(3): 789-794.
5. World Health Organization Focusing on anemia: Towards an integreted approach for effective anemia control. Genova 2004.
6. Soylu H, Özgen Ü, Babalıoğlu M, Aras Ş, Sazak S. Iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children at different socioeconomic groups in İstanbul. Turkish J of Haematology 2001;18(1):19-25.
7. Tarcan A, Gürakan B, Tiker F, Ozbek N. Influence of feeding formula and breast milk fortifier on lymphocyte subsets in very low birth weight premature newborns. Biol Neonate 2004;86(1):22-8.
8. Özçay F, Derbent M, Aldemir D, Türkoğlu S, Baskın E, Özbek N, Saatçi Ü. Effect of iron deficiency anemia on renal tubular function in childhood. Pediatr Nephrol 2003;18(3):254-6.

9. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Bricon TL, Martinez- Bru C, Grubb A. Sirtatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. Clin Biochem 2005;38(1):1-8.
10. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. Pediatr Nephrol 1998; 12(2): 125-9.
11. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase associated lipocalin. J Am Soc Nephrol 2007;18(2):407-13.
12. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage (review). Am J Kidney Dis. 2008;52(3):595-605.
13. Guyton AC, Hall JE: Blood Cells, Immunity and Blood Clotting, Textbook of Medical Physiology, Philadelphia, 5th Ed. W.B. Saunders Company. 2000:387–389.
14. Fairbanks VF, Beutler E, William’s Hematology, New York, 5th Ed: Mc Graw-Hill. 1995; 369–380.
15. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. J Intern Med. 1989;226(1):348-401.
16. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Özalpİ(ed.) Katkı Pediatri Dergisi 1995;16(3):265-86.
17. Altun D, Kürekçi AE, Gürsel O, Hacıhamdioglu DÖ, Kurt İ, Aydın A, Özcan O. Malondialdehyde, Antioxidant Enzymes, and Renal Tubular Functions in Children with Iron Deficiency or Iron-Deficiency Anemia. Biol Trace Elem Res. 2014;161(3):48–56.
18. J. Clin Pathol 2011 Disorder of iron metabolism (part 1: molekuler basis of iron homoestasis) Manuel Munoz, Jose Antonia, Angel Francisco Remache. 2000;115(3):265-9
19. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 2005;16(3): 265-287.

20. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem.* 2000;275(3): 19906–12.
21. Enculescu M, Metzendorf C, Sparla R, Hahnel M, Bode J, Muckenthaler MU. Modelling Systemic Iron Regulation during Dietary Iron Overload and Acute Inflammation: Role of Hepcidin-Independent Mechanisms. *Plos Comput Biol.* 2017;13(1):1005322-5
22. Theil EC, Regulation of ferritin and transferrin receptor mRNA. *J Biol Chem.* 1990; 265(3): 4771-4774.
23. Huebers HA, Finch CA. The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiol Rev.* 1987; 67(1): 520-582.
24. Andrews NC, Kennedy RB, Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. Oski SH. (eds). *Hematology of infancy and childhood.* Philadelphia. 5th Ed, WB Saunders, 1998(3):423-61.
25. Balı PK, Zap O, Ailen P. A new role for the transferrin receptor in the release of iron from transferrin. *Biochemistry.* 1991; 30(2):324-8.
26. Lee M.H, Means R.T. (1995) Extremely Elevated Serum Ferritin Levels in a University Hospital: Associated Diseases and Clinical Significance. *The American Journal of Medicine.* 1998;20(6):566-71.
27. Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. *Semin Hematol.* 1998;35(1):35-54. Review
28. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. *New England Journal of Medicine* 2005;352(17):1741-4.
29. Prof Dr Mehmet Emin Kürekçi, Demir Metabolizması ve Bozuklukları (Pediatri Konuşma Metinleri). 2006;25-7
30. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu. Rev. Nutr* 2006(2);26:323-42.
31. Fleming, RE, Ahmann JR, Migas MC, Waheed A, Koeffler HP, Kawabata H, Britton RS, Bacon RR, Sly WS. Targetted mutagenesis of the murine transferrin

- receptor-2 gene produces hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99(3):10653-8.
32. Baynes RD, Refining the assessment of body iron status. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64(2): 793–794.
 33. VF. Iron in medicine and nutrition. In: Shils ME, Olson JA . *Modern Nutrition in Health and Disease.* (8 th edit), Lea & Febiger 1994:185-213.
 34. Levi S, Corsi B, Bosiso M, Invernizzi R, Volz A, Sanford D, Arosio P, Drysdale J, A human mitochondrial ferritin encoded by an intronless gene. *J Biol Chem* 2001;276(3):24437-40.
 35. Cazzola M, Invernizzi R, Bergamaschi G, Levi S, Corsi B, Travaglino E, Rolandi V, Biasiotto G, Drysdale J, Arosio P. Mitochondrial ferritin expression in erythroid cells from patient with sideroblastic anemia, *Blood.* 2003;101(2):1996-2000.
 36. World Health Organisation: Preventing and Controlling Iron Deficiency Anemia through Primary Health Care. Geneva 1989.
 37. Yip R, Walsh KM, Binkin NJ. Declining prevalence of anemia in childhood in a middle-class setting: a pediatric success story. *Pediatrics* 1987;80(1):330-334.
 38. Şakru A, Genel F, Atlıhan F, Serdaroğlu E. 6 Ay – 15 yaş arası çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. *Ege Pediatri Bulteni* 2000;7(4):175-80.
 39. Leung AK, Chan KW. Iron deficiency anemia. *Adv Pediatr.* 2001;48(4):385–408.
 40. Committee on Nutrition. The use of whole cow's milk in infancy. *Pediatrics,* 1992;89(2):1105-9.
 41. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Nathan DG, Oski FA Eds. *Hematology of infancy and childhood* (4th ed) Philadelphia: WB Saunders, 1993(1): 413-50.
 42. Borgna-Pignatti C, Marsella M. Iron deficiency in infancy and childhood. *Pediatr Ann* 2008(2); 37(5):329-37.

43. Saarinen UM, Siimes MA, Daliman PR, Prasad JS. Decreased protein synthesis in iron absorption in infants: high bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J Pediatr* 1977; 91(1):36-39.
44. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood, *N Engl J Med* 1993; 329(3):190-193
45. Siimes MA, Vuori E. Breast milk iron: a declining concentration during the course of lactation. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68(2):29-31.
46. Committee on Nutrition. Iron supplementation for infant. *Pediatrics*, 1976;58 (5):765-768.
47. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J. Poorer behavioural and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105(2):1-11.
48. Van Wassenaeer AG, Kok JH, Dekker FW, De Vijlder JJM. Thyroid function in very preterm infant: influences of gestational age. *Pediatr Res.* 1997;42(3):604-609.
48. Judisch JM, Naiman JL. The fallacy of the fat iron deficient child. *Pediatrics*, 1966; 37(2):987-993.
49. Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* 1961; 31(3):532-546.
50. Oski FA, Hanig AS. The effects of therapy on the developmental scores of iron deficient infants. *J Pediatr* 1978;92(2):21.
51. Oski FA, Hanig AS, Helu B, Howanitz P. Effect of Iron Therapy on Behavior Performance In Nonanemic, Iron-Deficient Infants. *Pediatrics* 1983; 7(1):877-880.
52. Youdim MBH. Brain iron metabolism: Biochemical and behavioural aspects in relation to dopaminergic neurotransmission. In: Lajath A Eds. *Handbook of Neurochemistry*, New York: Plenum. 1985(1): 731-55.

53. Walter T, Andraca DI, Chadut P. Adverse effects of iron deficiency anemia on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1989;84(1):7-17.
54. Lozoff B, Jimenes E, Wolf AW. Long term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med*, 1991; 325(3):687-694.
55. Oski FA, Hanig AS. The effects of therapy on the developmental scores of iron deficient infants. *J Pediatr* 1978;92:21.
56. Sarici SU, Serdar MA, Dundaroz MR, Unay B, Akin R, Deda G, Gokcay E. Brainstem auditory-evoked potentials in iron-deficiency anemia. *Pediatr Neurol*. 2001;24(3):205-208.
57. Idrjadinata P, Pollit E. Reversal of developmental delays in iron deficient anemic infants treated with iron. *Lancet* 1993;341(8836):1-4.
58. Beard J, Borel MJ, Derr J. Impaired thermoregulation and thyroid function in iron deficiency anemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990;52(1): 813-819.
59. Bhaskaram P, Prasad JS, Krishnamachari KA. Anaemia and immune response. *Lancet*. 1977; 8(1): 1000.
60. Keush GT. Micronutrients and susceptibility to infection. *Ann. NY Acad Sci* 1990; 587(2):181-188.
61. Kenger MJ. Fever and reduced iron: their interaction as a host defence response to bacterial infection. *Science* 1979; 203(1):374-376.
62. Barry DMJ, Reeve AW. Increased incidence of gram negative neonatal sepsis with intramuscular iron administration. *Pediatrics* 1977; 60(1):908-912.
63. Andelman MB, Sered BR. Utilization of dietary iron by term infants. *Am J Dis Child* 1966; 111(1):45-55.
64. Masawe AEJ, Munindi JW, Swai GBR. Infections in iron deficient and other types of anaemia in the tropics. *Lancet* 1974; 2(1):314-317.
65. Kelly DA, Rossiter M. Yersinia enterocolitis in iron overload. *J Ped Gastro Nutr* 1987; 6(1):643-645.

66. Dallman PR, Yip R, Oski A. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Nathan DG, Oski FA(eds).Hematology of Infancy and Childhood.(5th ed) Philadelphia: WB Saunders, 1998;5(3):430-76.
67. Lanzkowsky P. Iron-Deficiency Anemia. In:Lanzkowsky Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. New York. Churchill Livingstone.2000:33-49.
68. Suominen P, Punnonen K, Rajamâki A, Irjala K. Evaluation of nevv immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. *Clinical Chemistry* 1997;43(1):1641-6.
70. Revel-Vilk S, Tamary H, Broide E et al. Serum transferrin receptor in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *European Journal of Pediatrics* 2000;159(3):585-9.
70. Zlotkin SH, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Treatment of anemia with microencapsulated ferrous fumarate plus ascorbic acid supplied as 'sprinkles' added to complementary (weaning) foods. *Am J Clin Nutr.* 74;6(2):791-795.
71. Tender J, Cheng TL. Iron deficiency anemia. In: Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA, Eds. *Gellis& Kagan's Current Pediatric Therapy* 2002: 633-637.
72. Ferrara M, Coppola L, Coppola A, Capozzi L. Iron deficiency in childhood and adolescence: a retrospective review. *Hematology* 2006;11(2):183-6.
73. Walter T. Effect of iron deficiency anemia on cognitive skills and neuromaturation in infancy and childhood. *Food Nutr Bull* 2003; 24(4 Suppl) S104-10.
74. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG)/WHO/UNICEF, World Health Organization, Geneva, Switzerland. 1998.
75. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011 (Türk Hematoloji Derneği).

76. T. C. Sağlık Bakanlığı, Anne Çocuk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 12-23 aylık çocuklarda demir kullanımını araştırması raporu, 2008, Ankara.
77. Janus J, Moerschel SK. Evaluation of anemia in children. *BL.American Family Physician* 2010; 81(12):1462-71.
78. Yıldırım M:Ürogenital sistem. Resimli İnsan Anatomisi, 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevi. 2002:319-323.
79. Bullock J, Boyle J, Wang M. *NMS Fizyoloji*. Hariri N. (Çeviri editörü) s.199–257, İstanbul, Saray Tıp Kitabevleri, 1994.
80. Guyton AC, Hall JC. *Tıbbi Fizyoloji*. Çavusoğlu H, Aydın Z (Çeviri editörü) s.315– 330, İstanbul, Nobel, 1996.
81. Cameron JS, Greger R: Renal fuction and testin of function. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* Ed: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG. Oxford Medical Publications, Oxford, 1998; 39- 69.
82. West ML, Marsden PA, Richardson RMA. New clinical approach to evaluate disorders of potassium excretion. *Miner Electrolyte Metab* 1986;12(1):234–238.
83. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care* 2010;16:533-539.
84. Van Rossum LK, Mathot RAA, Cransberg K, Vulto AG. Optimal sampling strategies to assess inulin clearance in children by the inulin single-injection method. *Clin Chem* 2003;49(5):1170-1179.
85. Van Rossum LK, Cransberg K, De Rijke YB, Zietse R, Lindemans J, Vulto AG. Determination of inulin clearance by single-injection or infusion in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20(7):777-781.
86. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(9):629-637.
87. Erley CM, Bader BD, Berger ED, Vochazer A, Jorzik JJ, Dietz K, Risler T. Plasma clearance of iodine contrast media as a measure of glomerular filtration rate in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29(4):1544-1550.

88. Niculescu-Duvaz I, D’Mello L, Maan Z, Barron JL, Newman DJ, Dockrell MEC, Kwan JTC. Development of an outpatient finger-prick glomerular filtration rate procedure suitable for epidemiological studies. *Kidney Int* 2006 ;69(5):1272-1275.
89. Leger F, Bouissou F, Coulais Y, Tafani M, Chatelut E. Estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(6):903-907.
90. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58(7):259-263.
91. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976; 51(6):875-878.
92. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003; 18(7):981-985.
93. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, Bell L. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(9):221-230.
94. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, ADQI workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8(14):204-212.
95. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Wasburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; 71(9):1028-1035.
96. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11(6):R31.

97. Askenasi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 69(4):184-189.
98. Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, Gauvin F, Ducruet T, Gottesman R, Phan V, Zappitelli M. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-centre retrospective cohort study. *Critical Care* 2011; 15(8):R146.
99. Bailey D, Phan V, Litalien C, Ducruet T, Merouani A, Lacroix J, Gauvin F. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8(9):29-31.
100. Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ, Chan JC. Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(11):893-900.
101. Basu RK, Devarajan P, Wong H, Wheeler DS. An update and review of acute kidney injury in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12: 339-347-a.
102. Basu RK, Wheeler D. Approaches to the management of acute kidney injury in children. *Recent Patents on Biomarkers* 2011;1(1):49-59-b.
103. Baum M. Pediatric nephrology in the intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23(8):179-180.
104. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(12):2532-63.
105. Devarajan P, Goldstein SL. Acute renal failure. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (eds). *Clinical Pediatric Nephrology*, 2nd edn. Informa Healthcare, London, 2007; 24: pp 363-376.
106. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): 1-266.

107. Bakır F, Yıldırımkaya M. Kronik Böbrek Hastalığında Laboratuvar. Türk Klinik Laboratuvar Dergisi 2010; 1(1): 27-31.
108. Aljama P, Cruz JM, Martin de Francisco AL. New insights in ESRD. Kidney Int 2002;80(2):1-27.
109. Krause MW, Shah SV, Çeviri: Sipahioğlu. Böbrek Hastalığı Olan Hastaya Yaklaşım. Andreoli TE, Carpenter CJC, Griggs RC, Benjamin IJ. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine 7 th Edition. Çeviri Editörü: Selçuk Mıstık: 2008;278-284.
110. David J, Newman MSC, PhD (eds) Tietz basic principles in clinical chemistry. Çev Ed. Aslan D. Klinik kimyada temel ilkeler. Türkiye, Palme Yayıncılık 2005; 308-722.
111. Süleymanlar G. Akut böbrek yetmezliği. İliçin G (eds). İç Hastalıkları. Ankara, Güneş Kitabevi 2003; 1286-7.
112. Hosgood SA, Barlow AD, Johari Y, Bankart MJ, and Nicholson ML. Early Graft Function Defined by Area Under the Curve Serum Creatinine 7 Days Post-Transplant in a Series of Live Donor Kidney Transplantation. Journal of Surgical Research 2011;171(13): 838-43.
113. Askenasi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? Pediatr Nephrol 2009; 24(16):265-274.
114. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for early detection of acute kidney injury. Pediatr Nephrol 2008; 23(5):2151-2157.
115. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum sistatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. Am J of Kidney Diseases 2000;36(8):29-34.

- 116.** Visvardis G, Griveas I, Zilidou R, Papadopoulou D, Mitsopoulos E, Kyriklidou P, Manou E, Ginikopoulou E, Meimaridou D, Pavlitou A, Sakellariou G. Glomerular filtration rate estimation in renal transplant patients based on serum cystatin-C levels: comparison with other markers of glomerular filtration rate. *Transplant Proc* 2004;36(8):1757-9.
- 117.** Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG. Serum cystatin C measured by automated immunoassay : a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47(1):312-8.
- 118.** Newman D. More on cystatin C. *Clin Chem* 1999; 45(5): 718-9.
- 119.** Mussab M, Ruzzante N, Varognolo M, Plebani M. Quantitative automated particleenhanced immunonephometric assay for the routanary measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(11): 859-65.
- 120.** Mares J, Stejskal D, Vavroušková J, Urbánek K, Herzig R, Hlustík P. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. *Biomed Pap Med* 2003; 147(2): 177-80.
- 121.** Laterza OF, Price CP, Scott MG. Sistatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48(6):699-707.
- 122.** Randers E, Erlandsen EJ. Serum sistatin C as an endogenous marker of the renal function– review. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(3): 389-95.
- 123.** Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum sistatin C concentration in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001;47(4): 2055-9.
- 124.** Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum sistatin C in children. *Clin Chem* 1999;45(3):1856-8.
- 125.** Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, et al. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002;48(5):729-36.

- 126.** Yıldız N, Çalışkan S, Kabasakal L, Sever L, Arısoy N. Sıstatin C: böbrek işlevleri azalmakta olan çocuklarda glomerüler filtrasyon hızı ölçümünde daha yararlı bir değişken olabilir mi? *Türk Ped Arş* 2011;46(8):118-23.
- 127.** Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L. Serum cystatin C a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninnephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol* 2005; 64(1):41-6.
- 128.** Chang HR, Kuo WH, Hsieh YS, Yang SF, Lin CC, Lee ML, et al. Circulating matrix metalloproteinase-2 is associated with cystatin C level, posttransplant duration, and diabetes mellitus in kidney transplant recipients. *Translational Research*, 2008;151(5):217–223.
- 129.** Barrat MT, Anver ED, Harmon WE. Laboratory Investigation. *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams & Wilkins 1999;Chap:20, 343-364.
- 130.** Barrat MT, Anver ED, Harmon WE. Quantitative Assessment of the Urinary Tract with Radionuclides. *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams & Wilkins 1999; Chap:21,365-376.
- 131.** Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993;268(6):10425–32.
- 132.** Triebel S, Blaser J, Reinke H, Tschesche HA. 25 kDa alpha 2-microglobulinrelated protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. *FEBS Lett* 1992;314(3):386–8.
- 133.** Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, et al. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 1996;38(4):414–20.
- 134.** Allen RA, Erickson RW, Jesaitis AJ. Identification of a human neutrophil protein of Mr 24 000 that binds N-formyl peptides: co-sedimentation with specific granules. *Biochim Biophys Acta* 1989;991(8):123–33.
- 135.** Sengelov H, Boulay F, Kjeldsen L, et al. Subcellular localization and translocation of the receptor for N-formylmethionyl leucylphenylalanine in human neutrophils. *Biochem J* 1994;299(3):473-9.

- 136.** De-xiu BU, Hemdahl AL, Gabrielsen A, et al. Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in vascular injury via activation of nuclear factor-kappaB. *Am J Pathol* 2006;169(6): 2245–53.
- 137.** Hraba-Renevey S, Turler H, Kress M, et al. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism. *Oncogene* 1989;(1)4: 601–8.
- 138.** Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem* 2001;276(19):37258–65.
- 139.** Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993; 268(14): 10425-32.
- 140.** Gwira JA, Wei F, Ishibe S, Ueland JM, Barasch J, Cantley LG. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro. *J Biol Chem* 2005; 280(24): 7875-7882.
- 141.** Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002;10(6):1045-56.
- 142.** Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004;432(5):917-921.
- 143.** Fjaertoft G, Foucard T, Xu S, Venge P. Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections. A study of the kinetics. *Acta Paediatr* 2005;94(4):661-666.
- 144.** Playford RJ, Belo A, Poulsom R, et al. Effects of mouse and human lipocalin homologues 24p3/lcn2 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin on gastrointestinal mucosal integrity and repair. *Gastroenterology* 2006;131(13): 809-817.
- 145.** Cowland JB, Sorensen OE, Sehested M, Borregaard N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNF-alpha. *J Immunol* 2003;171(15):6630-6639.

- 146.** Zappitelli M, Washburn KK, Arikian AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007;11(6):173.
- 147.** Ding H, He Y, Li K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2007;123(17): 227-234.
- 148.** Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22(8): 101-108.
- 149.** Pressure in Children and Adolescents National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood. *Pediatrics* 2004;114(5);555-576
- 150.** Lacombe C, DaSilva JL, Bruneval P, Fournier JG, Wendling F, Casadevall N, Camilleri JP, Bariety J, Varet B, Tambourin P. Peritubular cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney. *J Clin Invest.* 2008;81(9): 620–623.
- 151.** Sumboonnanonda A, Malasit P, Tanphaichitr VS, et al. Renal tubular dysfunction in alpha-thalassemia. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(3):257-60.
- 152.** Al-Khabori M, Bhandari S, Al-Rasadi K, Mevada S, Al-Dhuhli H, Al-Kemyani N, Daar S. Correlation of iron overload and glomerular filtration rate estimated by cystatin C in patients with β -thalassemia major. *Hemoglobin.* 2014;38(5):365-8.
- 153.** Ali BA, Mahmoud AM. Frequency of glomerular dysfunction in children with Beta thalassaemia major. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2014 Feb;14(1):e88-94.
- 154.** Cetin T, Oktenli C, Ozgurtas T, et al. Renal tubular dysfunction in betathalassemia minor. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(6):1164-8.
- 155.** Uzun E, Balcı YI, Yüksel S, Aral YZ, Aybek H, Akdağ B Glomerular and tubular functions in children with different forms of beta thalassemia. *Ren Fail.* 2015;37(9):1414-8.

156. Sadeghi-Bojd S, Hashemi M, Salehi F. Renal Tubular and Glomerular Function in Children with Iron Deficiency Anemia. *Iran J Pediatr.* 2009;19(5):231-6.
157. Mehta BC, Patel KB, Mehta JB. Effect of iron deficiency on renal function. *J Assoc Physicians India.* 1989;37(11):685-686.
158. Alaei F, Mohkamm M, Shamsian SH, et al. Renal tubular function in children suffering from iron deficiency anemia. *JAUMS* 2007;5(1):11651169.
159. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47(1): 312.
160. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children- a meta-analysis (review). *Clin Biochem* 2007; 40(5-6): 383-91.
161. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2001. 2002;40(2):221-6
162. Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej TE. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem.* 2000; 46(2): 193-7.
163. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66(7):1115-1122.
164. Lagos-Arevalo P, Palijan A, Vertullo L, Devarajan P, Bennett MR, Sabbisetti V, Bonventre JV, Ma Q, Gottesman RD, Zappitelli M. Cystatin C in acute kidney injury diagnosis: early biomarker or alternative to serum creatinine? *Pediatr Nephrol.* 2015;30(4):665-76.

165. Zappitelli M, Greenberg JH, Coca SG, Krawczeski CD, Li S, Thiessen-Philbrook HR, Bennett MR, Devarajan P, Parikh CR; Association of definition of acute kidney injury by cystatin C rise with biomarkers and clinical outcomes in children undergoing cardiac surgery. Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in Acute Kidney Injury (TRIBE-AKI) Consortium. JAMA Pediatr. 2015;169(6):583-91.
166. Kumaresan R, Giri P. A Comparison of Serum Cystatin C and Creatinine with Glomerular Filtration Rate in Indian Patients with Chronic Kidney Disease. Oman Medical Journal 2011;26(6): 421-5.
167. Tomkiewicz-Pajak L, Plazak W, Kolcz J, Pajak J, Kopec G, Dluzniewska N, Olszowska M, Moryl-Bujakowska A, Podolec P. Iron deficiency and hematological changes in adult patients after Fontan operation. J Cardiol. 2014;64(5):384-9.
168. Evangelopoulos AA, Vallianou NG, Bountziouka V, Katsagoni C, Bathrellou E, Vogiatzakis ED, Bonou MS, Barbetseas J, Avgerinos PC, Panagiotakos DB. Association between serum cystatin C, monocytes and other inflammatory markers Intern Med J. 2012;42(5):517-22).
169. Abassi Z, Sagi O, Armaly Z, Bishara B. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NAGL): a novel biomarker for acute kidney injury. Harefuah 2011;150(2): 111-6.
170. Mishra J, Ma Q, Kelly C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. Pediatr Nephrol 2006;21(13):856-63.
171. Bolignano D, Coppolino G, Campo S, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients. Nephrol Dial Transplant 2008;23(5): 414-6.
172. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. Kidney Int 2007;71(8): 967-970.

- 173.** Shrestha K, Borowski AG, Troughton RW, Klein AL, Tang WH. Association between systemic neutrophil gelatinase-associated lipocalin and anemia, relative hypochromia, and inflammation in chronic systolic heart failure. *Congest Heart Fail.* 2012;18(5):239-44.
- 174.** Bolignano D, Coppolino G, Romeo A, De Paola L, Buemi A, Lacquaniti A, Nicocia G, Lombardi L, Buemi M. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin reflects iron status in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Nov;24(11):3398-403.
- 175.** Bolignano D, Coppolino G, Donato V, Lacquaniti A, Bono C, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new piece of the anemia puzzle? *Med Sci Monit.* 2010;16(6):RA131-5.
- 176.** Yazdani M, Merrikhi A, Beni ZN, Baradaran A, Soleimani N, Musazade H. Association between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and iron deficiency anemia in children on chronic dialysis. *J Res Med Sci.* 2014;19(7):624-8.
- 177.** Güneş A, Ece A, Akça H, Aktar F, Mete Ş, Samanci S, Uluca Ü, Şen V, Tan İ, Kaplan İ. Urinary kidney injury molecules in children with febrile seizures. *Ren Fail.* 2016;38(9):1377-1382.
- 178.** Hatcher HC, Tesfay L, Torti SV, Torti FM. Cytoprotective Effect of Ferritin H in Renal Ischemia Reperfusion Injury. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138505.
- 179.** Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22:101-8.