



MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**Beta Talasemi Hastalarında Tübüler Toksisitenin  
Değerlendirilmesi**

**Dr. Petek Uzay Çetinkaya**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**MUĞLA 2018**



MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**Beta Talasemi Hastalarında Tübüler Toksisitenin  
Değerlendirilmesi**

**Dr. Petek Uzay Çetinkaya**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Fatih Mehmet Azık**

Bu Tez, MSKÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 16/133  
proje numarası ile desteklenmiştir

**MUĞLA 2018**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Petek Uzay Çetinkaya'ya ait "Beta Talasemi Hastalarında Tübüler Toksisitenin Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

imza

Jüri başkanı Prof. Dr.Can Naci KOCABAŞ

Üye Doç. Dr. Fatih Mehmet AZIK

Üye Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Ziya ARAL

**ETİK KURUL ONAYI:** Bu çalışma için, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Yayın Etiği Kurulu'nun 01.09.2016 tarih ve 05/X karar numaralı onayı alınmıştır.

## TEŞEKKÜR

Çalışma süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Fatih Mehmet Azık'a; uzmanlık eğitimim süresince eğitimim için emek veren Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Can Naci Kocabaş, Prof. Dr. Nurcan Cengiz, Prof. Dr. Haşim Olgun, Dr. Öğr. Üyesi Hatice Topal, Dr. Öğr. Üyesi Yaşar Topal, Dr. Öğr. Üyesi Nilay Hakan, Dr. Öğr. Üyesi Sibel Bozabalı, Dr. Öğr. Üyesi Ulviye Kırılı ve Uzman Dr. Halise Çıkman'a; yetişkin hastalar ile çalışmamda destekleri için Doç. Dr. Bülent Hüddam ve Uzman Dr. Volkan Karakuş'a; laboratuvar çalışmalarını yapan Doç. Dr. Nigar Yılmaz'a; veri toplamada yardımlarını esirgemeyen talasemi tedavi ünitesi hemşirelerine; yaşamım boyunca tüm şartlarda yanımda olan, beni her zaman destekleyen annem, babam, ablam başta olmak üzere ailemin tüm üyelerine; sevgisi, özverisi ve desteği ile yanımda olan eşim Erol Çetinkaya'ya ve oğluma yürekten teşekkür ederim.

Dr. Petek Uzay Çetinkaya

Bu Tez, MSKÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 16/133 proje numarası ile desteklenmiştir

## ÖZET

**Amaç:** Beta talasemi inefektif eritropoez ve hemolize bağılı olarak derin aneminin görüldüğü kalıtsal bir hastalıktır. Kronik anemi, transfüzyona bağılı demir birikimi ve kullanılan şelatörler renal bozukluklara neden olmaktadır. Bu çalışmada beta talasemi hastalarının renal fonksiyon testleri değerlendirildi. Hastalarda idrar protein/kreatinin, beta-2mikroglobulin ( $\beta$ -2MG), neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) ve serum endokan tetkikleri incelendi. Renal hasarı belirlemede en güvenilir ve pratik yöntemin belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 60 talasemi major hastası ve 30 sağlıklı kontrol olgusu alındı. Olguların rutin tetkikleri değerlendirildi. Serum ve idrar örneklerinde özel kitlerle idrarda  $\beta$ -2MG, idrarda NGAL ve serumda endokan çalışıldı.

**Bulgular:** Beta talasemi hasta grubunda; 16 hastada glomerüler hiperfiltrasyon saptandı. Hastaların %42'sinde proteinüri olduğu görüldü. Hasta grubunun idrar protein/kreatinin, idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin, idrar NGAL/kreatinin oranı ve serum endokan değeri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Proteinüriyi saptamada, idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin ve NGAL/kreatinin oranının duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek parametreler olduğunu görüldü. Ancak serum endokan değeri ile proteinüri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. İdrar  $\beta$ -2MG, idrar NGAL ve serum endokan düzeyinin, ferritin değeri yüksek olan olgularda artmış olduğu görüldü. Renal bozukluklar ile şelasyon dozu ve süresi arasında ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Hastaların önemli bir kısmında glomerüler ve tübüler hasarın bulguları saptandı. İdrar  $\beta$ -2MG, idrar NGAL ve serum endokan değeri ile serum ferritin değerinin ilişkili olması serum ferritin takibinin önemini gösterdi. Renal hasar belirlenmesinde ve takibinde idrar  $\beta$ -2MG, idrar NGAL, protein/kreatinin, idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin, idrar NGAL/kreatinin oranlarının pratik ve güvenilir yöntemler olduğu görüldü. Serum endokan ile idrar  $\beta$ -2MG ve idrar NGAL arasındaki korelasyon; bu parametrelerinin endotel hasarını belirlemede anlamlı olduğunu düşündürdü.

**Anahtar Kelimeler:** Beta talasemi, beta-2 mikroglobulin ( $\beta$ -2MG), Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL), endokan (Endotel Cell Spesifik Moleköl, ECSM-1), proteinüri



## ABSTRACT

**Object:** Beta thalassemia is a hereditary disease of deep anemia due to ineffective erythropoiesis and hemolysis. Chronic anemia, iron deposition due to transfusion and chelators that are used cause renal disorders. In this study, renal function tests of patients with beta thalassemia were evaluated. Urinary protein/creatinine, beta-2 microglobulin ( $\beta$ -2MG), neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and serum endocan tests were examined in patients. It was aimed to determine the most reliable and practical method for determining renal damage.

**Materials and Methods:** Sixty cases of thalassemia major and 30 healthy controls were included in the study. Routine examinations of the cases were evaluated. Serum and urine specimens were studied, using special kits for the examination of  $\beta$ -2 MG in urine, NGAL in urine and endocan in serum.

**Results:** In the beta thalassemia patient group; glomerular hyperfiltration was detected in 16 patients. Proteinuria was seen in 42 % of the patients. The urine protein/creatinine, urine  $\beta$ -2MG/creatinine, urine NGAL/creatinine ratio and serum endocan level in the patient group were higher in compare with control group. In proteinuria detection, urine  $\beta$ -2MG/creatinine and NGAL/creatinine ratio were found to be sensitive. However, there was no significant correlation between serum endocan value and proteinuria. Urinary  $\beta$ -2MG, urine NGAL, and serum endocan levels were found to be increased in patients with high ferritin levels. There was no relationship between renal disorders and the dose and duration of chelation.

**Conclusion:** Signs of glomerular and tubular damage was detected in the significant majority of the patients. Urinary  $\beta$ -2MG, urine NGAL and serum endocan values correlated with serum ferritin values, indicating the importance of serum ferritin follow up. Determine and observation of renal injury, urine  $\beta$ -2MG, urinary NGAL, the rates of protein/creatinine, urine  $\beta$ -2MG/creatinine, and urinary NGAL/creatinine were found to be practical and reliable methods. Correlation between serum endocan with urine  $\beta$ -2MG and urine NGAL; suggested that these parameters are significant in determining endothelial damage.

**Key words:** Beta thalassemia, beta-2 microglobulin ( $\beta$ -2MG), Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL), endocan, proteinuria





## İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI .....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT .....	vii
İÇİNDEKİLER .....	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ .....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Hemoglobin ve Globinin Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri.....	4
2.2 Talaseminin Tanımı .....	6
2.2.1 Epidemiyoloji.....	7
2.2.2 Alfa Talasemi .....	8
2.2.3. Beta Talasemi.....	9
2.2.4. Beta Talasemi Majorde Patofizyoloji .....	14
2.2.5. Beta Talasemi Majorde Klinik.....	15
2.2.6. Beta Talasemi Majorde Tanı.....	16
2.2.7. Beta Talasemi Majorde Tedavi.....	18
2.3. Demir Metabolizması.....	25
2.3.1. Demir Yüğü .....	26
2.4. Talasemi Komplikasyonları .....	27
2.4.1. Kardiyak komplikasyonlar.....	27
2.4.2. Endokrin Komplikasyonlar.....	27
2.4.3. Enfeksiyöz Komplikasyonlar.....	28
2.4.4. Hepatik Komplikasyonlar .....	28
2.4.5. Talasemili Hastada Demir Birikiminin Takibi .....	28
2.5. Talasemi ve Böbrek.....	29
2.5.1. Anemi ve Hipoksinin Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi .....	29

2.5.2. Demir Yükünün Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi .....	30
2.5.3. Demir Şelatörlerinin Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi .....	30
2.6. Renal Fonksiyon Testleri .....	32
2.6.1. Tam İdrar Tahlihi.....	32
2.6.2. Glomerüler Fonksiyon Testleri.....	32
2.6.3. Tübüler Fonksiyonların Değerlendirilmesi.....	34
2.6.4. Proteinüri .....	35
2.6.5. Beta-2 Mikroglobulin ( $\beta$ -2MG).....	36
2.6.6. Neutrofil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) .....	36
2.7. Endokan .....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	40
3.1. Etik Kurul Onayının Alınması .....	40
3.2. Çalışma Grubunun Oluşturulması.....	40
3.3 Hastalarla İlgili Klinik Verilerin Toplanması .....	40
3.5. Örneklerin Alınması ve Çalışılması .....	41
3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	44
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA .....	70
6. SONUÇ .....	82
KAYNAKLAR .....	84

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminostransferaz
$\beta$ -2MG	Beta-2 mikroglobulin
CRP	C-Reaktif Protein
DFO	Desferrioksamin
DFP	Deferipron
DFX	Deferasiroks
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECSM-1	Endotel Cell Spesifik Molekül/ Endokan
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
Fe	Demir
GFR	Glomerüler Filtrasyon Oranı
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GVHH	Graft Versus Host Hastalığı
Hb	Hemoglobin
HbA	Erişkin Hemoglobin
HbF	Fetal Hemoglobin
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HRP	Horseradish Peroxidase
MCH	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
NAG	N-asetil- $\beta$ -D-glukozaminidaz
NGAL	Neutrofil Gelatinase-Associated Lipocalin
NK	Natural Killer
NTDT	Transfüzyon Bağımlı Olmayan Talasemi
OD	Optik dansite
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PNET	Pankreatik Nöroendokrin Tümör
RDW	Kırmızı Küre Dağılım Genişliği
TDT	Transfüzyon Bağımlı Talasemi
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TPR	Tübüler Fosfat Reabsorpsiyonu
VEGF	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Embriyonik, fetal ve erişkin eritroid gelişiminin farklı evrelerindeki globin sentezi.....	5
Şekil 2. 2. Farklı hemoglobin tipleri ve içerdikleri farklı globin zincirleri .....	5
Şekil 2. 3. $\beta$ - talasemi patofizyolojisi .....	15
Şekil 2. 4. Talasemide demir yükü patofizyolojisi.....	26
Şekil 4. 1. Proteinüri varlığına göre idrar $\beta$ -2MG/kreatinin ölçümlerinin dağılımı..	59
Şekil 4. 2. Proteinüri varlığına göre idrar NGAL/Kreatinin ölçümlerinin dağılımı...	60
Şekil 4. 3. İdrar protein/kreatinin ve idrar $\beta$ -2 MG /kreatinin ilişkisi.....	62
Şekil 4. 4. İdrar protein/kreatinin ve idrar NGAL/kreatinin oranı ilişkisi.....	63
Şekil 4. 5. Proteinüri varlığına göre idrar $\beta$ -2MG/kreatinin düzeyine ilişkin ROC eğrisi.....	68
Şekil 4. 6. Proteinüri varlığına göre idrar NGAL/kreatinin düzeyine ilişkin ROC eğrisi.....	68

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2. 1. Yaşa göre hemoglobin tiplerinin normal değerleri .....	6
Tablo 2. 2. Türkiye’de farklı illerdeki $\beta$ talasemi sıklığı .....	10
Tablo 2. 3. Demir şelatörlerinin özellikleri .....	24
Tablo 2. 4. Kronik anemi ve hipoksinin böbrek üzerindeki etkileri .....	30
Tablo 2. 5. Demir şelatörleri ile ilgili bildirilen yan etkiler .....	32
Tablo 2. 6. Erişkinler için CKD-EPI formülleri.....	33
Tablo 2. 7. Yaşa göre normal GFR değerleri .....	34
Tablo 2. 8. Yaşa göre spot idrar protein/kreatin oranı üst sınırları .....	36
Tablo 4. 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri.....	47
Tablo 4. 2. Hasta Grubu Tanımlayıcı Özellikleri.....	48
Tablo 4. 3. Hasta grubunun yıllık transfüzyon miktarı .....	48
Tablo 4. 4. Kullanılan şelasyon tedavisine göre hasta grubu.....	49
Tablo 4. 5. Kullanılan şelatör dozu ve süresine göre hasta grubu.....	49
Tablo 4. 6. Hasta grubunda ek hastalık dağılımları .....	50
Tablo 4. 7. Hasta grubunda ek ilaç kullanımı dağılımları.....	50
Tablo 4. 8. Hasta grubu hemoglobin, ferritin ve biyokimyasal testleri.....	51
Tablo 4. 9. WHO ilaç toksisitesi sınıflamasına göre ALT, AST ve total bilirubin Değerleri Dereceleri .....	51
Tablo 4. 10. Hasta ve kontrol grubunun hemoglobin, ferritin ve biyokimyasal böbrek fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi.....	52
Tablo 4. 11. Hasta ve kontrol Grubunun spot idrar testlerinin değerlendirilmesi.....	53
Tablo 4. 12. Hasta ve kontrol grubunun GFR değeri ve proteinüri varlığına göre değerlendirilmesi.....	54
Tablo 4. 13. Hasta ve kontrol grubunda $\beta$ -2MG , NGAL ve endokan sonuçlarının değerlendirilmesi.....	55
Tablo 4. 14. Hasta grubunda kullanılan şelatöre göre idrar protein/kreatinin, $\beta$ -2MG, NGAL ve Endokan Ölçümlerinin Değerlendirmesi.....	56
Tablo 4. 15. Hasta Grubunda idrar protein/kreatinin oranı ile diğer laboratuvar sonuçlarının ilişkisi .....	57
Tablo 4. 16. Hasta grubunda proteinüri durumuna göre diğer laboratuvar testlerinin değerlendirilmesi.....	58
Tablo 4. 17. Hasta grubunda proteinüri durumuna göre renal fonksiyon testlerinin değerlendirmesi .....	59
Tablo 4. 18. Hasta grubunda GFR ile diğer renal fonksiyon testlerinin ilişkisi .....	60
Tablo 4. 19. Hasta grubunda idrar $\beta$ -2MG/kreatinin ve NGAL/kreatinin ölçümleri ile tranfüzyon süresi, serum ferritini ve biyokimyasal laboratuvar testlerinin ilişkisi....	61
Tablo 4. 20. Hasta grubunda idrar $\beta$ -2MG ve NGAL ölçümleri ile diğer renal fonksiyon testleri ve endokanın ilişkisi.....	64
Tablo 4. 21. Hasta grubunda idrar $\beta$ -2MG/kreatinin ve NGAL/kreatinin ölçümleri ile diğer renal fonksiyon testlerinin ilişkisi .....	64
Tablo 4. 22. Hasta grubunda Endokan ölçümleri ile tranfüzyon süresi, serum ferritini ve diğer biyokimya testlerinin ilişkisi .....	65
Tablo 4. 23. Hasta grubunda endokan değeri ile üriner renal fonksiyon testlerinin ilişkisi .....	65

Tablo 4. 24. Proteinüri üzerine etkili risk faktörlerinin regresyon analizi ile incelenmesi.....	66
Tablo 4. 25. İdrar $\beta$ -2MG/kreatinin ve idrar NGAL/kreatinin için tanı tarama testleri ve ROC curve sonuçları .....	67
Tablo 4. 26. Proteinüri varlığı ile idrar $\beta$ -2MG/kreatinin ve idrar NGAL/kreatinin kesme değerlerinin ilişkisi .....	69



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemi, hemoglobin (Hb) zincirlerinden birinin veya birkaçının sentezinin azalması veya bu zincirlerin sentezlenememesi ile karakterize hemoglobin bozukluğudur (1). Otozomal resesif kalıtılır. Hipokrom mikrositer anemi tablosuna neden olur. Beta globin sentezinde azalma sonucu beta ( $\beta$ ) talasemi oluşmaktadır. Anemi; inefektif eritropoez ve hemoliz sonucunda ortaya çıkar. Şiddetli hemolitik aneminin eşlik ettiği  $\beta$  talasemi majör ve transfüzyon gereksiniminin daha nadir olduğu  $\beta$  talasemi intermedia formları görülür (2).

Beta talasemide en önemli komplikasyon intestinal demir emilimindeki artışa ve düzenli kan transfüzyonuna bağlı olarak gelişen progresif demir birikimidir. Çünkü demir birikimi sonucunda organ hasarı ve hasarın ilerlemesi ile organ yetmezliği oluşur (3,4). Böbrekler de etkilenen organlar arasındadır. Geçmişte kardiyak demir yükü hayatı tehdit eden en ölümcül komplikasyondur. Günümüzde uygun transfüzyon programlarının uygulanması, yeni şelatörlerin kullanıma girmesi ve tedavilerin düzenli kullanılması ile kardiyak sorunların, hepatik ve endokrin organ hasarlarının görülme sıklığı azaldı. Hastaların yaşam süresi uzadı. Dolayısı ile önceleri nadir görülen, böbrek hasarı gibi komplikasyonlar, günümüzde sıkça görülmeye başladı (5).

Talasemi hastalarında ortaya çıkan böbrek hasarının; kronik anemi, transfüzyonlarla oluşan demir yükü ve şelatörlerin nefrotoksik etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (6).

Anemi ve demir yükü, glomerüller ve tübüler disfonksiyona neden olabilir (6). Glomerüller fonksiyonları değerlendirmede; kan üre azotu (BUN), kreatinin düzeyi, kreatinin klirensi ve serum sistatin C düzeyi kullanılabilir(7). Glomerüller filtrasyon hızı, böbreğin filtrasyon yeteneğini değerlendirmeye yardımcı bir parametredir. İdrar protein/kreatinin oranı, glomerüller ve tübüler patolojilerde artarak yol gösterir. Endotel hasarını işaret eder. Bu oran talasemi hastalarının böbrek hasarı takibinde kullanılan güncel bir parametredir ve glomerüller disfonksiyonun önemli bir göstergesi olduğu bilinmektedir (8,9).

Glomerüler hasar, tübüler hasar, endotel hasarı gibi birden çok bozukluğun beraber görüldüğü bu hastalıkta, takibin düzenli ve güvenilir yöntemlerle yapılması gerekmektedir. Bu yüzden yeni biyobelirteçlerin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Beta-2 mikroglobulin ( $\beta$ -2MG), renal tübüler fonksiyonları değerlendirmede kullanılan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Normal şartlarda idrarda yok denecek kadar az miktarda bulunur. İdrarda artmış miktarda bulunması proksimal tübüler hasarın erken dönemdeki göstergesidir (10). Talasemi major hastalarında üriner  $\beta$ -2MG düzeyinde artış olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır.

Neutrofil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), nötrofiller ve böbrek proksimal tübüleri gibi bazı epitel hücrelerinden sentezlenir. Küçük, protein yapıda bir enzimdir. Ekspresyonunun özellikle epitel hasarı ile arttığı bilinmektedir. Böbrek hasarını göstermede rolü önemlidir. NGAL artışı etyolojiden bağımsız şekilde akut hasarı belirtir. Bu nedenle son yıllarda 'nefrologların troponini' olarak tanımlanmıştır (11).

Endotel Cell Spesifik Molekül-1 (ESCM-1) olarak tanımlanan endokan bir proteoglikandır (12). Endokan; renal tübül, bronş, submukozal gland epiteli ve vasküler endotelyal hücrelerden sekrete edilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar; endokanın inflamatuvar hastalıkların, endotel ilişkili patolojilerin, tümör progresyonunun belirteci olabileceğini göstermiştir (13). Sistemik inflamatuvar hastalıklarda artış göstermesi, endotel disfonksiyonunun belirteci olduğunu işaret etmektedir (3). Talasemi hastalarında görülen renal hasarlanma, temelde endotel hasarından kaynaklanmaktadır. Serum endokan düzeyi bu hasarın saptanmasında yol gösterici olabilir. Ancak literatürde talasemi hastalarında endokan düzeyini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmada kliniğimizde takip ettiğimiz talasemi major hastalarının böbrek fonksiyonlarını değerlendirdik. Hastaların kan üre ve kreatinin değerlerini, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), tübüler fosfat reabsorpsiyonu (TPR), idrar protein/kreatinin oranı parametrelerini inceledik. Böbrek hasarını işaret eden parametreler ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiyi analiz ettik. Hastaların takibinde kullandığımız idrar protein/kreatinin oranı ile renal hasarlanmanın erken



belirteçlerinden olan idrar  $\beta$ -2MG ve idrar NGAL biyobelirteçlerini birlikte değerlendirdik. Böylece böbrek hasarını tespit etmede en güvenilir parametreleri belirleyebilmeyi amaçladık.

Ayrıca talasemi hastalarında renal hasarlanmaya neden olan endotel hasarını saptamada, serum endokan değerinin yol göstericiliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Renal hasarın erken dönemde saptanması ve gerekli önlemlerin alınması ile hastaları renal komplikasyonlardan koruyabileceğimiz kanısındayız. Bu şekilde önlediğimiz her komplikasyonun, onları daha sağlıklı ve daha kaliteli yaşama bir adım daha yaklaştıracığı düşüncesindeyiz.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hemoglobin ve Globinin Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri

Hemoglobin (Hb) eritrositlerde bulunan özelleşmiş bir protein molekülü olup akciğerlerden dokulara oksijen taşınmasına aracılık eder (1). Hemoglobin 4 hem molekülü ve 4 globin zincirinin birleşmesi ile oluşan tetramerik bir proteindir. Hem molekülünü; oksijene bağlanma özelliğine sahip  $Fe^{+2}$  (ferröz demir) ve protoporfirin IX halkası oluşturur (1).

Her bir hemoglobin molekülü, iki çift özdeş alt birim olan globin zincirleri tarafından oluşturulur. Bu globilin zincirleri ontogeni (gelişim) süresince sırayla ortaya çıkar ve eşleşme sonrası dört ana hemoglobin tipi oluşur (1):

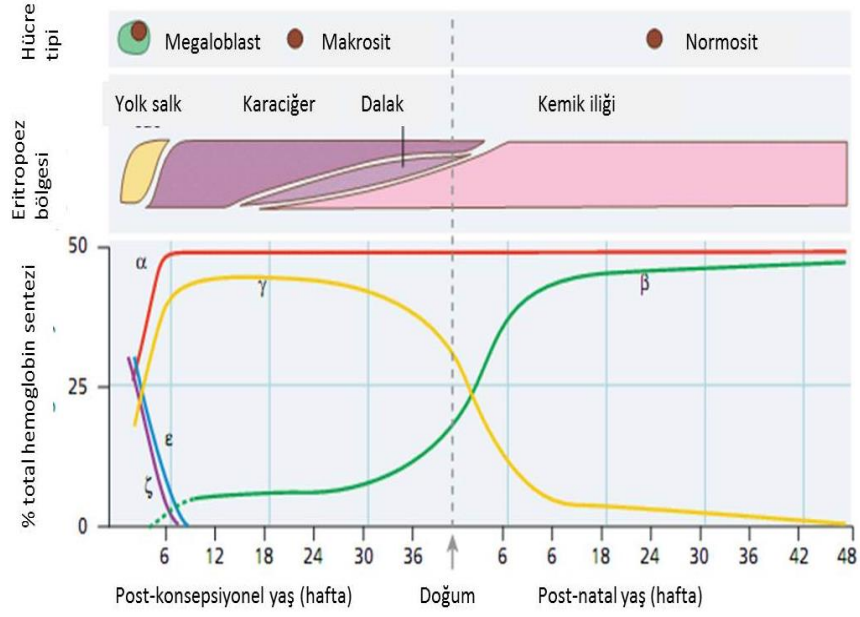
1. Embriyonik hemoglobinler; gebeliğin 3. haftasından 10. haftasına kadar mevcuttur ve  $\zeta_2\epsilon_2$  (Gower I),  $\alpha_2\epsilon_2$  (Gower II),  $\zeta_2\gamma_2$  (Portland) tetramerleri oluştururlar.

2. Fetal hemoglobin (HbF);  $\alpha_2\gamma_2$  yapısındadır, fetus ve yenidoğanın major hemoglobini. Gebelik süresince asıl oksijen taşıyan hemoglobindir. Doğumdan sonra Hb F giderek azalır ve 1 yaşından sonra %2'nin altına iner.

3. Erişkin hemoglobin (HbA);  $\alpha_2\beta_2$  yapısındadır, gestasyonel hayatın 1. ayından sonra görülmeye başlar ve doğumda toplam hemoglobinin %30'unu, doğumdan 2 ay sonra %50'sini ve 6. aydan sonra yaklaşık %95'ini oluşturur.

4. HbA<sub>2</sub>  $\alpha_2\delta_2$  yapısında, minör bir erişkin komponentidir. Doğum ile beraber görülmeye başlar. Hayatın her döneminde %1.5-3.5 gibi düşük seviyelerde görülür(1,15).

İnsan yaşamının belirli aşamalarına farklı hemoglobin türleri üretilmektedir (Şekil 2.1) (1).



**Şekil 2.1.** Embriyonik, fetal ve erişkin eritroid gelişiminin farklı evrelerindeki globin sentezi.

Farklı zincir çeşitleri ile farklı hemoglobin tipleri oluşur (Şekil 2.2)(16)

Hb F( $\alpha_2\gamma_2$ )

$\alpha$ zinciri	$\alpha$ zinciri
$\gamma$ zinciri	$\gamma$ zinciri

Hb A( $\alpha_2\beta_2$ )

$\alpha$ zinciri	$\alpha$ zinciri
$\beta$ zinciri	$\beta$ zinciri

Hb H ( $\beta_4$ )

$\beta$ zinciri	$\beta$ zinciri
$\beta$ zinciri	$\beta$ zinciri

HbA<sub>2</sub>( $\alpha_2\delta_2$ )

$\alpha$ zinciri	$\alpha$ zinciri
$\delta$ zinciri	$\delta$ zinciri

Hb Bart's( $\gamma_4$ )

$\gamma$ zinciri	$\gamma$ zinciri
$\gamma$ zinciri	$\gamma$ zinciri

**Şekil 2.2.** Farklı hemoglobin tipleri ve içerdikleri farklı globin zincirleri.

Sağlıklı erişkinde hemoglobin elektroforezinde >%95 HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ), %2-3,5 Hb A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) ve <%2 Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ ) bulunur (16).Yaşa göre değişen farklı hemoglobin tiplerinin normal değerleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir (15,17,18).

**Tablo 2.1.** Yaşa göre hemoglobin tiplerinin normal değerleri.

Yaş	% HbA <sub>2</sub>	% HbF	% Hb A
0-7 gün	2-3.5	69-85	15-30
1 hafta- 2 ay	2-3.5	60-82	20-40
1-6 ay	2-3.5	20-60	40-80
6 ay-1 yaş	2-3.5	0.5-7	87-98
1-3 yaş	2-3.5	0-2	94-98
> 3 yaş	2-3.5	0-2	94-99

## 2.2 Talaseminin Tanımı

Talasemi normal globin zincirlerinin sentezlenememesi ya da sentezinin azalması ile karakterize olan bir grup kan hastalığını belirtmektedir (1). Sentezinde azalma olan globin zincirine göre  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta\beta$ ,  $\gamma\delta\beta$ ,  $\delta$  ve  $\epsilon\gamma\delta\beta$  talasemi olarak sınıflandırılırlar. En sık görülen türler  $\alpha$  ve  $\beta$  talasemilerdir (19).

Talasemi alellerinin homozigot ya da birleşik heterozigot olması talasemi sendromu ya da hastalığı ile sonuçlanır. Ayrıca ilgili hemoglobinopatilerin, örneğin HbE, HbC ya da HbS'in  $\beta$  talasemi ile ya da Hb Constant Spring (HbCS)'in  $\alpha$  talasemi ile birlikte kalıtımı da çeşitli talasemi sendromlarına neden olur (1).

Tarihçeye bakıldığında ilk kez 1889 yılında Von Jaksch, anemi, splenomegali ve lökositöz olan bir erkek çocuğunu 'anemia infantum pseudoleucemia' olarak tanımlamıştır. Bu klinik durum 'Von Jaksch anemisi' olarak tanı alan ve anemi, splenomegali, hepatomegali bulguları olan beş çocukta daha bildirilmiştir. Bu hastalardan dört tanesinde kranial ve fasial kemiklerde genişleme saptanmıştır. Dr. Thomas Cooley'in de tanımı ile birlikte hastalık 'Cooley anemisi' olarak adlandırılmıştır. Yunan dilinde 'deniz' anlamına gelen 'thalassa' kelimesinden esinlenilerek 'talasemi' kelimesi ilk kez 1932'de Whipple ve Bradford tarafından kullanılmıştır (20). 1946 yılında Vezzoso; talasemi yayılımının sıtma yayılımı ile aynı olduğunu saptamış, 1949'da Haldane; heterozigot taşıyıcılığın malaryanın endemik olduğu bölgelerde avantaj sağladığını belirtmişlerdir (21).

### 2.2.1 Epidemiyoloji

Talasemi, Akdeniz ve Güneydoğu Asya'da en sık görülen tek gen bozukluğudur. Dünya nüfusunun % 4,8'inin etkilendiği bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre tüm dünyada 269 milyon talasemi taşıyıcısı bulunmaktadır (22).

Dünyada talasemi insidansının Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Ortadoğu, Güneydoğu Asya ve Hindistan'ı kapsayan bölgelerde yüksek olduğu belirlenmiştir. Avrupa'da talasemi insidansı % 1,5'tir (20).

Türkiye'de ilk talasemi hastalarının bildirimi,1940'da Prof. Dr. S. Tavat ve Prof. Dr. E. Frank tarafından yapılmıştır. Beta talasemi insidansını belirlemek amacı ile ilk çalışmalar Aksoy ve Lehmann tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada Akdeniz bölgesinde yaşayan 240 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların kan örnekleri kâğıt elektroforez yöntemi ile değerlendirilmiş ve insidans % 0,4 olarak belirlenmiştir. Ancak günümüzde bu çalışmanın gerçek insidansı yansıtmadığı düşünülmektedir (23).

Çavdar ve Arcasoy, 1971 yılında yaptıkları çalışmalarında, ülkemizdeki  $\beta$  talasemi taşıyıcılığı sıklığını % 2,1 olarak belirlemişlerdir. Akdeniz bölgesinde bu oran daha yüksektir. Ülkemizde hala akraba evliliği görülme sıklığı yüksektir. Bunun yanı sıra doğum hızı da fazladır. Tüm bunların sonucunda  $\beta$  talasemili hasta çocuk doğum oranı beklenenin üzerindedir (24).

Toplum eğitimi, tarama programları, genetik rehberlik ve doğum öncesi tanı yöntemleri ile yeni hastaların doğumunun önüne geçilmeye çalışılmaktadır (9). Bu amaçla, 2000 yılında 'Ulusal Hemoglobinopati Konseyi' kurulmuştur. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, 2003 yılından itibaren, taşıyıcı prevalansının yüksek olduğu 33 ilimizde, çiftlerde evlilik öncesi hemoglobinopati tarama programı uygulamaya başlamıştır. Risk altındaki çiftler belirlenerek, hastalıklı çocuk doğumunun önlenmesi amaçlanmıştır (24).

## 2.2.2 Alfa Talasemi

Çoğunlukla Güney ve Güney Doğu Asya'da, daha nadir olarak Akdeniz bölgesi ve Afrika'da görülür. Türkiye'de Çukurova Bölgesinde alfa talasemi insidansı % 3,3 oranında belirlenmiştir (25).

Alfa geni duplike gen yapısından olduğundan bir bireyde dört alfa geni bulunması gerekmektedir. Buna bağlı olarak bu genlerdeki farklı sayıdaki defektler dört farklı klinik tabloyu oluşturabilmektedir (26).

**1. Sessiz  $\alpha$  taşıyıcısı ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ):** Alfa geninin birinde mutasyon mevcuttur. Yenidoğan periyodunda kord kanında % 2-5 oranında Hb Bart's ( $\gamma_4$ ) tespit edilir. Bu hastalar klinik ve hematolojik açıdan tamamen normaldirler. Tam kan sayımında ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) değerleri normal aralıklardadır. Yenidoğan dönemi dışında bu bireyler ancak in- vitro Hb zincir sentezi veya DNA çalışmaları ile belirlenebilir (16)

**2.  $\alpha$  talasemi taşıyıcısı ( $--/\alpha\alpha$ ) ya da ( $-\alpha/-\alpha$ ):** İki alfa geninde mutasyon mevcut olup hipokrom mikrositer eritrositler gözlenir. Yenidoğan devresinde Hb Bart's % 3-8 değerlerindedir ve 6 aydan sonra kaybolur. Tam kan sayımında MCV ve MCH değerleri düşüktür. Periferik kan yaymasında, hipokromi, mikrositoz, anizositoz, polikromazi görülmesi beklenir. Demir eksikliği ve  $\beta$  talasemi taşıyıcılığı tanıları dışlanan hastalarda genetik çalışmalar ile tanı konabilir (27).

**3. HbH hastalığı ( $--/-\alpha$ ):** Üç alfa geninde delesyon vardır. Yenidoğan döneminde hemoglobin elektroforezinde % 20-40 oranında Hb Bart's tespit edilir. Daha sonra bunun yerini %5-30 oranında Hb H ( $\beta_4$ ) alır. Hemoglobin değerleri genellikle 7-11 g/dl düzeyindedir. Transfüzyon ihtiyacı adolesan ve gebelik döneminde gözlenebilir. Talasemi intermediaya benzeyen ya da ondan daha hafif seyreden bir klinik tablo ile karşımıza çıkar. Hipokromi ve mikrositoz görülür. Talasemik yüz görünümü, hepatosplenomegali, bacak ülserleri, indirekt hiperbilirubinemi, kolelitiazis gözlenebilir (28).

**4. Hb Bart's ( $--/--$ ):** Dört alfa geninde ortaya çıkan kısmi veya tam delesyon veya fonksiyon kaybı ile oluşur. Doğumda mevcut olan major hemoglobin, Hb

Bart's olup az miktarda HbH ve Hb Portland olabilir. Bu bebekler genellikle hidrops fetalis nedeniyle intrauterin hayatta kaybedilirler (16).

Alfa talasemilerin % 90'ında delesyon, % 10'unda ise nokta mutasyonlar görülmekte olup en sık rastlanan 3.7 ve 4.2 kb büyüklükteki delesyonlardır (16). Beş kb'de daha büyük delesyonlarda iki alfa geni de delesyona uğramaktadır. Büyük delesyonların en sık görülenleri; SEA, MED, FIL delesyonlarıdır. Tek poli (A) bölgesindeki nokta mutasyonlar sessiz talasemi gibi bulgu vermekte olup, homozigot şekli Hb H fenotipinde daha ağır kliniğe neden olmaktadır (29).

### **2.2.3. Beta Talasemi**

Beta talasemi, 11. kromozomdaki beta globin geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda oluşmaktadır. Çok sayıda mutasyon tanımlanmıştır. Alfa talasemilerde genellikle delesyonel mutasyonlar görülmez. Beta talasemide ise beta globin geninde nokta mutasyonlar daha sık olarak görülmektedir (16).

Beta talasemi, otozomal resesif kalıtılan bir hastalık olmakla beraber nadiren otozomal dominant geçiş gösteren  $\beta$  talasemiler de bildirilmiştir. Akraba evliliğinin çok sık olması ve doğum hızındaki yükseklik sebebiyle Türkiye'deki  $\beta$  talasemili çocuk doğum oranı beklenenin üzerindedir (30).

Ülkemizde beta talasemi taşıyıcılığı sıklığı % 2,1'dir (31). Bu oran dünya genelinde % 5.1'dir (32). Akdeniz'e kıyısı olan illerimizde görülme sıklığı çok daha yüksektir (33). Ulusal Hemoglobino-pati Konseyi verilerine göre 5 yıllık taramada Muğla'da talasemi ve hemoglobino-patilerin taşıyıcı sıklığının % 4.5, orak hücreli anemi sıklığının ise % 0.5 olduğu bildirilmiştir (34). Daha yakın tarihte, Muğla'da 1997-2013 yılları arasında ortaokul öğrencilerinin beta talasemi taşıyıcılığının değerlendirildiği bir çalışmada taşıyıcılık oranı %3.2 olarak belirtilmiştir (35). Arcasoy ve arkadaşlarının 1994 yılında Muğla ili ve çevresinde thalasemi ve anormal hemoglobin görülme sıklığını değerlendirmiş, Muğla ilinde beta talasemi sıklığının %3,8 saptandığını belirtmişlerdir (36). Türkiye'de farklı illerdeki  $\beta$  talasemi sıklığı tablo 2.2'de gösterilmiştir (37).

**Tablo 2.2.** Türkiye’de farklı illerdeki  $\beta$  talasemi sıklığı.

<b>İl</b>	<b><math>\beta</math> talasemi taşıyıcılığı sıklığı</b>
<b>Adana</b>	%3-13
<b>Antakya</b>	%0.8-1.4
<b>Antalya</b>	%2-13.7
<b>İzmir</b>	%2.1-4.9
<b>Mersin</b>	%1.7-2.4
<b>Van</b>	%2.6
<b>Muğla</b>	%3.8

Türk toplumunda otuzdan daha fazla mutasyon tanımlanmış olmakla birlikte en sık görülen mutasyonlar: IVS-I-110 (% 40) dur. Bunu sırasıyla IVS-I-6, IVS-I-1, FSC-8, IVS-I-1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir (32).

Beta zincir üretim miktarına göre  $\beta^0$  ya da  $\beta^+$  mutasyonlar olmak üzere kliniği farklı şekillerde etkileyen iki mutasyon grubu vardır (2).

**1.  $\beta^0$  talasemi:**  $\beta$  globin zincir sentezi hiç yoktur ve  $\alpha_4$  tetramerleri stabil değildir. Bu durum kemik iliğinde eritrositlerin hemolizine neden olur. Homozigot  $\beta$  talasemi, talasemi major kliniği ile karşımıza gelir.

**2.  $\beta^+$  talasemi:** Az miktarda  $\beta$  globin zincir sentezi olmaktadır. Homozigot ya da bileşik heterozigot hastalarda HbA yapımı normalin altındadır. Bu durum talasemi intermedia ya da talasemi major fenotipinin görülmesine neden olur (39).

$\alpha$  talasemilerde gözlenen klinik farklılıkların nedeni fonksiyonel genlerin sayısı ile ilişkilidir ancak  $\beta$  talasemide bu farklılıklar mutasyonların çeşitliliği sebebiyle oluşmaktadır. Pek çok mutasyonda  $\beta$  globin geni hiç eksprese edilemese de bazı mutasyonlarda  $\beta$  globin geninde azalmış ekspresyon olmaktadır (39).

Hastalığın klinik ağırlığını belirleyen tek etken  $\beta$  globin miktarı değildir. Bunun yanında  $\alpha$  ve  $\beta$  globin proteinlerinin sentezindeki dengesizlik önemli role sahiptir. Homozigot veya heterozigot  $\beta$  talasemi hastalarında bu duruma ek olarak  $\alpha$  globin geni mutasyonu da mevcut olması durumunda zincirler arası dengesizlik azalır ve daha hafif klinik bulgular gözlenir (16).



## **Beta Talasemi Sınıflaması**

### **1.β talasemi**

Sessiz β talasemi taşıyıcılığı

β talasemi taşıyıcılığı

β talasemi intermedia

β talasemi major

### **2. β talasemi ile birlikte olan anormal hemoglobinler**

Hb S/ β talasemi

Hb E/ β talasemi

Hb C/ β talasemi

### **3.Herediter persistan fetal Hb ve β talasemi**

### **4.Otozomal dominant β talasemi**

## **1. Beta Talasemi**

**Sessiz β talasemi taşıyıcılığı:** β-talasemi sessiz taşıyıcılığında HbA<sub>2</sub> düzeyi (%2-3.5) ve kırmızı küre indeksleri genellikle normaldir. Daha nadir olarak hafif mikrositoz olabilir(2, 3, 16). Altta yatan moleküler bozukluk, β globin sentezinde hafif bir azalmaya neden olmaktadır. Bu şekilde sessiz taşıyıcılığa yol açan mutasyonlar arasında -101 promotör ve +1 cap site Inr bölge mutasyonları gösterilebilir (16).

**β talasemi taşıyıcılığı:** Bu tabloda β globin genlerinden biri mutasyona uğramıştır. Genellikle hemoglobin elektroforezinde HbA<sub>2</sub> düzeyi artmıştır (%3.5-8) (40). Bazı hastalarda mutasyonla ilişkili olarak HbF düzeyi de yüksek bulunabilir (%1-5)(16). Demir eksikliği anemisi mevcut olması halinde, HbA<sub>2</sub> düşerek, β talasemi taşıyıcılığı tanısını maskeleyebilir (16).

Beta talasemi taşıyıcılığı tablosunda hafif anemi mevcut olup, erişkinlerde MCV <80fl, OEH<27pg, RDW normaldir. Periferik kan yaymasında mikrositoz, hipokromi, bazofilik noktalanma, “target” hücreleri karşımıza çıkabilir.  $\beta$  talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliğinin birbirinden ayırt edilmesi önemlidir.  $\beta$  talasemi taşıyıcılarında mikrositoz daha derindir ve hafif eritrositoz vardır. Demir eksikliği anemisi ise bir yapım eksikliği olduğundan kırmızı küre düşüktür. Kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) ise talasemi taşıyıcılarında sıklıkla normal, demir eksikliğinde artmıştır. Ancak bu değer talasemi taşıyıcılığında da artabileceğinden güvenilir bir ayırıcı değildir (1).

**Talasemi İntermedia:** Bu tabloya yol açan moleküler kusur  $\beta^{++}$  veya sessiz beta talasemi mutasyonlarının homozigot veya bileşik heterozigot olarak birlikte bulunmasıdır(3,16). Enfeksiyon, cerrahi gibi stres faktörlerinin rol oynadığı durumlar haricinde hemoglobin değerleri 7-10 g/dl sınırlarındadır. Hematokrit, MCV, MCH seviyesinde azalma, RDW’de artış mevcuttur. Hemoglobin elektroforez değerlendirmesinde HbA değeri düşük (%10-20) olup, HbF yüksektir (%70-80) (1). Talasemi intermedia çok çeşitli klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. Hastalar erişkin hayata kadar tamamen asemptomatik olabilir ya da transfüzyon gereksinimi olmadan orta şiddette anemiye sahip olabilirler (41). Kliniği daha ağır olan hastalar ise 2-6 yaş arasında tanı alabilir ve hayatları boyunca düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı duyabilirler. Bazı hastalar ağır anemi, büyüme gelişme geriliği, hipersplenizm ile karşımıza gelebilir (42). İnefektif eritropoez nedeni ile splenomegali ve ekstramedüller hematopoez kitleleri görülebilir. Artmış demir emilimine bağlı olarak demir birikimi bulguları ayrıca artmış eritropoetik aktivite sonucunda kemik ekspansiyonu ve folik asit eksikliği oluşmaktadır. Azalmış doku oksijenizasyonu ve doku frajilitesindeki değişiklikler sonucunda bacak ülserleri, kronik anemi nedeni ile büyüme gelişme geriliği, hipogonadizm, diabetes mellitus, hipotiroidi, hipoparatiroidi, artmış ürik asite bağlı ürik asit nefropatisi gibi klinik tablolar karşımıza çıkabilir(41,42).

Tedavi temelinde büyüme gelişmenin takibi, kemik değişiklikleri ve splenomegali açısından yakın izlem, ihtiyaç halinde kan transfüzyonu, splenektomi ve demir şelatörleri düzenlenmesi planlanır. Talasemi intermedia hastalarının kan

transfüzyonu ihtiyaçlarının olmadığı durumlarda bile, artmış intestinal demir emilimi sonucunda demir birikimi ortaya çıkabilir. Hastalarda ortaya çıkabilecek demir birikimi serum ferritini ile takip edilebilir. Karaciğer demir birikimi ise karaciğer biyopsisi ya da T2\*/R2\* MRG ile izlenebilir. Demir birikiminin bu hastalar için saptanmış eşik değerlerinin üzerine çıkması halinde demir şelasyon tedavisinin başlanması yönünde bilgiler ve öneriler mevcuttur (43).

Kan transfüzyonu gereksiniminin azaltılması amacı ile splenektomi tedavi seçenekleri arasında düşünülebilir, ancak splenektomi ile enfeksiyon riski artmakta ve pulmoner hipertansiyon, bunlara bağlı yüksek morbidite ve mortalite riskleri oluşmaktadır. Tüm bu riskler nedeni ile mümkün olduğunca ertelenmelidir (44).

### **Talasemi İntermedia Hastalarında Kan Transfüzyonu Endikasyonları:**

Büyüme ve gelişme geriliği, yüz kemiklerinde değişiklikler, hipersplenizm, ekstramedüller hematopoez, bacakta ülserler, patolojik kırıklar, kardiyak komplikasyonlar, pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonların ortaya çıkması halinde, enfeksiyon ve gebelik dönemlerinde, egzersiz kapasitesinde azalmanın ortaya çıktığı durumlarda kan transfüzyonu yapılır (42).

**2. Beta Talasemi İle Birlikte Olan Anormal Hemoglobinler:** Ülkemizde görülme sıklığı en fazla olan anormal hemoglobin- $\beta$  talasemi birliktelikleri, S/ $\beta$ , D/ $\beta$ , E/ $\beta$  ve C/ $\beta$ 'dir. Klinik olarak en önemli olanlar S/ $\beta$  ve E/ $\beta$  talasemilerdir (45).

**3. Herediter Persistan Fetal Hb ve Beta Talasemi:** Hemoglobin F yüksekliği en önemli özelliğidir. Görülme sıklığı bilinmemektedir. HBG1 ve HBG2 genlerinde nokta mutasyon veya  $\beta$  globin genlerinde delesyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (16).

**4. Otozomal Dominant Beta Talasemi:** Hastalarda genellikle talasemi İntermedia kliniği mevcuttur. Hafif veya orta derece anemi görülür. Periferik yaymada belirgin hipokromi, mikrositoz, bazofilik noktalanma ayrıca kemik iliğinde eritrosit öncüllerinde inklüzyon cisimcikleri mevcuttur. Ebeveynlerin her ikisinin de normal olması bu tanıyı dışlatmaz. Bunun nedeni mutasyonların çoğunluğunun de-novo mutasyon olmasıdır (40).

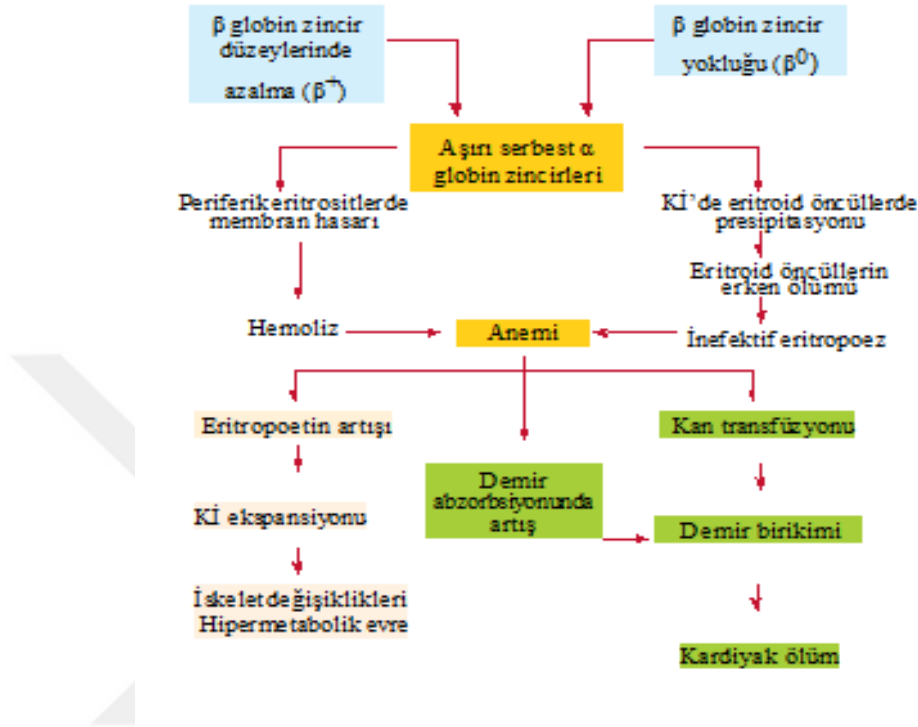
#### 2.2.4. Beta Talasemi Majorde Patofizyoloji

Beta talasemideki temel problem olan moleküler defekt sonucunda  $\beta$  zincir yapımında azalma ya da yokluk meydana gelmektedir fakat  $\alpha$  zincir sentezi etkilenmez. Globin zincir üretimindeki dengesizlik  $\alpha$ -globin zincirlerinin eritrositler içinde birikmesine neden olur ve bu durum artan  $\alpha$ -globulinin genç eritroid hücrelerde presipitasyon ile sonuçlanır. Eritroid prekürsörlerde değişen oranlarda intramedullar hasarlanma görülür ve bu olay inefektif eritropoez olarak nitelendirilip tüm  $\beta$  talasemilerin özelliğidir. Matürleşen ve dolaşıma giren eritrositler  $\alpha$  zincir inklüzyonları içermektedirler. Bu inklüzyonlar mikrosirkülasyon süresince özellikle de dalakta eritrosit geçişine engel olmaktadır. Ayrıca membran deformabilitesi ve elektrolit homeostazında bozukluklar ortaya çıkar. Bunlara bağlı olarak yaşam süresi kısalmış eritrositler oluşur. Beta talasemide anemi; inefektif eritropoez ve hemolizin birleşimi ile oluşur. Bunlara bağlı olarak eritropoetin üretimi uyarılarak kemik iliği genişlemesi ve ciddi kemik deformiteleri gözlenir. Dalakta anormal eritrositler parçalandığından dalak hipertrofiye uğrar. Sonuçta görülen splenomegali ve kemik iliği genişlemesi plazma volümünde artışa neden olup anemi oluşumuna katkıda bulunur (46).

HbF üretimi doğum ile beraber neredeyse tamamen durmaktadır. Fakat bazı yetişkin eritrositleri değişik düzeyde  $\gamma$  zinciri yapabilme yeteneğini korurlar. Bu  $\gamma$  zincirleri  $\alpha$  zincirleriyle birlikte HbF oluştururlar ve böylece serbest  $\alpha$  zincirleri azalır ve sonuçta beklenen  $\alpha$  zincirlerinin çökmesinden kaynaklanan zararlı etkilerin bir kısmı görülmez. Bu hastalarda HbF yüksek saptanır. Delta zincir üretimi etkilenmez sonuçta HbA<sub>2</sub> ( $\alpha$ 2 $\delta$ 2) üretim miktarı göreceli ya da mutlak olarak artar (46).

Hastalarda düzenli kan transfüzyonlarıyla anemi kontrol edildiğinde eritropoetin üretimi baskılanır. Böylece büyüme ve gelişme normal sınırlarda seyreder, kemik deformiteleri görülmez ve splenomegali hafifler. Diğer taraftan tedavi için verilen her bir ünite kanda 200-250 mg demir vardır ve düzenli transfüzyonu sonucunda karaciğer, endokrin organlar ve miyokarda demir birikimi olur. Sonuçta düzenli transfüzyon ile takip edilen hastalar normal olarak büyüyüp

gelişebilirler. Ancak demir vücuttan uzaklaştırılmazsa demir birikimi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Şekil 2.3’de  $\beta$  talasemi patofizyolojisi özetlenmiştir (1).



Şekil 2.3.  $\beta$  talasemi patofizyolojisi.

### 2.2.5. Beta Talasemi Majorde Klinik

$\beta$  talasemi majörde doğumda klinik bulgu gözlenmez çünkü doğumda HbF yüksekliği mevcuttur. Yaşamın ilk 3-6 ayı içinde  $\gamma$  globin zincir yapımı hızlı bir şekilde azalır anemi ortaya çıkar ve anemiye bağlı semptomlar görülmeye başlar. Halsizlik, iştahsızlık, beslenme güçlüğü, solukluk, kilo alamama, büyüme ve gelişmede gerilik, karın şişliği (hepatosplenomegaliye bağlı), sık enfeksiyon gibi semptomlar görülür (1,4).

Uygun ve düzenli transfüzyon ile tedavi edilmeyen hastalarda en sık gözlenen özellikler gelişme geriliği, solukluk, sarılık, ciltte kahverengi pigmentasyon, kas zayıflığı, hepatosplenomegali, bacak ülserleri, ekstremitelerde hematopoeze bağlı gelişen kitleler, kemik iliği genişlemesinden kaynaklanan iskelet değişiklikleridir.

Maksiller bölge kemiklerinde belirginleşme buna eşlik eden frontal kemiklerde çıkıntı eşlik etmesi ile “talasemik yüz” olarak tanımlanan spesifik yüz görüntüsü oluşması bu değişikliklerdendir. Humerus ve femur gibi uzun kemiklerde epifiz hattının erken kapanması sonucu kemikler kısalmaya başlar. Kafa kemiklerinde ise artan hematopoetik doku aktivitesi nedeniyle medullanın kemik aleyhine genişlemesi belirgin olarak gerçekleşen değişikliklerdendir (47). Uzun ve küçük kemiklerde korteksin incilmesi ve osteoporoz görülmesi sıktır. Bu durum patolojik kırıklara neden olabilir (48).

Görülen iskelet deformiteleri arasında maksiller hipertrofi ve hiperplazi, dental deformite, frontal ve zigomatik kemiklerde hipertrofi, uzun kemiklerde patolojik kırıklar hastalarda görülen iskelet kusurları sayılabilir. Düzenli tedavi edilmeyen hastalar genellikle üçüncü dekattan önce kaybedilirler. Düzenli transfüze edilen ve uygun şelasyon tedavisi alan hastalarda ise yaşam süreleri uzamıştır. Transfüzyonel demir birikiminin neden olduğu miyokard hasarı  $\beta$  talasemide yaşam süresini belirleyen en önemli komplikasyondur. Ölümlerin %71'inden kardiyak komplikasyonların sorumlu olduğu bildirilmiştir. Beta talasemi majörde hemoglobin elektroforezinde; HbA sentezi yetersizdir. HbF ise total hemoglobinin %80'inden fazladır. Hemoglobin seviyesinin en az 9-10.5 g/dl değerlerinde tutulduğu düzenli bir transfüzyon programı uygulanırsa 10-11 yaşlarına kadar normal büyüme ve gelişme sağlanır. Tüm hastalar şelasyon tedavisine uyuma bağlı olarak, posttransfüzyonel demir yükü ile ilişkili ciddi komplikasyonların gelişmesi açısından risk altındadırlar (17).

## **2.2.6. Beta Talasemi Majorde Tanı**

### **2.2.6.1. Klinik Tanı**

$\beta$  talasemi majorun klinik özellikleri, 6-24. aylarda görülmeye başlar. Ağrı, mikrositik anemi, hafif sarılık, karaciğer ve dalak büyümesi gibi bulgular ile kendini gösterir. Hasta çocuklar kilo alamaz ve soluk görünümde olurlar. Beslenme problemleri, huzursuzluk, dalak ve karaciğer büyümesi nedeni ile karın şişkinliği görülebilir. İyi tedavi edilmeyen ya da yetersiz transfüzyon alan hastalarda klinik tablo, büyüme geriliği, solukluk, sarılık, zayıf kas yapısı, genu valgum,

hepatosplenomegali, bacak ülseri, ekstremitelerde hematopoez ile ilişkili kitlelerin gelişimi ve kemik iliğinin genişlemesinden kaynaklanan iskelet değişiklikleri olarak ortaya çıkar (1).

#### **2.2.6.2. Hematolojik Tanı**

$\beta$  talasemi major hematolojik olarak düşük hemoglobin seviyesi ( $<7\text{g/dl}$ ), düşük MCV ( 50-70fl) ve MCH (12- 20 pg) yani hipokromik mikrositer anemi ile karakterizedir. Hasta bireylerin periferik yaymasında mikrositoz, hipokromi, anisositoz, poikilositoz, hedef hücreler ve eritroblastlar görülür. Eritroblastların (çekirdekli eritrositler) sayısı anemi seviyesi ile orantılıdır ve splenektomi sonrası sayıları önemli ölçüde artar. Genelde bu anormal eritrosit morfolojisi ve özellikleri talasemi sendromlarının farklı tiplerinde ve hatta hemoglobin varyantlarıyla birlikte görülen formlarda (HbE/ $\beta$ talasemi gibi) ortakdır. Hipersplenizm bağlı lökopeni ve trombositopeni de gelişebilir (1,16,40).

#### **2.2.6.3. Kalitatif Ve Kantitatif Hemoglobin Analizi**

Selüloz asetat elektroforezi ya da kapiller elektroforez ve DE-52 mikrokromatografi veya yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) ile mevcut hemoglobin tipi ve miktarı belirlenebilmektedir (1,16).

Homozigot  $\beta^0$  talasemilerde HbA bulunmaz ve toplam hemoglobinin %92-95'ini HbF oluşturur. Homozigot  $\beta^+$  ve birleşik heterozigot  $\beta^+/\beta^0$  talasemilerde HbA seviyesi %10-30, HbF seviyesi %70-90 düzeyindedir. HbA2 miktarı; homozigot  $\beta$  talasemilerde değişkendir,  $\beta$  talasemi minörde ise artmıştır (1).

#### **2.2.6.4. Moleküler Analiz**

$\beta$  globin genindeki mutasyonlar genellikle PCR temelli metotlar ile belirlenmektedir. Kullanılan en yaygın metotlar; reverse dot-blot analizi veya popülasyondaki en yaygın mutasyonlara uygun (hedefe yönelik) primer spesifik amplifikasyondur. Bu yöntem ile mutasyonu tanımlanamazsa  $\beta$  globin gen dizi analizi yapılarak mutasyonlar araştırılabilir (1).

## 2.2.7. Beta Talasemi Majorde Tedavi

### 2.2.7.1. Eritrosit Transfüzyonu:

Beta talasemi majörde tedavinin temelini kan transfüzyonu oluşturmaktadır. Düzenli transfüzyon alan hastalarda hemoglobinin yükselmesiyle anemi düzelir ve doku hipoksisi oluşumunun önüne geçilir. Tedavi ile temelde aneminin düzeltilmesi, normal aktivite ve büyümenin sağlanması, ekstramedüller hematopoez ve kemik değişikliklerinin önlenmesi amaçlanır. Transfüzyonlar hemoglobin değerine göre düzenli olarak 3-4 haftada bir tekrarlanır (1).

Hastalarda amaçlanan pretransfüzyon hemoglobin düzeyine göre farklı transfüzyon programları bulunmaktadır. Genellikle pretransfüzyon hemoglobin değeri 9-10.5 g/dl'nin üzerinde olacak ve ortalama değer 12 g/dl'ye yükseltilecek şekilde transfüzyon yapılır. Bu düzende tedavi ile birlikte hepatosplenomegali, kemik deformiteleri daha az görülür ve intestinal demir emilimi azalır, bunların yanında anemiye bağlı kardiyak yüklenmenin önüne geçilebilir. Farklı bir yol ise pretransfüzyon hemoglobin değerinin 12 g/dl'nin üzerinde, ortalama hemoglobin değerinin 14 g/dl'nin üzerinde tutulduğu bir supertransfüzyon programıdır. Bu planda yapılacak transfüzyonlarla demir yükü ve buna bağlı komplikasyonların görülme ihtimali de daha fazla olduğundan rejim artık önerilmemektedir (16).

Yaşamın ilk 10 yılında uygulanan transfüzyon rejimi yeterli olduğunda büyüme ve gelişme normal olarak devam eder. Bu planda hastalara pretransfüzyon hemoglobin değerinin en az 9 g/dl'nin üzerinde olmasını sağlayacak sıklıkta (3-5 haftada bir) 10-20 cc/kg eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılır. Ancak transfüzyon sonrası hemoglobin değeri 16g/dl'nin üzerine çıkartılmamalıdır (16). Transfüzyon öncesi periferik yayma değerlendirmesinde her 100 beyaz küreye karşılık çekirdekli eritrosit sayısının beşten az olması bunun yanında normal büyüme gelişmenin sağlanmış olması ve yıllık kemik grafileri takibinde kemik iliği alanında genişleme bulunmaması transfüzyon uygulamasının başarılı olduğunun işaretleridir (49).Transfüzyon tedavisi ile bazı komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir (17,41,50).



## Transfüzyon ile İlişkili Komplikasyonlar

### 1. Hemolitik Olmayan Reaksiyonlar

**a. Allerjik / anafilaktik reaksiyonlar:** Plazma proteinleri nedeniyle ve IgE aracılığıyla oluşur. Hafif reaksiyonlarda, ürtiker, döküntü, kaşıntı gibi bulgular oluşabilir. Ağır reaksiyon bulguları arasında stridor, bronkospazm, hipotansiyon sayılabilir ve bu tablo ölüme bile yol açabilir (41).

**b. Febril transfüzyon reaksiyonları:** Transfüzyon başlangıcından itibaren 30. dakika ile birkaç saat arasında meydana gelir. En sık görülen transfüzyon reaksiyonlarından biridir (41).

**c. Transfüzyonu izleyen transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı:** Genellikle transfüzyonu takiben ilk altı saatte gelişir. Takipne, taşikardi, siyanoz, dispne ve ateşle ortaya çıkar. Neden, donördeki lökosit antikorlarının alıcıdaki lökosit antijenleri ile reaksiyonu sonucu oluşan küçük agregatların pulmoner tıkaçlara yol açıp mikrosirkülasyonu engellemesidir (51).

**d. Transfüzyona bağlı graft versus host hastalığı (GVHH):** Alıcının bağışıklık sisteminde yetmezlik olduğu hallerde, donörün T hücrelerinin dokulara saldırması ile ortaya çıkar. Ancak talasemide genellikle bağışıklık sisteminde ağır bir sellüler defekt olmadığı için GVHH çok nadirdir (51).

**e. Volüm yüklenmesi**

**f. Transfüzyon sonrası purpura**

### 2. Hemolitik Reaksiyonlar

**a. Akut hemolitik reaksiyon:** Donörün eritrositlerindeki antijenlerle, alıcıdaki bu antijenlere karşı bulunan antikorların reaksiyonu sonucunda oluşur.

**b. Geç hemolitik reaksiyon:** Daha önce kan transfüzyonu almış veya gebelik nedeniyle duyarlanmış alıcıda Rh, Kidd, Kell, Duffy gibi alt grup eritrosit antijenlerine karşı Ig G antikorları gelişip daha sonraki transfüzyonlarda gecikmiş hemolize neden olması durumudur (51)

### 3. Transfüzyon İlişkili Enfeksiyonlar

- a. Viral (HIV, HCV, HBV, HTLV1, Batı Nil virüsü)
- b. Bakteriyel
- c. Parazitler
- d. Creutzfeld-Jacob hastalığı

### 4. Demir Yüklenmesi:

#### 2.2.7.2. Demir Şelasyon Tedavisi

Hastalarda eritrosit transfüzyon tedavisi ve intestinal demir Emilimi artışı sonucunda demir birikimi olmaktadır (1). Bir ünite eritrosit süspansiyonu, yaklaşık 200 mg demir içermektedir. Fizyolojide demir regülasyonu intestinal absorpsiyon ile olmaktadır ve ekskresyon mekanizması bulunmamaktadır (12). Tüm bunlar dokularda önlenemez demir birikimine neden olmaktadır. Özellikle karaciğer, kalp ve endokrin organlar başta olmak üzere tüm vücutta demir birikimi oluşur. Dokularda biriken demir oksijen radikalleri oluşturarak doku hasarı ve organ yetmezliklerine neden olur (16). Şelasyon tedavisini yeterli alamayan hastalarda demir birikimi nedeni ile oluşan kardiyak problemler hayati sorunlar oluşturur ve yaşamın ikinci dekadında ölümler ile sonuçlanabilir (1,2,52).

Tüm bu nedenlerle tedavinin temelini eritrosit transfüzyonu ve demir şelasyonu oluşturur. Demir şelasyonuna, hasta iki yaşında olduğunda ve/veya 20 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin 1000 ng/ml düzeyine ulaştığında başlanır (16,53). Tedavi kararında karaciğer demir yoğunluğunun belirlenmesi şart değildir.

Demir birikiminin neden olduğu komplikasyonları önlemek için serum ferritin düzeylerinin <500 ng/ml seviyesinde tutulması sağlanmalıdır (1,16).

İdeal demir şelatöründe olması gereken özellikler şöyle sıralanabilir: Fe<sup>+3</sup> afinitesi ve spesifitesi yüksek, metabolizması yavaş, şelasyon etkinliği yüksek, doku penetrasyonu iyi olmalıdır. Demirin geri salınımına izin vermemeli, negatif

demir dengesini sağlamalı, aşırı demiri uzaklaştırırken demir bağımlı enzim sistemleriyle etkileşmemeli ve toksik olmamalıdır(1,50).

Talasemide kullanılan demir şelatörleri;

1. Desferrioksamin (Desferal<sup>®</sup>, DFO)
2. Deferipron (Ferriprox<sup>®</sup>, DFP)
3. Deferasiroks (Exjade<sup>®</sup>, DFX)
4. Kombinasyon tedavileri

**Desferrioksamin (DFO):**Talasemi tedavisinde ilk kullanılan demir şelatörü olup 1970'lerde kullanılmaya başlanmıştır. Streptomices pilosus isimli bakteriden elde edilmiştir (53). Desferrioksaminin plazma klirensi çok hızlı ve yarılanma ömrü 8-10 dakikadır. Bu nedenle subkutan ya da uzun süreli infüzyon yoluyla uygulanabilmektedir (1).

Desferrioksamin demiri bağlayarak ferrioksamin 4'e dönüştürüp demiri vücuttan atar ve serbest radikaller üzerinden demirin zararlı etkilerini azaltır (16). Eritrositlerin yıkımı ile ortaya çıkan demir DFO'ya bağlanıp idrar ile hepatositlerdeki demir ise DFO'ya bağlanıp gaita ile atılır (1,16). İlaç etkinliği; ilacın dozuna, uygulanış yoluna, demir moleküllerinin boyutuna ve hastanın tedavi uyumuna göre değişebilir (1).

Desferrioksamin infüzyon pompası aracılığıyla 8-12 saatlik subkutan infüzyon şeklinde uygulanır. Demire afinitesi yüksek olan bir hegzavalan hidroksilamindir. Önerilen uygulama 30-60 mg/kg/gün dozunda; haftada 5-7 gün kullanımıdır. Büyüme ve gelişme döneminde, demir yükü düşük olmasına rağmen yüksek dozlarda uygulanırsa büyümeyi olumsuz etkileyebilir. Olumsuz etkileri nedeni ile büyüme tamamlanana kadar tedavi dozunun 40 mg/kg/günü aşmaması tercih edilir. Büyüme tamamlandıktan sonra ise en fazla 50 mg/kg/gün dozunda kullanılması önerilir. Ayrıca 2 yaşından önce kullanımı önerilmemektedir (16,52).

Desferrioksamin tedavisinin yan etkisi olarak hastaların üçte birinde yüksek frekanslarda işitme kaybı ve/veya tinnitus görüldüğü belirtilmiştir. İşitme ile ilişkili bu komplikasyonlar kalıcı olarak etki eder. Bildirilen bir diğer yan etki de gece

körlüğü ve renk körlüğünün eşlik ettiği progresif görme kaybıdır. Bu yan etkiler genellikle doz bağımlıdır ve düşük demir yükü olan hastalarda daha sık görülür(54, 55). Görme ya da işitme bozukluğuna neden olan yan etkilerin oluşması halinde, klinik düzelinceye kadar DFO tedavisi sonlandırılmalıdır (54).

Bu tedavinin uygulanış şekli zordur ve tedaviye uyumsuzluk karşılaşılan önemli bir problemdir (16).

**Deferipron (DFP):** Deferipron lipofilik yapıda bir şelatördür. Bu özelliği ile dokularda iyi etkinliğe sahiptir. Büyük ölçüde renal yoldan atılır (56). Uygulama dozu 75-100 mg/kg/gündür ve dozlarda bölünmüş halde uygulanır (1,53).

Pennel ve arkadaşları, kalp T2\*MRI değeri 8-20 ms ve EF >%56 olan ve kalple ilgili herhangi bir semptomu olmayan 61 talasemi major hastası ile yaptıkları çalışmada, subkutan DFO (ortalama 43 mg/kg/gün, 5-7 gün/hafta) ve oral DFP (ortalama 92 mg/kg/gün) tedavilerinin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Kalp T2\*MRI değeri başlangıçta, 6 ve 12. ayda ölçülmüştür. Bu çalışma sonucunda myokardial siderozisi azaltmada DFP tedavisinin DFO tedavisine göre daha etkili olduğu saptanmıştır (57).

Deferipron tedavisinde, agranülositoz, eklemlerde ağrı ve şişlik, eklem hareketlerinde kısıtlılık, bulantı, baş dönmesi, kusma, ishal, karın ağrısı, çinko eksikliği gibi yan etkiler görülebilir. En ciddi yan etki agranulositozdur. Hastalar bu açıdan düzenli kan sayımları ile dikkatle izlenmelidir (58,59).

DFP ile DFO'nin beraber kullanımı additif etki göstermektedir (1,16,53).

**Deferasirox (DFX):** Deferasiroks yapısal olarak tridentat özelliktedir. Deferasirox Kasım 2005'te Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını ve Ağustos 2006 tarihinde de Avrupa İlaç Ajansı (EMA) onayını almıştır. İki yaş ve üzerindeki hastalarda kullanılmaktadır (16). Oral olarak kullanılır, yarılanma ömrü 8-16 saattir. Demirin dışkı ile atılımını sağlar(16, 53). Deferasiroks efervesan tablet formundadır ve sabah saatlerinde alınması önerilmektedir. Önerilen tedavi dozu 20-40 mg/kg'dır ve tek dozda uygulanır. Tedavi yanıtına göre bu doz 40mg/kg'a kadar arttırılabilir (53,60).

Demir şelatörlerini kıyaslayan bir çalışma olan CORDELIA çalışması 2014'de yayınlanmıştır. Çalışmaya ortalama yaşı 19.8 olan 197 talasemi majorlu hasta alınmıştır. Çalışmada deferasiroks (40/mg/kg/gün) ve subkutan desferrioksamin (50-60mg/kg/gün) tedavileri karşılaştırılmıştır. Kardiyak T2\* değeri 6-20ms olan hastalar çalışmaya kabul edilmiştir ve 1 yıllık tedavi sonrasında myokardiyal T2\* değerindeki değişimler karşılaştırılmıştır. Deferasirox grubunda bazal T2\* değeri 11.2 ms'den 12.6ms'ye yükselirken, DFO kullananlarda bu değer 11.6 ms'den 12.3 ms'ye yükselmiştir. Çalışmada orta ve hafif derecede kardiyak demir birikimi olan hastalarda DFX ile DFO etkileri arasında fark olmadığı saptanmıştır (61).

Deferasiroks iyi tolere edilebilen bir şelatördür. Yan etki olarak serum kreatinin değerlerinde artışa neden olabilir. Ancak bu değer genellikle normal sınırları aşmaz. DFX tedavisinin yan etkilerini değerlendiren bir çalışmada, hastaların %36'sında kreatinin değerinde doz bağımlı ve progresif olmayan artış gözlenmiştir. Daha az olguda altta yatan renal hasar ile ilişkili olarak böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir. Olguların %26'sında bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi gastrointestinal şikayetler gözlenmiştir (62). Lens opasitesi ve işitme kaybı gelişen olgulara rastlanmıştır. Bu nedenle yılda bir kez katarakt gelişimi ve fundoskopi takibi ve odimetrik muayene yapılması önerilmektedir (58).

Deferasirox tedavisi alan hastalarda proteinüri geliştiği saptanmıştır. Bu nedenle hastaların en az ayda bir kez proteinüri açısından takip edilmesi gereklidir. Protein/kreatinin oranının >0.6 olması halinde, bu değer normale dönene kadar tedaviye ara verilmesi önerilmektedir (62-64).

Transaminazlarda artış karşılaşılan yan etkiler arasındadır. Bu artışın takiplerde devam etmesi ya da artış düzeyinin on kat ya da daha fazla olması halinde tedavi dozunun 10 mg/kg dozuna kadar düşürülmesi önerilir (53,60).

Tedavi ile ilişkili ürtiker tarzı döküntüler görülebilir. Hafif durumlar tedaviyi sonlandırmaya gerek olmadan kendiliğinden düzelebilir. Daha ağır durumlarda ise tedavi kesilebilir. Döküntü geçtikten sonra düşük dozlarda başlanıp, yavaş yavaş arttırılarak tedavi dozuna ulaşılır. Genellikle bu yan etkiler hipersensitivite

reaksiyonları şeklinde olup, tedavi başladıktan sonraki ilk ay içerisinde görülürler (1,53,60).

Görülen yan etkiler arasında agranülositoz, nötropeni, derin anemi ve trombositopeni gibi durumlar da yer almaktadır (53,63).

Demir şelasyonu tedavisinde ruhsatlı olarak kullanılan demir şelatörlerinin özellikleri tablo 2.3’de özetlenmiştir (50,53,60).

**Tablo 2.3.** Demir şelatörlerinin özellikleri.

	<b>Desferrioksamin</b>	<b>Deferipron</b>	<b>Deferasirox</b>
<b>Moleküler ağırlık (kD)</b>	657	139	373
<b>Şelasyon Özelliği</b>	Hekzadante	Bidante	Tridante
<b>Doz</b>	30-60 mg/kg	75-100mg/kg	20-40 mg/kg
<b>Kullanım şekli</b>	Subkutan veya intravenöz 8-12 saatlik infüzyon, 5-7 g/hafta	Oral günde üç kez	Oral günde bir kez
<b>Yarı ömrü</b>	8-10 dakika	1,5-4 saat	8-16 saat
<b>Atılım şekli</b>	Üriner-fekal	%90 üriner	%90 fekal

### 2.2.7.3. Splenektomi:

Splenektomi,  $\beta$  talasemi majörün tanımlandığı ilk yıllardan bu yana uygulanan bir tedavidir. Splenektomi endikasyonları şunlardır:

-Dalağın semptomatik olarak aşırı büyümesi,

-Hipersplenizm gelişerek trombositopeniye yol açması

-Hastanın transfüzyon ihtiyacının %50 artması (hemogloblin düzeyini >10 g/dl tutmak için gerekli olan eritrosit süspansiyonu miktarının 200-250 ml/kg/yıl üzerinde olması) gibi durumlarda splenektomi önerilmektedir.

Splenektominin en korkulan komplikasyonlarından biri ağır enfeksiyonlardır. Bu nedenle splenektomi için hastanın en az beş yaşında olması önerilmektedir. Splenektomiden sonra trombositozda sekonder oluşabilen tromboembolik olaylar, görülme oranı daha düşük olan komplikasyonlardandır (1).

#### 2.2.7.4. Kök Hücre Transplantasyonu

Hemopoetik kök hücre transplantasyonu tek küratif tedavi yöntemidir. İlk kez 1981 yılında, Thomas ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır ve o zamandan beri dünyanın çeşitli merkezlerinde uygulanmaktadır. Transplantasyon, hastaya tam uyumlu donörden yapılır (65).

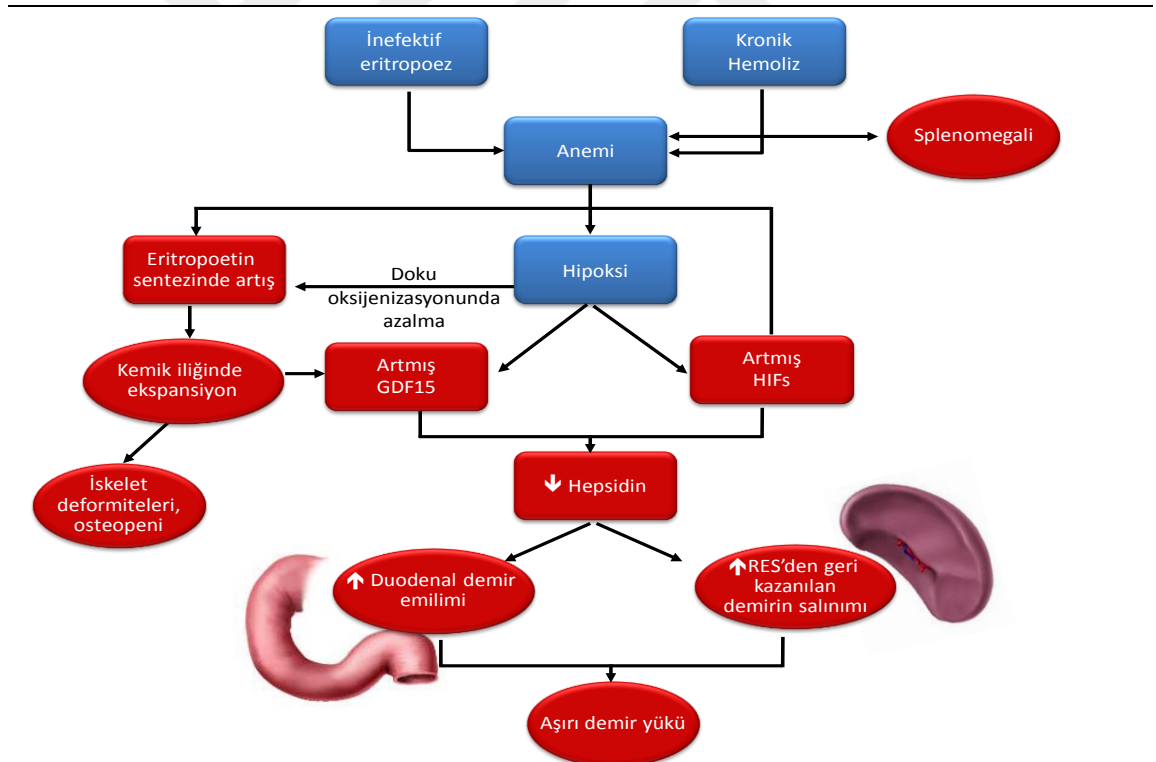
#### 2.3. Demir Metabolizması

Plazma ve hücredeki demir miktarını; demirin emilimini, depolanmasını, salınımını ve geri dönüşümünü kontrol eden mekanizmalar düzenler. Demirin emilebilmesi için, besinlerle alınan insolübl ferrik demirin ( $Fe^{3+}$ ), duodenum ve üst jejunumdaki ferrik redüktaz enzimi aracılığı ile ferröz demir formuna ( $Fe^{2+}$ ) dönüşmesi gerekir. Ferröz demir, divalan metal transporter-1 aracılığı ile enterosit membranına transfer edilir ve transferrinle dokulara taşınır. Transferrin reseptörü ile endositotik yoldan hücre içine alınır. Hücreye girdikten sonra ferritin formunda depolanır. Enterositler, hepatositler ve retikuloendotelyal sistem (RES) makrofajları başlıca demir depolarıdır. Plazma demiri düşük olduğunda; ihtiyaca göre enterosit, hepatosit ve makrofajlardan demir salınımı artar. Plazma demir seviyesi yüksek olduğunda ise, demir bu hücrelerde depo halde tutulur. Yani hücrel depolardan demir salınımı, plazma demirini kontrol eden temel mekanizmadır (66,67).

Ferroptin, demir depolayan hücrelerde yüzey transmembran proteindir. Eksporter olarak hücreden demir salınımını düzenler. Demir, ferroptin aracılığı ile depo havuzundan salınır, böylece plazmada demir miktarı artar. Hepsidin karaciğerde üretilen bir peptittir. Ferroptin ile etkileşerek demir homeostazında önemli rol oynar. Ferroptine bağlanıp onun fosforilasyonunu sağlar. Sonrasında lipozomlarda parçalanmasına neden olur. Sonuç olarak hepsidin, ferroptin salınımını azaltarak intrasellüler havuzdan demir salınmasını inhibe eder. Hepsidin barsaktan demir emilimini ve hepatositlerden demir salınımını da azaltır. Ayrıca makrofajlarda demirin geri dönüşümünü de önleyerek plazma demir düzeyini kontrol altında tutar (68).

### 2.3.1.Demir Yüğü

Transfüzyon tedavileri ve gastrointestinal sistemden demir emiliminin artışı sonucunda, hastalarda demir yüklenmesi oluşmaktadır. İnsan vücudunda fazla demiri atmak için herhangi bir düzenleyici mekanizma yoktur. Bu nedenle şelasyon tedavisi zorunludur. Demir yüksek reaktif yapıda bir elementtir. Zararlı serbest radikaller üreten tepkimeler ile  $Fe^{3+}$  ve  $Fe^{2+}$  değerlikli halleri arasında değişim göstermektedir. Bu tepkimelerdeki basamaklar lipid membranlarına, organellere ve DNA'ya hasar vererek hücre ölümüne ve fibrozise neden olmaktadır. Demir, normal şartlarda transferine bağlanarak güvenli aralıkta tutulur. Fakat aşırı demir yüklenmesi olan durumlarda, hem hücre içerisinde hem de plazma kompartmanında demir bağlama kapasitesi aşılır. Sonuçta serbest demir miktarı artar ve dokulara hasar verir. Demir birikimini kontrolü şelasyon tedavisi ile sağlanabilir. Şekil 2.4'de talasemide demir yükünün patofizyolojisi gösterilmiştir (69).



*GDF 15:* Growth differentiation factor 15

*HIFs:* Hypoxia-inducible factor

*RES:* Retikuloendotelyal sistem

Şekil 2.4. Talasemide demir yükü patofizyolojisi.



## **2.4. Talasemi Komplikasyonları**

### **2.4.1. Kardiyak komplikasyonlar**

Hastalarda en sık ölüm nedeni, demir birikimi sonucunda oluşan kardiyak komplikasyonlardır. Kalbi etkileyen major komplikasyon kalp kası hücrelerinde (miyositlerde) demir birikimi sonucu oluşan kalp yetersizliğidir. Klinikte en sık aritmi gözlenir. Göğüs ağrısı, dispne, çarpıntı görülen diğer klinik tablolardır. Kardiyak demir birikimi ve buna bağlı bulgular ortaya çıkmış olsa da agresif demir şelasyonu ile kardiyak fonksiyonlar normale dönebilir. Bu yüzden 10 yaşından sonra yılda bir kez, EKG, konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi ve kardiyak MRI T2\* ile hastalar kardiyak açıdan izlenmelidir. MRI T2\* ile takipte >20 ms normal, 20-10 ms orta, <10 ms ağır kardiyak demir birikimi olarak adlandırılır. Kardiyak komplikasyonların ortaya çıkması halinde; tedavinin temelini demir toksisitesini önleyen ve birikmiş demiri progresif şekilde uzaklaştıran agresif bir şelasyon tedavisi oluşturmaktadır (1,70).

### **2.4.2. Endokrin Komplikasyonlar**

Talasemide nütrisyonel eksiklikler, anemi ve tedaviye bağlı demir birikimi görülmektedir. Hastalarda bu etkenlere bağlı olarak bazı endokrinolojik komplikasyonlar oluşabilir. Bunlardan bazıları büyüme geriliği, pubertede gecikme, hipogonadizm, kemik yapısında zayıflık ve kolay kırılma, diyabetes mellitus, hipotiroidi, hipoparatiroidi, üreme fonksiyon bozukluklarıdır. Tanı ile beraber her hasta üç ay aralarla boy, ağırlık, pubertal gelişim açısından takip edilmelidir. Oral glukoz tolerans testi, 10 yaş üstü her hastaya yapılmalıdır. İhtiyaç olduğunda ise daha erken yapılması doğru olacaktır. Hastada semptomatik hipotiroidi yok ise tiroid fonksiyon testleri dokuz yaştan başlayarak yıllık olarak yapılmalıdır. Serbest T4 ve TSH ana tetkiklerdir. Kemik yaşı 10 yaş üstü hastalarda ve seçilmiş olgularda yıllık olarak izlenmelidir. Herhangi bir bozukluk saptanması halinde uygun ileri tetkik ve tedaviler düzenlenmelidir (1,16).

### **2.4.3. Enfeksiyöz Komplikasyonlar**

Talasemi hastalarında; yapılan kan transfüzyonları, splenektomi, demir birikimi ve invaziv demir şelasyon (DFO) tedavileri enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran faktörlerdir. Hastaları enfeksiyöz komplikasyonlardan koruma amacı ile birtakım önlemler alınmalıdır. Rutin aşı programına mutlaka uyulmalıdır. Kronik eritrosit transfüzyonu yapılan hastalar, hepatik virüsler ve HIV açısından yılda bir kez mutlaka taranmalıdır. Desferrioksamin kullanan hastalarda ateş yüksekliği görülmesi halinde etyoloji aydınlatılıp enfeksiyon kontrol altına alınıncaya kadar DFO kesilmelidir. Deferipron kullanan hastalarda agranülositoz gelişme riski vardır. Agranülositoz gelişmesi enfeksiyon varlığı halinde enfeksiyonu şiddetlendirebilir ya da enfeksiyon tedavisini zorlaştırabilir. Bu nedenle enfeksiyon tedavisinde tam kan sayımının haftalık monitorizasyonu ve özellikle ateşli enfeksiyon olması halinde lökosit sayısının takip edilmesi önemlidir (1).

### **2.4.4. Hepatik Komplikasyonlar**

Karaciğerde demir birikimi ve hepatik virüslerle bulaş nedeni ile ilerleyici karaciğer hasarı, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişebilmektedir. Hepatik komplikasyonların takibinde her üç ayda bir karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT, ALP, Direk/indirek bilirubin) izlenmelidir. Karaciğer demir birikimi izlemi için karaciğer MRI (R2 ya da T2\*) yapılmalıdır (1,16).

### **2.4.5. Talasemili Hastada Demir Birikiminin Takibi**

Şelasyon tedavisi serum ferritin <500 ng/ml olarak, karaciğer demirini <2 mg Fe/g kuru karaciğer ağırlığı olarak ve kardiyak MRI (T2\*) düzeyini >20 ms değeri üzerinde tutmak amaçlanır (1).

Serum ferritini en az üç ay aralıklarla takip edilmelidir.

Karaciğer MRI-R2/T2\* yılda bir kez, tedavi değişikliği yapılması durumunda ya da serum ferritin düzeylerinin tedavi etkinliğini değerlendirmede eksik kaldığı durumlarda yapılmalıdır (1).

Kardiyak T2\* MRI takibinin 10 yaştan itibaren başlaması, değeri >20 ms ise 24 ay, 10-20 ms ise 12 ay, <10 ms ise altı ay, kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ise üç ay aralıklarla takip edilmesi önerilmektedir (1).

## **2.5. Talasemi ve Böbrek**

Talasemi hastalarının yaşam sürelerinin uzaması ile renal bozukluklar daha sık görülmeye başlamıştır. Bu bozukluklar; kronik anemi, transfüzyonlarla oluşan demir yükü ve şelatörlerin nefrotoksik etkisinden kaynaklanmaktadır. Talasemi hastalarının böbrek fonksiyonlarını değerlendiren bazı çalışmalarda; hastalarda renal plazma akımında artış, idrar konsantrasyon kapasitesinde azalma görüldüğü bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu bozuklukların kanıtları sunulmaktadır. Sıklıkla düşük moleküler ağırlıklı proteinüri, aminoasidüri ve değişik oranlarda artmış üriner kalsiyum, fosfat, magnezyum, ürik asit atılımından bahsedilmektedir. Proksimal tübül hasarını gösteren N-asetil- $\beta$ -D-glukozaminidaz (NAG) ve malondialdehid eksresyon düzeyinde artış gösterilmektedir(6,67,71).

Hastalarda karşılaşılan glomerüler patolojiler; glomerüler permeabilite artışı, taşma proteinürisi, uzun dönemde glomerüler filtrasyonda azalma olarak özetlenebilir. Tübüler disfonksiyon ise; hiperkalsiüri, hiperürokozüri, hiperfosfatüri, idrar  $\beta$ -2 mikroglobulin artışı, hipermagnezüri, aminoasidüri, tübüler proteinüri, nefrolitiazis tabloları ile kendini gösterir (72).

### **2.5.1. Anemi ve Hipoksinin Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi**

Kronik anemi renal vasküler direnci azaltır. Renal plazma akımının artışına yol açar. Bunların sonucunda renal hiperperfüzyon ve glomerüler hiperfiltrasyon gelişir. Hiperfiltrasyon uzun dönemde renal endotel ve epitel hasarına, makromoleküllerin transudasyonuna ve mezangial disfonksiyona neden olur. Özetle tedavi edilmemiş kronik anemi zamanla tübülointerstisyel hasara yol açar ve bu durum glomerüler filtrasyonun(GFR) azalması ile sonuçlanır (73).

Kronik anemi ve hipoksi durumlarında oksidatif stres oluşur. Bu durum tübüler hücrelerde lipid peroksidasyonu ve tübüler fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Ayrıca kronik hipoksi ile beraber tübüler hücrelerin metabolik ihtiyaçları artar,

hücrel apoptozis, tübülointerstisyel hasar ve böbrekte fibrozis gelişir (74). Anemi ve hipoksinin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi Tablo 2.4’de özetlenmektedir (72).

**Tablo 2.4.** Kronik anemi ve hipoksinin böbrek üzerindeki etkileri.

<b>Kronik hipoksi</b>	<b>Kronik anemi</b>
Proksimal tübül epitel Disfonksiyonu	Glomerüler hiperfiltrasyon (Erken dönem)
İnterstisyel fibrozis	Glomerüler permeabilite artışı
Tübüler atrofi	

### **2.5.2. Demir Yükünün Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi**

Demir yükü ile renal hasarlanmanın ilişkisini araştıran çalışmalar günden güne artmaktadır. Beta talasemi hastaları otopsilerini değerlendiren bir çalışmada; proksimal tübülün terminalinde ve distal tübülde anlamlı hemosiderin depolanması görülmüştür. Başka bir çalışmada beta talasemi hastalarında, proksimal tübül hasarı belirteçlerinden olan N-asetil- $\beta$ -D-glukozaminidaz (NAG) ve  $\beta$ 2-mikroglobulin üriner atılımının arttığı, bu artışın özellikle ferritini yüksek hastalarda dikkat çektiği belirtilmiştir. Şelasyon tedavisi ile bu tübül patolojilerin düzeldiği raporlanmıştır (75,76).

Demir yükünün artışı ile ilişkili renal hasar oluşum mekanizması şöyle açıklanmaktadır. Proksimal tübülde ortam asidik özelliktedir. Asidik ortamda demir transferinden ayrılır. Oluşan serbest demir lipid peroksidasyonu serbest oksijen radikallerinin oluşumuna yol açar ve bu oluşumlar renal tübül membrana zarar verir(75,76). Demir yükü nedeniyle oluşan tübül hücre hasarı tübülointerstisyel skar ve glomerülosleroz oluşumuna sebep olur. Sonuçta renal tübül disfonksiyon ve GFR’de azalma meydana gelir (77).

### **2.5.3. Demir Şelatörlerinin Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi**

Talasemi tedavisinde kullanılan demir şelatörlerinin bazı renal bozukluklarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Desferrioksaminin intravenöz yüksek dozda kullanılması ile akut böbrek yetmezliği gelişen vakalar bildirilmiştir(78,79,80). Deferasiroks geçici kreatinin yüksekliğine neden olduğu gösterilmiştir. Deferasiroks ve desferrioksamin tedavilerinin karşılaştırıldığı bir faz III çalışmasında, 20-30

mg/kg/gün dozunda deferasiroks tedavisi alan hastaların %38'inde serum kreatinin seviyesinde dozla ilişkili yükseklik saptanmıştır. Serum kreatinin değerinde yükseklik görülen hastaların, ferritin ve karaciğer demir konsantrasyonunda en fazla düşüş olan hastalar olduğu belirtilmiştir. Bu veriler, serum ferritin ve karaciğer demirindeki hızlı düşüş ile böbrek fonksiyonlarındaki değişikliklerin ilişkili olduğunu göstermiştir. Serum kreatinin değerindeki artış normal sınırın iki katından daha yüksek olmamıştır ve genellikle geçicidir (62).

Evaluation of Patients' Iron Chelation with Exjade (EPIC); deferasiroksun değerlendirildiği faz 4 çalışmasıdır. Çalışmada 1744 hasta değerlendirilmiş, hastaların %10'unda ortalama kreatinin değerlerinde artış görülmüştür. Bu artışın progresyon göstermediği ve geçici olduğu saptanmıştır. Serum kreatinin değerindeki artışın, bazal kreatinin değerleri yüksek olan hastalarda daha belirgin olduğu görülmüştür. İlaç dozunun azaltılması ya da tedaviye ara verilmesi ile mevcut durum düzelmiştir (81). Renal patolojilere yol açan mekanizma şöyle özetlenebilir: Demir ve demir şelatörleri araşidonik asit kaskadına etki ederek vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon dengesinin bozulmasına neden olur. Renal hemodinamik değişiklikler oluşmaya başlar. Bu değişiklikler GFR'de artış ve azalışla kendini gösterir (82). Farelerde yapılan bir çalışmada, deferasiroksun renal proksimal tübül epitelinde vakuolizasyona neden olduğu gösterilmiştir. Tübül hücre sayısında azalma görülmüştür. Ayrıca tübüler nekroz belirteçlerinde yükseklik görüldüğü ve sitotoksik etkilerin kanıtlarının saptandığı raporlanmıştır (67,83). Demir şelatörlerinin bildirilen renal yan etkileri Tablo 2.5 de özetlenmektedir (84).

**Tablo 2.5.** Demir şelatörleri ile oluşabilecek renal yan etkiler.

	<b>Deferipron</b>	<b>Desferrioksamin</b>	<b>Deferasiroks</b>
Serum kreatininde artış/ geçici veya persistan	Evet- nadir	%14, yüksek dozda	%35-38
Akut renal hasar	Bildirilmedi	Evet, yüksek dozda nadir	Evet, nadir
Proteinüri >0.5 g/dl	Bildirilmedi	Evet	Evet, ~%0.5
Fanconi sendromu	Bildirilmedi	Bilgi yok	Evet, ~%3-8
İntersitisyel nefrit	Bilgi yok	Bilgi yok	Evet, nadir
Renal tübüler asidoz	Hayır	Hayır	Evet, nadir
Kusma	%13.3	Nadir	%20.5
Diyare	%2	Nadir	%22

Serum kreatinin artışı özellikle deferasiroks tedavisi sırasında görülen bir yan etkidir. Bu nedenle takipte bazı noktalara dikkat edilmelidir. Pediatrik hastalarda ardışık iki takipte serum kreatinin düzeyinde başlangıç değerine göre  $>33\%$  artış varsa ve bu iki değerlendirmede ölçülen değer yaş grubuna göre normalin üst limitinden fazla ise deferasiroks dozunun 10 mg/kg/g düşürülmesi önerilir. Eğer progresif artış devam ediyorsa tedavinin sonlandırılması önerilir (6).

Kronik anemi, hipoksi, demir yükü ve demir şelatörleri gibi faktörler çeşitli yollardan renal glomerüler ve tübüler patolojilere neden olmaktadır. Bu etkenler çoğunlukla beraber buldukları için hangi etken hangi oranda renal hasara yol açıyor net olarak açıklanamamaktadır.

## **2.6. Renal Fonksiyon Testleri**

### **2.6.1. Tam İdrar Tahlili**

İdrar incelemesi böbrek hastalıklarının tanısında en önemli verileri sağlar. Dipstik (kağıt çubuk) ile pH, dansite, protein, kan, glukoz, keton, lökosit ve nitrit hakkında bilgi sağlanabilmektedir. 10 ml idrarın santrifüje edilmesi ile elde edilen sedimentin mikroskopta 400 büyültmede incelenmesi ile eritrosit, lökosit, bakteriler saptanabilir (85).

### **2.6.2. Glomerüler Fonksiyon Testleri**

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR); böbreğin süzme kapasitesi hakkında bilgi verir. GFR ölçümünde en sık kreatinin klirensi hesabı kullanılmaktadır. Klirens; birim zamanda söz konusu maddeden temizlenen plazma hacmidir. Bu ölçümün yapılabilmesi için; seçilen maddenin glomerüllerden serbestçe süzülmesi, tübüllerden absorbe veya sekrete edilmemesi gereklidir. Endojen kreatinin klirensi GFR tahmini için kullanılan rutin bir yöntemdir. Serum kreatinin konsantrasyonu glomerüler filtrasyon hızı hakkında kabaca bir fikir verir. Çeşitli formüller ve nomogramlar ile kas kitlesini de hesaba katan GFR hesaplama yöntemleri geliştirilmiştir. Çocuklarda en sık kullanılan formül Schwartz formülüdür. Yetişkinlerde CKD-EPI formülünde cinsiyet ve serum kreatinin değerine göre kullanılan katsayılar değişmektedir. Siyah

ırk için ek bir faktör konulmuştur. Ayrıca yaş da dikkate alınmaktadır. Formül tablo 2.6'da gösterilmiştir (86,87). Bu formüller kullanılarak elde edilen GFR değeri, endojen kreatinin klirensi ile ölçüldüğünde elde edilen değere yakın bir sonuç vermektedir. Yani bu formüller yardımı ile 24 saat idrar toplama işlemine gerek kalmadan GFR değeri öngörülmektedir (88,89).

**Tablo 2.6.** Erişkinlerde GFR hesaplanması için kullanılan CKD-EPI formülleri.

Cinsiyet	Serum kreatinin	CKD-EPI
Kadın	≤0.7 mg/dl (≤62μmol/l)	144 x (SCr/0.7) <sup>-0.329</sup> x 0.993 <sup>Yaş</sup> [eğer siyahsa x 1.159]
Kadın	>0.7 mg/dl (>62μmol/l)	144 x (SCr/0.7) <sup>-1.209</sup> x 0.993 <sup>Yaş</sup> [eğer siyahsa x 1.159]
Erkek	≤0.9 mg/dl (≤80μmol/l)	144 x (SCr/0.7) <sup>-0.411</sup> x 0.993 <sup>Yaş</sup> [eğer siyahsa x 1.159]
Erkek	>0.9 mg/dl (>80μmol/l)	144 x (SCr/0.7) <sup>-1.209</sup> x 0.993 <sup>Yaş</sup> [eğer siyahsa x 1.159]

*SCr: Serum kreatinin*

$$\text{GFR (Schwartz Formülü)} = \text{Boy (cm)} / \text{SKr (mg/dl)} \times k \text{ ml/dakika/1.73m}^2$$

(*k* = < 1 yaş: 0.45, 1-13 yaş: 0.55, 13-21 yaş kız: 0.57, erkek: 0.7)

*GFR: Glomerüler filtrasyon oranı SKr: Serum kreatinin k: yaşa göre değişen sabit değer*

Yaşa göre GFR normal değerleri tablo 2.7'de gösterilmiştir (90,91).

**Tablo 2.7.** Yaşa göre GFR normal değerleri.

Yaş	GFR (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )
<b>1.haftada</b>	41±15
<b>2-8.haftalarda</b>	66±25
<b>&gt;8 hafta</b>	96±22
<b>2-12 yaş</b>	133±22
<b>13-21 yaş, Kız</b>	126±22
<b>13-21 yaş, Erkek</b>	140±30
<b>&gt;18 yaş</b>	128.0±15.2

**Kreatinin:** Kreatinin, kreatin ve fosfokreatin metabolizmasında son ürün olarak ortaya çıkmaktadır. Böbrek glomerüllerinden süzülerek atılır ve az miktarda tübüllerden sekrete edilir. Normal sağlıklı insanda idrardaki kreatininin %10-15'i

tübüllerden sekrete edilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda bu oran yükselir. Kreatinin sentez oranı sabit bir oran olup serum kreatinin konsantrasyonu böbrek atılım oranını gösterir. Serum kreatinin konsantrasyonundaki yükselme kreatinin klirensinin azaldığını, glomerüler filtrasyon hızının düştüğünü işaret eder. Serum kreatinin değeri glomerüler filtrasyon oranı hakkında kabaca bilgi vermektedir.

### 2.6.3. Tübüler Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Tübüler fonksiyonları değerlendirmede rutin olarak kullanılan başlıca parametreler idrar dansitesi ve pH değeridir. İdrarın asidifikasyonu ve tübüllerin idrarı konsantre edebilme kapasitesi ve hakkında fikir verirler.

**Serum-idrar elektrolitleri:** Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde serum üre, kreatinin, kalsiyum, bikarbonat, sodyum, potasyum, klor, magnezyum değerleri yol göstericidir. Bazı durumlarda üre klirensi, kreatinin klirensi, tübüler reabsorbsiyon ve fraksiyonel atılım oranları gibi parametreler hesaplanır. Bu hesaplamalar için değerlendirilen parametrenin hem serum düzeyi hem de idrarla atılan miktarı bilinmelidir (7).

**Tübüler Fosfat Reabsorbsiyonu (TPR):** Fosfatın glomerüllerden süzülen miktarının %85-90'ı proksimal tübülden geri emilir. Tübüler fosfat reabsorbsiyonunun hesaplanması proksimal tübül fonksiyonları hakkında bilgi verir. Bu değer %75'in altında olması fosfat geri emiliminin bozuk olduğunu işaret eder. Fanconi sendromu, hiperparatiroidi ve kronik böbrek yetmezliğinde gibi durumlarda TPR azalır (7,92). Tübüler fosfat reabsorbsiyonu aşağıdaki formülle hesaplanabilmektedir.

$$\text{TPR (\%)} = (1 - (U_{\text{po4}} / P_{\text{po4}}) / (U_{\text{cr}} / P_{\text{cr}})) \times 100$$

$U_{\text{po4}}$ : İdrar fosfor (mg/dl)

$P_{\text{po4}}$ : Plazma fosfor (mg/dl)

$U_{\text{cr}}$ : İdrar kreatinin (mg/dl)

$P_{\text{cr}}$ : Plazma kreatinin (mg/dl)



#### 2.6.4. Proteinüri

İdrar protein atılımının normal değeri  $100 \text{ mg/m}^2/24$  saattir. Glomerüler hasar, tübüler patoloji, prerenal protein oluşumunda artış (overload proteinüri) durumları proteinüri oluşumuna neden olabilir. Glomerüler hasarda plazma proteinlerine karşı glomerüler geçirgenlik değişmektedir (7).

Tübüler patolojilerde tübüler reabsorpsiyonda bozulma gözlenebilir. Tübüler proteinüride plazma kaynaklı, molekül ağırlığı  $<40 \text{ kD}$  olan proteinler idrara geçer. Herediter Fanconi sendromunda görülen tübülopati veya nefrotoksisite kaynaklı tübüler hasarda görülen proteinüri bu gruptadır. Tübüler proteinüriden şüphelenildiğinde idrar protein elektroforezi yapılabilir. Küçük molekül ağırlıklı protein bandında artış görülmesi tanıda yardımcı olabilir. Küçük molekül ağırlıklı proteinlerin (retinol bağlayıcı protein, beta-2-mikroglobulin, alfa-1-mikroglobulin gibi) idrardaki miktarının ölçülmesi de tanıda yardımcı olabilir (7).

Proteinüri düzeyinin kantitatif olarak ölçülmesi yol göstericidir. Bu ölçüm 24 saatlik idrar ya da spot idrardan yapılabilir. İdrar protein/kreatinin oranı değerlendirilir. Talasemi major hastalarında, hastalık nedeni ile ya da şelatör tedavisine bağlı olarak proteinüri gelişebilmektedir. Bu durumun saptanmasında spot idrar protein / kreatinin oranı takibi önem taşımaktadır (93,94). Renal patolojilerde aşikar protein kaçağının henüz görülmediği erken dönemde idrarla albumin atılımı artabilir. Mikroalbuminüri normal değeri  $0.7-70 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$  veya  $30-300 \text{ mg/gün}$  olarak tanımlanmıştır (7).

Yaşa göre spot idrar protein/kreatin oranı üst sınırları tablo 13 de belirtilmiştir (95,96).

**Tablo 2.8.** Yaşa göre spot idrar protein/kreatinin oranı üst sınırları.

Yaş	Protein/ kreatinin (g/g)
0-6 ay	0.70
6-12 ay	0.55
1-2 yaş	0.40
2-3 yaş	0.30
3-5 yaş	0.20
5-7 yaş	0.15
7-17 yaş	0.15

### **2.6.5. Beta-2 Mikroglobulin ( $\beta$ -2MG)**

Beta-2 mikroglobulin düşük molekül ağırlıklı (12 kDa) bir polipeptittir. Çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunur. Serum, serebrosipinal sıvı, tükürük ve idrarda düşük miktarda bulunur. Renal glomerüllerden serbest olarak geçip proksimal tübülden reabsorbe edilir. İdrarda  $\beta$ -2MG artışı tübüllerde yapısal harabiyet olduğunu ve tübüler reabsorbsiyonun azaldığını gösterir (10; 97). Talasemi major hastası çocuklarda glomerüler ve tübüler disfonksiyonun izleminde, sistatin-C ve  $\beta$ -2 mikroglobulinin spesifik ve duyarlı erken biyobelirteçler olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (98,99).

### **2.6.6. Neutrofil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)**

Neutrofil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL); insanda böbrek, akciğer, mide ve kolon gibi organlardan çok düşük miktarlarda salınır. NGAL albuminden daha küçük boyuttadır. Glomerüllerden hızlıca filtre olur ve proksimal tübüllerden geri emilir. İdrarda %0.1-0.2 gibi az miktarda geçer. NGAL ekspresyonu özellikle epitel hasarı ile ilişkili olarak artar. Akut bakteriyel enfeksiyon sırasında serumda, astım ve kronik akciğer hastalığında balgamda, amfizematöz akciğer hastalığında bronşial sıvıda NGAL oranında yükselme gözlenir. NGAL artışı etyolojiden bağımsız olarak akut renal hasarlanmayı işaret eder. Bazı araştırmalarda 'nefrologların troponini' olarak tanımlanmıştır (11). Yapılan hayvan çalışmalarında, farklı sebeplere bağlı olarak gelişen renal hasarlanma modellerinde, idrar NGAL düzeyinin glomerül, proksimal ve distal tübüler disfonksiyonla ilişkili olarak değiştiği belirtilmiştir. Yoğun bakımda takip edilen ve sepsis, iskemi veya nefrotoksinlere bağlı olarak akut böbrek yetmezliği gelişen hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, hastalarda sağlıklı kontrollere oranla plazma NGAL seviyesinin 10 kat, idrar NGAL seviyesinin 100 kat artmış olduğu raporlanmıştır (100). Ayrıca bazı kesitsel çalışmalarda üriner NGAL düzeyinin üriner protein düzeyi ile güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. İdrar NGAL/kreatinin oranı renal hasarın takibinde fayda sağlayan bir parametredir. Bazı çalışmalar idrar NGAL/kreatinin oranının biyolojik varyasyondan etkilendiğini ve kronik tübüler

disfonksiyonun tahmini için mutlaka idrar NGAL ve NGAL /kreatinin oranlarının her ikisinin de değerlendirilmesi gerektiğini savunmaktadır (101).

Tüm bu çalışmalar ışığında serumda ve idrarda NGAL ölçümünün duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir test olduğu ve artışının erken böbrek hasarının en erken göstergelerinden olduğu sonucuna varılmıştır.

## 2.7. Endokan

Tanımlandığı ilk yıllarda Endotel Cell Spesifik Molekül-1 (ECSM-1) olarak isimlendirilen endokan bir proteoglikandır. Yapısal olarak sisteinden zengin dermatan sülfatın tekli zincirinden oluşur.

Tek zincir 50kDa dermatan sülfat proteoglikan olan ECSM-1, 2001'de Bechard ve arkadaşları tarafından endokan olarak adlandırmıştır. İlk olarak insan umbilikal ven endotelial hücre kültürlerinde üretilmiştir. Sonrasında vasküler endotelial hücrelerde, renal tübüllerin uç epitelyal hücrelerinde, bronş ve karaciğer mukozal bezlerinde üretildiği gösterilmiştir (102).

Endokan insan serumunda in vivo olarak 1 ng/ml miktarında bulunur. Bu miktar çok sayıda sitokin ve büyüme faktörü tarafından düzenlenir. İn vitro endokan salınımı TNF- $\alpha$  ve IL- $\beta$  tarafından uyarılırken, IF- $\gamma$  bu salınımı inhibe etmektedir. Ayrıca VEGF-A ve VEGF-C gibi pro-anjiogenez moleküllerin etkisi ile ekspresyonunda artış olduğu gözlenmiştir. Sonuçta inflamatuvar olaylar, sepsis, şok, metastatik kanserlerde serum endokan düzeyinde artış olduğu ortaya konmuştur (102).

Yapılan çalışmalarda inflamatuvar hastalıklarda, hücre adezyonu, tümör gelişimi ve anjiogenez oluşumu gibi durumlarda endokanın kilit rol üstlendiği öne sürülmüştür. Endokan temel olarak monosit, lökosit ve lenfositlerde bulunan LFA-1 ile ICAM-1 arasındaki etkileşimi sağlar. Bu yol ile lökosit transmigrasyonu ve lökositin endotele adezyonunu düzenler. Ayrıca ICAM-1 ile LFA-1 etkileşimi ile sitotoksik lenfositlerin ve natural killer (NK) hücrelerin tümör hücrelerine bağlanmasında rol oynamaktadır. Endokanın NK hücrelerinin endotelden geçişini doza bağımlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Çalışmalarda endokanın endotel hücre fonksiyonunu tek başına

etkilemediği; VEGF, HGF/SF ve VEGF-C'nin promigratuar aktivitesi ve mitojenik özelliğini destekleyerek etki ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle dermatan sülfat grubundan olabileceği ileri sürülmüştür. VEGF gibi pro-anjiogenik ve TNF- $\alpha$  ile IL-1 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin etkisi ile sentezinin arttığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda endotel hücrelerde dinlenme sırasında endokan düzeyinde değişiklik olmadığı ancak inflamasyon ve anjiogenez durumlarında miktarında artış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle endotel aktivasyonunu gösteren bir marker olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca endokanın vasküler sağlamlığı gösterdiği tahmin edilmektedir. Yapılan değerlendirmeler endokanın endotel bağlantılı patolojilerde ve vasküler kaynaklı organ spesifik inflamasyonda görev aldığını göstermektedir.

Endokanı değerlendiren birkaç çalışmada, insan dermal lenfatik hücrelerinde bulunan VEGF ve VEGF-C'nin endokan salınımını uyaran potent etkenler olduğu gösterilmiştir. İn vitro kültürde üretilmiş endotel hücreleri ile yapılan başka bir çalışmada ise anti-VEGF antikollarının endokan sekresyonunu inhibe ettiği ve bu inhibisyonun doz bağımlı olarak gerçekleştiği tespit edilmiştir (103,104,105).

Behçet hastaları ile yapılan bir araştırmada, serum endokan düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yüksekliğin CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve hastalık aktivitesiyle doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun endokanın LFA-1/ICAM-1 yolunu inhibe etmesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Psöriazis vulgaris hastalarının değerlendirildiği bir başka çalışmada hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler risk yüksekliğinin endokan düzeyi ile doğru orantılı olduğu ve bu durumların birbirleri ile ilişkili olabileceği raporlanmıştır(106,107,108).

İnflamatuar olaylar ve anjiogenezde artan endokan düzeyinin malignitede de artış gösterdiği saptanmıştır. Bu durumun kötü prognoz ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Malignite çalışmalarında yüksek endokan düzeyinin hastalığın yaygınlığı, metastaz durumu ve anjiogenez ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (109).

Küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda serum endokan seviyesi

ile hastalığın prognozu arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (110).

Ayrıca menengioma ve gliomayı kapsayan beyin tümörlerinde ve pankreatik nöroendokrin tümörü olan hastalarda (PNET) endokan ile malignite arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Endokan ekspresyonunun PNET'lerde kötü klinik sonuçlar ile korele olduğu raporlanmıştır (111,112).

Mide kanserinde endokan ve endokan eksprese eden damarların yoğunluğu ile tümör boyutu, tümörün borrmán sınıflaması, tümör farklılaşması, tümör invazyonu, lenf nodu metastazı ve TNM evresi arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Ayrıca endokan ve endokan eksprese eden damar yoğunluğu yüksek olan hastalarda sağ kalım oranının anlamlı derecede kötü olduğu ve bu düzeyin prognostik faktör olarak yol gösterici olduğu raporlanmıştır (113).

Alzheimer hastalarında depresyon varlığı ile serum endokan seviyesinin ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada serum endokan düzeyinin depresyonu olan Alzheimer hastalarında anlamlı olarak daha düşük olduğu belirtilmiştir (114).

Malignite dışında diğer hastalıklar ile endokan ilişkisine dair araştırmalar devam etmektedir. Gestasyonel diabetes mellitus olan obez kadınların plasentasında pro-inflamatuar uyarılara yanıt olarak endokan ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (115).

Kronik böbrek hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada endokanın hipertansiyon, transplant reddi ve kronik böbrek yetmezliğinde prognoz hakkında fikir verdiği saptanmıştır. Plazma endokan düzeyinin glomerüler filtrasyon oranı ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca endokan düzeyinin bağımsız olarak kardiyovasküler olaylar ve kronik hastalıklara bağlı ölüm ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (116).

Literatürde endokanın talasemi hastalığı ile ilişkisini değerlendiren araştırma bulunmamaktadır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Etik Kurul Onayının Alınması**

Çalışmanın etik açıdan uygunluğu, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 09.03.2016 tarihli toplantısı 05/X sayılı kararı ile belirtilmiştir. Araştırma, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 16/133 nolu proje olarak, 01.09.2016 tarihli karar ile desteklenmiştir.

#### **3.2. Çalışma Grubunun Oluşturulması**

Bu araştırma kesitsel nitelikte bir klinik araştırma olarak planlandı. Çalışmaya Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi talasemi merkezinde talasemi majör tanısı ile izlenen, 60 çocuk ve yetişkin hasta alındı. Polikliniklerden 30 kontrol olgusu seçildi. Olgular haziran 2017 ile eylül 2017 tarihleri arasında toplandı. Çalışmaya alınan tüm hastalar beta talasemi majör tanısı ile takip edilen ve düzenli transfüzyon programında olan hastalardı. Kontrol grubu olarak benzer demografik özelliklere sahip kronik hastalığı olmayan, anemi ve enfeksiyonu olmayan, ilaç kullanmayan sağlıklı çocuk ve erişkinlerden oluşturuldu.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Ailesi çalışmaya katılmayı kabul etmeyen çocuk hastalar, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar.
2. Renal ya da endokrinolojik problemi olan hastalar.
3. Çalışma sırasında akut enfeksiyonu olan hastalar.
4. Demir şelatörleri haricinde böbrek hasarı ya da tübülöpato yapabilecek ilaç kullanan hastalar.
5. Son altı ay içerisinde şelatör tedavisinde değişiklik yapılmış olan hastalar.

#### **3.3 Hastalarla İlgili Klinik Verilerin Toplanması**

Olguları tanımlamak üzere, hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, boy ve kiloları, hasta grubu için tanı yaşı, çalışmaya dahil oldukları yaş, ilk transfüzyon yaşı, splenektomi durumu sorgulandı. Yıllık eritrosit transfüzyon miktarı; 18 yaşından

küçük hastalar için ml/kg/yıl, 18 yaşından büyük hastalar için ünite/yıl olarak kayıt edildi. Kullanılan şelatörün tipi ve dozu, son kullanılan şelatörün süresi, çalışma anındaki ferritin değerleri, eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçlar sorgulandı. Elde edilen bilgiler bu araştırma için önceden hazırlanmış olan formlara kaydedildi.

Ayrıca hastalar; kullandıkları şelatörlere göre (deferasiroks ve kombinasyonlarını kullananlar ile diğerler şelatörleri kullananlar) iki gruba, proteinüri durumuna göre (proteinüri olan ve proteinüri olmayan) iki gruba ayrılarak da değerlendirildi.

### **3.5. Örneklerin Alınması ve Çalışılması**

Çalışmaya alınan 60 talasemi major hastasının tıbbi kayıtları değerlendirildi. Enfeksiyon sıklığının azalması nedeni ile örnek alımı için özellikle yaz ayları tercih edildi. Hastaların takibi için zaten rutin olarak tetkik edilen hemogram, biyokimya, idrar biyokimyası tetkikleri değerlendirildi. Bunun yanında hasta ve kontrol grubundan sarı kapaklı jelli tüpe 4ml kan alındı (bu miktar kan pediatrik popülasyonda yürütülen klinik araştırmalarda etik yaklaşımlara ilişkin kılavuz doğrultusunda hesaplanmış olup total kan volümünün kg'ın %80'i ml kadar olduğu düşünülerek; hesaplanan total kan volümünün %1'ini geçmeyecek şekilde ayarlanmıştır. En küçük hastanın ağırlığının en kötü ihtimalle beş kg olduğu varsayıldığında, total kan volümü (%80) 400ml olup bunun %1'i 4ml'ye denk gelmektedir.). Bu kan 2-4 saat oda sıcaklığında bekletilip kanın pıhtılaşması sağlandı. Bu adımdan sonra alınan örnek 1000 x g 'de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar ependorflara ayrılarak -80°C de saklandı.

İdrar örneği için, günün ilk idrarı (orta akışı idrarı) plastik idrar tüplerine alındı ve 2000 devirde dört dakika santrifüj edildi. Üstteki kısmı ependorflara porsiyonlanıp -80 derecede saklandı.

Hasta ve kontrol grubunun kan sayımları (hemogram) Horiba marka ABX Pentra Dx 120 model cihaz ile tam otomatik kan sayımı yöntemi ile çalışıldı. Kan biyokimyası testlerinden; BUN, kreatinin, fosfor, ALT, AST, bilirübin, değerleri Roche Diagnostics marka c702 (cobas 8000) cihazında kolorimetrik yöntem

kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. Ferritin elektrokemilüminesans yöntemiyle Cobas 8000 e 601-602 (Roche, İsviçre) cihazında çalışıldı. İdrar biyokimyası testlerinden mikroprotein kreatinin, fosfor değerleri Roche Diagnostics marka c501 (cobas6000) cihazında kolorimetrik yöntem kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Hastaların ALT, AST ve bilirubin değerleri Dünya sağlık örgütü (DSÖ) ilaç toksisitesi sınıflamasına göre derecelendirildi (117). Hasta ve kontrol gruplarının GFR değerleri 18 yaşından küçük hastalar için Schwartz formülü; 18 yaşından büyük hastalar için CKD-EPI formülü kullanılarak hesaplandı, yaşa göre normalin +2 SD üstündeki değerler glomerüler hiperfiltrasyon olarak kabul edildi. Tübüler fosfat reabsorpsiyonu;  $TPR (\%) = (1 - ((U_{po4} / P_{po4}) / (U_{cr} / P_{cr}))) \times 100$  formülü ile hesaplandı, < %75 anlamlı kabul edildi.

İdrar protein değerleri idrar kreatinine oranlanarak değerlendirildi. Proteinüri varlığı, yaşa göre idrar protein/kreatinin normal değerlerine göre belirlendi.

Spot idrarda  $\beta$ -2MG spot idrarda NGAL enzyme linked immuno sorbent assay (ELİSA) yöntemiyle çalışıldı ve sonuçlar idrar kreatinine oranlanarak değerlendirildi. Serum endokan ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

Altmış hasta ve 30 kontrol olgu sayısına ulaşıldığında idrar  $\beta$ -2MG, idrar NGAL ve serum endokan testlerini çalışmak için -80°C'de saklanan örnekler, ependorflardan yeterli miktarda çıkarılarak oda sıcaklığında eritildi. Eritilen örnekler, Molecular Devices SpectraMax i3 Multi-Mode, Microplate Reader, SER 35 370-1448 seri numaralı ve Avusturya menşeli cihaz kullanılarak enzyme linked immunoassay (ELISA) yöntemiyle ölçüldü. Çalışma, kitlerin prospektüsüne göre yapıldı. İdrar  $\beta$ -2MG için birim mg/l, idrar NGAL ve serum endokan düzeyleri için birimler ng/ml olarak hesaplandı. Kitler, çalışılmadan önce -20°C'de saklandı.

İdrar  $\beta$ -2MG değerini ölçmek için, katalog no: E-EL-H2188 olan Elabscience marka  $\beta$ -2MG ELISA kiti kullanıldı. Ölçüm için ilk olarak standart çalışma solüsyonları hazırlandı. Hasta grubundan 50 $\mu$ l, kontrol grubundan 50 $\mu$ l sırasıyla pipetlendi. Blank kuyucuğu dışındaki mevcut her kuyucuğa 50 $\mu$ l standart ya da



numune eklendi. Hemen her bir kuyucuğa biyotinlenmiş tespit antikorundan 50µl eklendi. Plaka membranıyla kapatılıp 45 dakika süre ile 37°C'de etüvde inkübe edildi. İnkübasyondan sonra plaka etüvden çıkarıldı, ters edilerek akıtıldı ve yıkama solüsyonu blank haricindeki tüm kuyucuklara eklenip döküldü. Bu işlem üç kez tekrarlandı. Her kuyucuğa 100 µl horseradish peroxidase (HRP) konjugatı eklendi. Plaka membranıyla kapatılıp 30 dakika süre ile 37°C'de etüvde inkübe edildi. Aspire edilip ve beş kez yıkandı. Substrat reaktifinden her kuyucuğa 90 µL eklendi. Sonrasında 15 dakika 37°C'de inkübe edildi. Reaksiyonları durdurmak için 50µl stop solüsyonu, plakadaki kuyucuklara eklendi. Hazır durumda olan plaka, ölçüm yapacağımız cihaza yerleştirildi. Ölçüm için cihaz uygulaması yapıldı. Hasta, kontrol grubu, blank ve standart solüsyon yerleri cihaz üzerinde belirlendi. Ölçeceğimiz β-2MG değerleri için uygun birim ayarı yapıldı. Standart solüsyon konsantrasyon verileri ilgili alana girildi. Spektrofotomerik metotla absorbans ve optik dansite (OD) değerleri, önceden ayarladığımız 450nm'de ölçüldü. İdrar β-2MG değerleri, OD değerleri ve standart eğri ile karşılaştırılarak hesaplandı. Bilgisayar monitöründen sonuçlar kaydedildi.

İdrar NGAL değerini ölçmek için, katalog no: E-EL-H0096 olan Elabscience marka NGAL ELISA kiti kullanıldı. Bu ELİSA kiti, Sandwich-ELİSA prensibini ile çalışılmakta idi. Bu kitte sağlanan mikro ELİSA plakası, insan NGAL'e özgü bir antikor ile önceden kaplanmış idi.

Ölçüm için ilk olarak standart çalışma solüsyonları hazırlandı. Blank kuyucuğu dışındaki mevcut her kuyucuğa 100µl standart ya da numune eklendi. Likit kısmı uzaklaştırıldı. Hemen her bir kuyucuğa biyotinlenmiş tespit antikorundan 100 µl eklendi. Plaka membranıyla kapatılıp bir saat süre ile 37°C'de etüvde inkübe edildi. İnkübasyondan sonra plaka etüvden çıkarıldı, ters edilerek akıtıldı ve yıkama solüsyonu blank haricindeki tüm kuyucuklara eklenip döküldü. Bu işlem üç kez tekrarlandı. Her kuyucuğa 100 µl HRP konjugatı eklendi. Plaka membranıyla kapatılıp 30 dakika süre ile 37°C'de etüvde inkübe edildi. Aspire edilip ve beş kez yıkandı. Substrat reaktifinden her kuyucuğa 90 µL eklendi. Sonrasında 15 dakika 37°C'de inkübe edildi. Reaksiyonları durdurmak için 50µl stop solüsyonu, plakadaki kuyucuklara eklendi. Hazır durumda olan plaka, ölçüm yapacağımız cihaza

yerleştirildi. Ölçüm için cihaz aplikasyonu yapıldı. Hasta, kontrol grubu, blank ve standart solüsyon yerleri cihaz üzerinde belirlendi. Ölçeğimiz NGAL değerleri için uygun birim ayarı yapıldı. Standart solüsyon konsantrasyon verileri ilgili alana girildi. Spektrofotomerik metotla absorbans ve OD değerleri, önceden ayarladığımız 450nm'de ölçüldü. İdrar NGAL değerleri, OD değerleri ve standart eğri ile karşılaştırılarak hesaplandı. Bilgisayar monitöründen sonuçlar kaydedildi.

Serum endokan değerini ölçmek için, katalog no: E-EL-H1557 olan Elabscience marka endothelial cell specific molecule 1 (endokan) ELISA kiti kullanıldı. Bu ELISA kiti, Sandwich-ELISA prensibini ile çalışılmakta idi.

Ölçüm için ilk olarak standart çalışma solüsyonları hazırlandı. Blank kuyucuğu dışındaki mevcut her kuyucuğa 100µl standart ya da numune eklendi. Likit kısmı uzaklaştırıldı. Hemen her bir kuyucuğa biyotinlenmiş tespit antikorundan 100 µl eklendi. Plaka membranıyla kapatılıp bir saat süre ile 37°C'de etüvde inkübe edildi. İnkübasyondan sonra plaka etüvden çıkarıldı, ters edilerek akıtıldı ve yıkama solüsyonu blank haricindeki tüm kuyucuklara eklenip döküldü. Bu işlem üç kez tekrarlandı. Her kuyucuğa 100 µl HRP konjugatı eklendi. Plaka membranıyla kapatılıp 30 dakika süre ile 37°C'de etüvde inkübe edildi. Aspire edilip ve beş kez yıkandı. Substrat reaktifinden her kuyucuğa 90 µL eklendi. Sonrasında 15 dakika 37°C'de inkübe edildi. Reaksiyonları durdurmak için 50µl stop solüsyonu, plakadaki kuyucuklara eklendi. Hazır durumda olan plaka, ölçüm yapacağımız cihaza yerleştirildi. Ölçüm için cihaz aplikasyonu yapıldı. Hasta, kontrol grubu, blank ve standart solüsyon yerleri cihaz üzerinde belirlendi. Ölçeğimiz endokan değerleri için uygun birim ayarı yapıldı. Standart solüsyon konsantrasyon verileri ilgili alana girildi. Spektrofotomerik metotla absorbans ve OD değerleri, önceden ayarladığımız 450nm'de ölçüldü. Serum endokan değerleri, OD değerleri ve standart eğri ile karşılaştırılarak hesaplandı. Bilgisayar monitöründen sonuçlar kaydedildi.

### **3.6. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 bilgisayar programında yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, Standart Sapma, ortanca, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup olarak karşılaştırılmasında Student t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup olarak karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Proteinüri üzerine etkili risk faktörlerinin incelenmesinde Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenler için cut off belirlemede tanı tarama testleri ve ROC Curve analizi kullanıldı.



#### 4. BULGULAR

Bu çalışma, Haziran-Eylül 2017 tarihleri arasında, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Talasemi Tedavi Merkezi'nde  $\beta$ -talasemi majör tanısı ile izlenen 60 hasta ile yapıldı. Kontrol grubu için benzer demografik özelliklere sahip 30 sağlıklı olgu seçildi.

Hasta grubunun yaş ortalaması  $20.8 \pm 10.2$  yıl, yaş ortanca değeri 21 yıl (2-52), kontrol grubunun yaş ortalaması  $20.9 \pm 9.6$  yıl, yaş ortanca değeri 22 yıl (2-36) olarak saptandı. Hasta grubunun 24'ü (%40) kız, 36'sı (%60) erkek iken, kontrol grubunun 12'si (%40) kız, 18'i (%60) erkekti. Hasta grubunun ortalama kilosu  $50.6 \pm 17.6$  kg, kontrol grubunun ise  $58.6 \pm 20.7$  kg saptandı. Hasta grubunun boy ortalaması  $154.6 \pm 24.4$  cm, kontrol grubunun boy ortalaması  $158.9 \pm 22.5$  cm bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında demografik özellikler açısından anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri.

	Hasta Grubu			Kontrol Grubu			p
	n(%)	Ortanca (Minimum- Maksimum)	Ort $\pm$ Ss	n(%)	Ortanca (Minimum- Maksimum)	Ort $\pm$ Ss	
<b>Cinsiyet</b>							<b><sup>c</sup>1.000</b>
<b>Kız</b>	24(40)			12(40)			
<b>Erkek</b>	36(60)			18(60)			
<b>Yaş (yıl)</b>	21 (2-52)	20.78 $\pm$ 10.2		22(2-36)	20.87 $\pm$ 9.6		<b><sup>a</sup>0.970</b>
<b>Kilo(kg)</b>	56(10-85)	50.64 $\pm$ 17.58		61.5(14-90)	58.57 $\pm$ 20.74		<b><sup>a</sup>0.061</b>
<b>Boy(cm)</b>	160(84-187)	154.62 $\pm$ 24.4		165(89-183)	158.93 $\pm$ 22.55		<b><sup>a</sup>0.420</b>

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

<sup>c</sup>Pearson Chi-Square Test \*\*p<0.01

Hastaların demografik özellikleri değerlendirildiğinde; ortalama tanı yaşları  $11.2 \pm 14.8$  ay (2-84), ilk kan transfüzyonuna başladıkları yaş ortalama  $11.3 \pm 14.7$  ay (3-84), demir şelatörüne başlanan yaş ortalama  $45 \pm 23$  ay (20-116) olarak saptandı. Splenektomi oranı %33.3 (n=20) olarak belirlendi. Hasta grubunun özellikleri tablo 4.2'de özetlenmektedir.

**Tablo 4.2.** Hasta grubu tanımlayıcı özellikleri.

Hasta Grubu Özellikleri (n=60)	n(%)	Ort±Ss	Ortanca Minimum- Maksimum
Tanı yaşı (ay)		11.17±14.83	6 (2-84)
İlk transfüzyon yaşı (ay)		11.35±14.74	6 (3-84)
Şelasyona başlama yaşı (ay)		45.00±23.00	32 (20-116)
Transfüzyon süresi (yıl)		19.84±10.00	20.5 (1.5-48)
<b>Splenektomi</b>			
Var	20 (33.3)		
Yok	40(66.7)		

Hastaların son 1 yılda aldığı transfüzyon tedavisi miktar olarak değerlendirildi. Bu miktar erişkin olgularda 24 ile 40 ünite/yıl arasında değişmekte olup, ortalama 32.6±4.5 ünite/yıl; çocuk olgularda 120 ile 130 ml/kg/yıl arasında değişmekte olup, ortalama 127.3±4.7 ml/kg/yıl olarak belirlendi (tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Hasta grubunun yıllık transfüzyon miktarı.

Son 1 yıldaki transfüzyon miktarı	Ort±Ss	Ortanca(Minimum- Maksimum)
ünite/yıl (>35kgya da >18 yaş)	32.57±4.49	32 (24-40)
ml/kg/yıl (<35kgya da <18 yaş)	127.27±4.67	130 (120-130)

Hasta grubunun hepsi demir şelatörü kullanıyordu. Çalışmaya alınan hastaların son en az 6 aydır aynı şelatörü kullanıyor olmalarına dikkat edildi. Son 6 ayda kullanılan şelatör dozunun ortalaması alınarak değerlendirme yapıldı.

Hastaların son 6 ayda kullandıkları şelatörler değerlendirildiğinde; deferasirox tedavisinin 42 olguda (%70.0), deferipron tedavisinin altı olguda (%10), deferasiroks+desferrioksamin kombinasyonunun üç olguda (%5), deferasiroks+deferipron kombinasyonunun iki olguda (%3.3), deferipron+desferrioksamin kombinasyonunun yedi olguda (% 11.7) kullanıldığı görüldü. Şelatör kullanım dağılımı tablo 4.4' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** Kullanılan şelasyon tedavisine göre hasta grubu.

Hasta Sayısı n:60	n (%)
Deferasiroks	42(70.0)
Deferipron	6 (10.0)
Deferasiroks+Desferoksamin	3 (5.0)
Deferasiroks+Deferipron	2 (3.3)
Deferipron+Desferoksamin	7 (11.7)

Hastaların son 6 ayda kullandıkları şelatör dozu değerlendirildiğinde kullanılan deferasiroks dozu 15mg/kg ile 40 mg/kg arasında değişmekte olup, ortalama  $31.29 \pm 7.15$  mg/kg; deferipron 62mg/kg ile 100 mg/kg arasında değişmekte olup, ortalama  $81.73 \pm 12.67$  mg/kg olarak hesaplandı. Desferrioksamin dozları 35mg/kg ile 57mg/kg arasında değişmekte olup, ortalama  $42.10 \pm 6.06$  mg/kg saptandı (Tablo 4.5). Değerlendirilen şelatörü kullanma süreleri 10 ile 156 ay arasında değişmekte olup, ortalama  $75.47 \pm 42.90$  ay idi.

**Tablo 4.5.** Kullanılan şelatör dozu ve süresine göre hasta grubu.

Hasta sayısı n:60	n	Ort±Ss	Ortanca (Minimum- Maksimum)
Ortalama deferasiroks dozu (mg/kg)	47(78)	$31.29 \pm 7.15$	34 (15-40)
Ortalama deferipron dozu (mg/kg)	15(25)	$81.73 \pm 12.67$	80 (62-100)
Ortalama Desferrioksamin dozu (mg/kg)	10(17)	$42.10 \pm 6.06$	40.5 (35-57)
Son şelatörü kullanma süresi (ay)		$75.47 \pm 42.90$	84 (10-156)

Eşlik eden ek hastalıklar ve kullanılan diğer ilaçlar değerlendirildiğinde beş hastada (%8.4) eşlik eden hastalıklar görüldü. Otuz hastada (%50) ek ilaç kullanımı vardı. Görülen hastalık ve kullanılan ilaçlara ilişkin ayrıntılı dağılım Tablo 4.6 ve tablo 4.7 de verilmiştir.

**Tablo 4.6.** Hasta grubu ek hastalık dağılımları.

Hasta grubu (n=60)	Ek Hastalık Durumu	
	Var (%)	Yok (%)
	5 (8.4)	55 (91.6)
<b>Allerjik Astım</b>	1(20)	
<b>Epilepsi</b>	1(20)	
<b>İktiyozis vulgaris</b>	1(20)	
<b>Fallot Tetratolojisi (Konjenital Kalp Hastalığı)</b>	1(20)	
<b>Nörofibromatozis</b>	1(20)	

**Tablo 4.7.** Hasta grubu ek ilaç kullanımı dağılımları.

Hasta grubu n=60	Ek ilaç kullanımı	
	Var (%)	Yok (%)
	30 (50)	30 (50)
<b>Folik asit</b>	18 (60)	
<b>Kalsiyum preparatı</b>	14 (46.7)	
<b>Penisilin proflaksisi</b>	14 (46.7)	
<b>Karbamit emülsiyon</b>	1 (3.3)	
<b>Salbutamol inhaler</b>	1 (3.3)	
<b>Sodyum Valproat- Karbamazepin</b>	1 (3.3)	
<b>Propranolol</b>	1 (3.3)	

Kliniğimizde takip edilen hastaların transfüzyon öncesi ortalama hemoglobin değeri  $9.35 \pm 1.07$  g/dl (6-13.8), ortalama ferritin düzeyi  $1718.60 \pm 1753.48$  ng/ml (287-8689) olarak saptandı.

Biyokimya tetkiklerinden ALT, AST, Bilirubin değerleri WHO ilaç toksisitesi sınıflamasına göre derecelendirildi. Bu derecelendirmeye göre; normal değer 1.25 katından küçük değerler grade 0, normal değer 1.25 katı ile 2.5 katı arasındaki değerler grade 1, 2.5 katı ile 5 katı arasındaki değerler grade 2, 5 katı ile 10 katı arasındaki değerler grade 3, normal değer 10 katından daha yüksek değerler grade 4 olarak kabul edilmektedir. Buna göre hastaların AST değerleri; 9 ile 100 U/L arasında değişmekte olup, ortalama  $24.53 \pm 15.28$  U/L saptanmıştır. WHO ilaç toksisitesi derecelendirmesine göre 53 hasta (%88.3) grade 0, altı hasta (%10.0) grade 1, bir hasta (%1.7) grade 2 grubundadır. ALT ölçümleri 5 ile 104 U/L arasında değişmekte olup, ortalama  $25.33 \pm 21.78$  U/L saptanmıştır. WHO ilaç toksisitesi

derecelendirmesine göre 52 hasta (%86.7) grade 0, 5 hasta(%8.3) grade 1, üç hasta (%5.0) grade 2 grubundadır.

Total Bilirubin ölçümleri 0.3 ile 7.7 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama  $1.99 \pm 1.46$  mg/dl saptanmıştır. DSÖ ilaç toksisitesi derecelendirmesine göre 31 hasta (%51.6) grade 0, 19 hasta(%31.7) grade 1, dokuz hasta (%15.0) grade 2, bir hasta (%1.7) grade 3 olarak derecelendirilmiştir.

Direkt bilirubin ölçümleri 0.2 ile 1.6 mg/dL arasında değişmekte olup, ortalama  $0.58 \pm 0.26$  g/dL; Tüm bu dağılımlar tablo 4.8 ve tablo 4.9'da özetlenmiştir

**Tablo 4.8.** Hasta grubu hemoglobin, ferritin ve biyokimyasal değerleri.

	Ort±Ss	Ortanca (Minimum-Maksimum)
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	9.35±1.07	9.3 (6-13.8)
<b>Ferritin (ng/ml)</b>	1718.60±1753.48	921.5 (287-8689)
<b>ALT (U/L)</b>	25.33±21.78	17 (5-104)
<b>AST (U/L)</b>	24.53±15.28	20.5 (9-100)
<b>Total Bilirubin (mg/dL)</b>	1.99±1.46	1.4 (0.3-7.7)
<b>Direkt Bilirubin (mg/dL)</b>	0.58±0.26	0.5 (0.2-1.6)

**Tablo 4. 9.** DSÖ ilaç toksisitesi sınıflamasına göre ALT, AST ve total bilirubin değerleri dereceleri.

	Grade0 n(%)	Grade 1 n(%)	Grade 2 n(%)	Grade 3 n(%)
<b>ALT(U/L)</b>	52 (86.7)	5 (8.3)	3 (5.0)	-
<b>AST(U/L)</b>	53 (88.3)	6 (10.0)	1 (1.7)	-
<b>Total Bilirubin(mg/dL)</b>	31 (51.6)	19 (31.7)	9 (15.0)	1 (1.7)

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılmasında; hasta grubun ortalama hemoglobin değeri  $9.35 \pm 1.07$  (6-13.8), kontrol grubunun  $14.10 \pm 1.58$  (11.8-17) olup hasta grubunun hemoglobin değeri kontrol grubundan düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ).

Hasta grubunun ferritin değeri  $1718.60 \pm 1753.48$  (287-8689), kontrol grubu ferritin değeri  $57.90 \pm 34.10$  (20.4-156.7 ) saptanmış olup hasta grubunun ölçümleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ).



Gruplara göre kan üre ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Hasta grubunun serum kreatinin düzeyi  $0.53\pm 0.16$  mg/dL (0.2-1), kontrol grubunun serum kreatinin düzeyi  $0.68\pm 0.20$  mg/dL (0.3-1.2) saptandı. Hasta grubunun ölçümleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ).

Tablo 4.10'da bu sonuçlar özetlenmektedir.

**Tablo 4.10.** Hasta ve kontrol grubunun hemoglobin, ferritin ve biyokimyasal testler ve böbrek fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi.

	Hasta grubu (n=60)		Kontrol grubu (n=30)		p
	Ort±Ss	Ortanca (Minimum- Maksimum)	Ort±Ss	Ortanca (Minimum- Maksimum)	
Hb(g/dL)	9.35±1.07	9.3 (6-13.8)	14.10±1.58	13.8 (11.8-17)	<sup>b</sup> 0.001**
Serum Ferritini (ng/ml)	1718.60±1753.48	921.5 (287-8689)	57.90±34.10	46.4(20.4-156.7)	<sup>b</sup> 0.001**
Üre (mg/dL)	29.42±8.45	28.4 (13-46)	27.14±7.48	27.4 (13.8-43.2)	<sup>a</sup> 0.216
Kreatinin (mg/dL)	0.53±0.16	0.5 (0.2-1)	0.68±0.20	0.7 (0.3-1.2)	<sup>a</sup> 0.001**

<sup>a</sup>Student t Test <sup>b</sup>Mann Whitney U Test <sup>c</sup>Pearson Chi-Square Test\*\* $p<0.01$

**Hb:** Hemoglobin

Hasta ve kontrol grubunun spot idrar tetkikleri karşılaştırıldı. Hasta grubunun idrar protein/kreatinin oranı  $0.22\pm 0.18$  mg/mg (0.06-1), kontrol grubunun idrar protein/kreatinin oranı  $0.09\pm 0.06$  mg/mg (0.03-0.3) olarak saptandı. Hasta grubunun sonuçları kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Yaşa göre normal değerler temel alınarak yapılan değerlendirmede hasta grubunda 25 olguda (%41.7) proteinüri varlığı gözlemlendi.

Hasta grubunda idrarda kreatinin ölçümü  $80.78\pm 68.95$ mg/dL (19-471), kontrol grubunda  $169.29\pm 100.30$  mg/dL (0.8-134.4) saptandı. Hasta grubunun spot idrarda kreatinin ölçümü kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Gruplara göre idrarda fosfor ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Hasta grubunun glomerüler filtrasyon hızı (GFR)  $155.52 \pm 42.38 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$  (103.1-300), kontrol grubunun GFR'si  $129.77 \pm 21.06 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$  (99.8-198.6) saptandı. Hasta grubunun ölçümleri kontrol grubundan yüksek bulundu ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). GFR sonuçları yaşa göre normal değerler göz önüne alınarak değerlendirildiğinde; 16 hastada (%26.7) glomerüler hiperfiltrasyon ( $\text{GFR} > +2\text{SD}$ ) saptandı. Tübüler fosfat reabsorpsiyonu (TPR) değeri hasta grubunda  $89.32 \pm 5.77$  (73-99), kontrol grubunda  $92.63 \pm 4.12$  (83-98) saptandı. Hasta grubunun ölçümleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p=0.006$ ;  $p<0.01$ ).

Sonuçta hasta grubunun spot idrar değerlendirmesinde 25 hastada proteinüri (%41.7), 16 hastada glomerüler hiperfiltrasyon (%26,7) saptandı.

Tablo 4.11'de hasta ve kontrol grubunun spot idrar tetkikleri karşılaştırılmakta, tablo 4.12'de proteinüri varlığına ve GFR değerine göre olgular gruplandırılmaktadır.

**Tablo 4.11.** Hasta ve kontrol Grubunun spot idrar testlerinin değerlendirilmesi.

	Hasta grubu (n=60)		Kontrol grubu (n=30)		p
	Ort±Ss	Ortanca (Minimum- Maksimum)	Ort±Ss	Ortanca (Minimum- Maksimum)	
Spot idrar Protein/ Kreat (mg/mg)	0.22±0.18	0.2 (0.06-1)	0.09±0.06	0.1 (0.03-0.3)	<sup>b</sup> 0.001**
İdrarda Kreat (mg/dL)	80.78±68.95	61.3 (19-471)	169.29±100.30	134.4 (0.8-524.9)	<sup>b</sup> 0.001**
İdrarda Fosfor (mg/dL)	63.17±41.49	52.1 (4.1-215.1)	60.54±31.16	51.6 (14.9-118.6)	<sup>b</sup> 0.959
GFR (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	155.52±42.3	144.2 (103.1-300)	129.77±21.06	125.6 (99.8-198.6)	<sup>b</sup> 0.001**
TPR (%)	89.32±5.77	90 (73-99)	92.63±4.12	93.5 (83-98)	<sup>a</sup> 0.006**

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

<sup>c</sup>Pearson Chi-Square Test

\*\* $p<0,01$

**GFR:** Glomerüler filtrasyon oranı **TPR:** Tübüler fosfat reabsorpsiyonu **Kreat:** Kreatinin

**Tablo 4.12.** Hasta ve kontrol grubunun GFR değerleri ve proteinüri varlığına göre değerlendirilmesi.

	Hasta grubu (n=60)		Kontrol grubu (n=30)		Toplam (n=90)		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Proteinüri</b>							<b><sup>c</sup>0.001**</b>
<b>Var</b>	25	41.7	0	0	32	35.6	
<b>Yok</b>	35	58.3	30	100	58	64.4	
<b>GFR</b>							<b><sup>b</sup>0.001**</b>
<b>Normal</b>	44	73.3	28	93.3	72	80.0	
<b>Artmış</b>	16	26.7	2	6.7	18	20.0	

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

<sup>c</sup>Pearson Chi-Square Test

\*\*p<0,01

**GFR:** Glomerüler filtrasyon oranı

İdrar  $\beta$ -2MG ölçümlerinde; hasta grubu idrar  $\beta$ -2MG düzeyi  $1.18\pm 0.73$  ng/ml (0.5-4), kontrol grubu idrar  $\beta$ -2MG düzeyi  $0.29\pm 0.14$  ng/ml (0.1-0.7) saptandı. Bu değerler idrar kreatinine oranlandı. Hasta grubu idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin oranı  $2.40\pm 2.58$  mg/gr (0.2-15.4), kontrol grubu idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin oranı  $0.29\pm 0.14$  mg/gr (0.02-1) saptandı. Hasta grubunun ölçümleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ).

İdrar NGAL ve idrar NGAL/Kreatinin ölçümlerinde; hasta grubu idrar NGAL düzeyi  $9.76\pm 1.96$  ng/ml (8-23.1), kontrol grubu idrar NGAL düzeyi  $6.09\pm 1.76$  ng/ml (0.1-0.7) bulundu. Hasta grubu idrar NGAL/kreatinin oranı  $18.83\pm 13.20$  ng/mg (2.1-76), kontrol grubu idrar NGAL/kreatinin oranı  $4.35\pm 2.52$  ng/mg (0.4-11.9) saptandı. Hasta grubunun ölçümleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ).

Serum endokan ölçümlerinde; hasta grubu serum endokan değeri  $90.01\pm 29.44$  ng/ml (53.8-170.9), kontrol grubu endokan değeri  $35.47\pm 9.33$  ng/ml (18.8-50) olarak saptandı. Hasta grubunun ölçümleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Sonuçlar tablo 4.13'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.13.** Hasta ve kontrol grubunda  $\beta$ -2 MG, NGAL ve endokan sonuçlarının değerlendirilmesi.

	Hasta grubu (n=60)		Kontrol grubu (n=30)		p
	Ort±Ss	Ortanca (Minimum- Maksimum)	Ort±Ss	Ortanca (Minimum- Maksimum)	
İdrar $\beta$ -2 MG(ng/ml)	1.18±0.73	0.9 (0.5-4)	0.29±0.14	0.3 (0.1-0.7)	<sup>b</sup> 0.001**
İdrar $\beta$ -2 MG/Kreatinin (mg/gr)	2.40±2.58	1.7 (0.2-15.4)	0.22±0.19	0.2 (0.02-1)	<sup>b</sup> 0.001**
İdrar NGAL (ng/ml)	9.76±1.96	9.5 (8-23.1)	6.09±1.76	6.2 (1.3-8.8)	<sup>b</sup> 0.001**
İdrar NGAL /Kreatinin (ng/mg)	18.83±13.20	15.3 (2.1-76)	4.35±2.52	3.8 (0.4-11.9)	<sup>b</sup> 0.001**
Endokan (ng/ml)	90.01±29.44	84.9 (53.8-170.9)	35.47±9.33	37.2 (18.8-50)	<sup>b</sup> 0.001**

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

<sup>c</sup>Pearson Chi-Square Test

\*\*p<0.01

$\beta$ -2 MG: Beta 2 mikroglobulin

NGAL: Neutrofil Gelatinase-Associated Lipocalin

Hastalar kullandıkları şelatör göre; bir grup deferasirox ve kombinasyonlarını kullananlar, bir grup diğer şelatörleri kullananlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu gruplar idrar protein/kreatinin oranı, idrar B-2MG, idrar NGAL ve serum endokan sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bu gruplar arasında idrar protein/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0.05).

İki grup arasında; idrar  $\beta$ -2MG, idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin, idrar NGAL ve idrar NGAL/Kreatinin ölçümleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Benzer şekilde iki grubun serum endokan ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.056; p>0.05).

Sonuçlar tablo 4.14 de gösterilmektedir.

**Tablo 4.14.** Hasta grubunda kullanılan şelatöre göre spot idrar protein/kreatinin,  $\beta$ -2 MG, NGAL ve endokan ölçümlerinin değerlendirilmesi.

Hasta grubu (n=60)	Şelatör tipi				p
	Deferasirox Deferasiroks+Desferoksamin Deferasiroks+Deferipron (n=47)		Deferipron Deferipron+ Desferrioksamin (n=13)		
	Ort±Ss	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	Min-Mak (Medyan)	
Spot idrar Protein/Kreatinin (mg/mg)	0.22±0.17	0.1-1 (0.2)	0.20±0.21	0.1-1 (0.2)	0.118
İdrar B-2 MG(mg/l)	1.14±0.70	0.5-3.6 (0.9)	1.33±0.85	0.8-4 (1)	0.060
İdrar B-2 MG/Kreatinin (mg/g)	2.19±1.99	0.3-11.9 (1.7)	3.18±4.09	0.2-15.4 (1.7)	0.781
İdrar NGAL (ng/ml)	9.73±2.18	8-23.1 (9.4)	9.87±0.77	8.8-11.6 (9.8)	0.121
İdrar NGAL /Kreatinin (ng/mg)	18.59±13.16	4.9-76 (15.3)	19.70±13.84	2.1-45 (18.4)	0.893
Endokan ECSM1(ng/ml)	85.74±26.76	53.8-160.3 (83)	105.46±34.46	66.7-170.9(89.8)	0.056

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

\*p<0.05

\*\*p<0.01

$\beta$ -2MG: Beta 2 mikroglobulin

NGAL: Neutrofil Gelatinase-Associated Lipocalin

Hasta grubunun idrar protein/kreatinin oranı ile diğer biyokimyasal tetkikler, idrar  $\beta$ -2MG, idrar NGAL ve serum endokan ölçümleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Hasta grubunda transfüzyon öncesi hemoglobin, serum ferritin, ALT, total bilirubin ve TPR değeri ile idrar protein/kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

AST ile idrar protein/kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (r:0.312; p=0.015; p<0.05).

Glomerüler filtrasyon hızı ile protein/kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptanmıştır (r:0.265; p=0.041; p<0.05).

İdrar  $\beta$ -2MG ve İdrar  $\beta$ -2MG ölçümleri ile idrar protein/kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptandı (sırası ile r:0.489 ve r:0.629; p=0.001; p<0.01).

İdrar NGAL ve İdrar NGAL/kreatinin değeri ile idrar protein/kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptandı (sırası ile  $r:0.449$  ve  $r:0.465$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Sonuçlar tablo 4.15’de özetlendi.

**Tablo 4. 15.** Hasta grubunda spot idrar protein/kreatinin oranı ile diğer laboratuvar sonuçlarının ilişkisi.

Hasta grubu (n=60)	Spot İdrar Protein/Kreatinin (mg/mg)	
	<i>p</i>	<i>r</i>
Hemoglobin (g/dL)	0.558	-0.077
Serum Ferritin (ng/ml)	0.331	0.128
AST (U/L)	0.131	0.312
ALT (U/L)	0.317	0.131
GFR(ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	0.041*	0.265
TPR (%)	0.537	-0.081
İdrar B-2 MG(mg/l)	0.001**	0.489
İdrar B-2 MG/kreatinin(mg/g)	0.001**	0.629
İdrar NGAL (ng/ml)	0.001**	0.449
İdrar NGAL/kreatinin(ng/mg)	0.001**	0.465
Endokan (ng/ml)	0.104	0.212

*r*:Spearman’s Korelasyon Katsayısı \* $p<0.05$

$\beta$ -2MG: Beta 2 mikroglobulin NGAL: Neutrofil Gelatinase-Associated Lipocalin

İdrar protein/kreatinin oranı normal değerleri yaşa göre değişmektedir. Bu nedenle idrar protein/kreatinin oranı hasta yaşına göre değerlendirildi ve hastalar proteinüri var(+), proteinüri yok(-) olarak iki gruba ayrıldı.

İki grup arasında transfüzyon süresi, transfüzyon öncesi hemoglobin, serum ferritin, ALT, total bilirubin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Proteinürisi olan olguların AST ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ).

Sonuçlar tablo 4.16’da gösterilmiştir.

**Tablo 4.16.** Hasta grubunda proteinüri durumu ile diğer laboratuvar testleri sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi.

Hasta grubu (n=60)	Proteinüri durumu				p
	Proteinüri(+) (n=25)		Proteinüri (-) (n=35)		
	Ort±Ss	Ortanca (Minimum- Maksimum)	Ort±Ss	Ortanca (Minimum- Maksimum)	
Transfüzyon süresi (yıl)	19.07±11.45	19.1(1.5-48)	20.71±8.15	20.6(1.5-36.5)	<sup>a</sup> 0.522
Hemoglobin (g/dL)	9.46±1.40	9.3(6-13.8)	9.27±0.77	9.4(7.4-10.7)	<sup>b</sup> 0.952
Serum Ferritin (ng/ml)	2276.36±2346.15	1443(287-8689)	1320.20±1028.55	841(396-4758)	<sup>b</sup> 0.290
AST (U/L)	29.72±18.81	25 (12-100)	20.83±11.03	17(9-49)	<sup>b</sup> 0.001**
ALT (U/L)	27.80±21.27	19 (10-92)	23.57±22.27	17(5-104)	<sup>b</sup> 0.137
Total Bilirubin (mg/dL)	1.68±0.97	1.4(0.3-4.4)	2.22±1.70	1.4(0.6-7.7)	<sup>b</sup> 0.401

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

\*p<0,05

\*\*p<0,01

Proteinüri (+) ve proteinüri (-) olarak gruplandırılan hastalar, üriner renal fonksiyon testleri ve serum endokan ölçümleri ile değerlendirildi.

Proteinüri (+) olguların GFR ölçümleri proteinüri (-) olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,001; p<0.01).

Proteinüri (+) ve proteinüri (-) olguların TPR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p>0.05).

Proteinüri (+) olguların idrar  $\beta$ -2MG (p=0.002) ve idrar  $\beta$ -2MG/Kreatinin (p=0.001) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı(p<0.01)(Şekil 4.1).

Proteinüri (+) olguların idrar NGAL (p=0.001) ve idrar NGAL/kreatinin (p=0.001) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı(p<0.01) (Şekil 4.2).

Proteinüri (+) ve proteinüri (-) olguların endokan ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Sonuçlar tablo 4.17.'de özetlenmektedir.

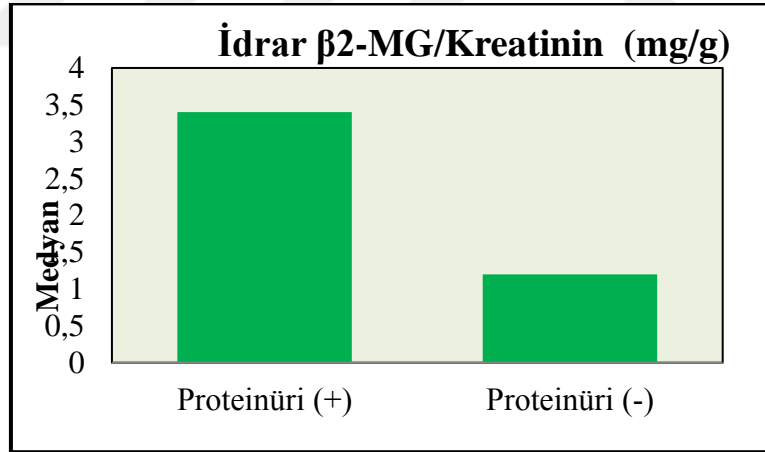
**Tablo 4.17.** Hasta grubunda proteinüri durumuna göre renal fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi.

Hasta grubu (n=60)	Proteinüri durumu				p
	Proteinüri(+) (n=25)		Proteinüri (-) (n=35)		
	Ort±Ss	Ortanca (Minimum- Maksimum)	Ort±Ss	Ortanca (Minimum- Maksimum)	
<b>GFR</b> (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	177.94±51.13	161.1 (121-300)	139.50±25.25	135.8 (103-255.6)	<b><sup>b</sup>0.001**</b>
<b>TPR (%)</b>	89.48±5.88	91 (75-99)	89.20±5.77	89.0 (73-99)	<b><sup>a</sup>0.855</b>
<b>İdrar β-2 MG(mg/l)</b>	1.62±0.94	1.3 (0.6-4)	0.87±0.24	0.8 (0.5-1.7)	<b><sup>b</sup>0.001**</b>
<b>İdrar β-2 MG/Kreat (mg/g)</b>	3.95±3.36	3.4 (0.4-15.4)	1.29±0.75	1.2 (0.2-2.9)	<b><sup>b</sup>0.001**</b>
<b>İdrar NGAL (ng/ml)</b>	10.53±2.79	10.2(8.3-23.1)	9.22±0.65	9.1(8-10.4)	<b><sup>b</sup>0.001**</b>
<b>İdrar NGAL /Kreatinin (ng/mg)</b>	26.07±16.25	23.1(4.9-76)	13.66±7.06	12.9(2.1-28.3)	<b><sup>b</sup>0.001**</b>
<b>Endokan (ng/ml)</b>	100.09±36.95	98.2(53.8-170.9)	82.82±20.32	82.7(58.1-147.4)	<b><sup>b</sup>0.121</b>

<sup>a</sup>Student t Test

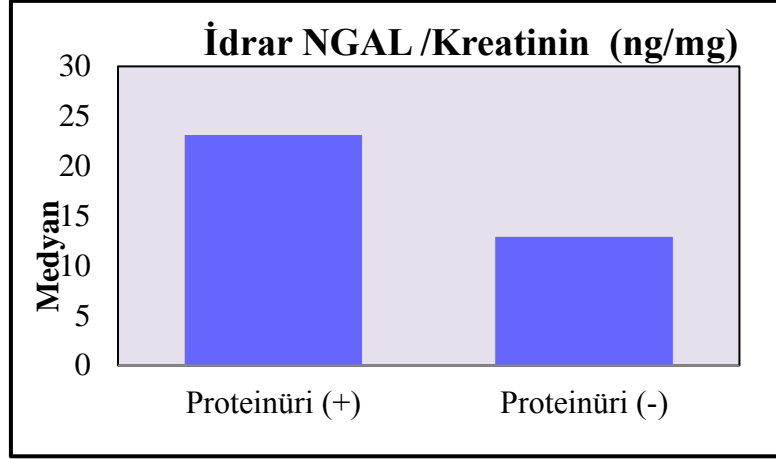
<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

\*\*p<0.01



**Şekil 4.1:**Proteinüri varlığına göre idrar β-2MG/Kreatinin ölçümleri.





**Şekil 4.2:** Proteinüri varlığına göre idrar NGAL/kreatinin ölçümleri.

Hastaların GFR ölçümleri ile diğer renal fonksiyon testleri ve serum endokan değeri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Protein/kreatinin oranı ile GFR ölçümleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $r:0.265$ ;  $p=0.041$ ;  $p<0.05$ ).

TPR, idrar  $\beta$ -2MG, idrar NGAL ve serum endokan ölçümleri ile GFR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Sonuçlar tablo 4.18’de gösterilmiştir.

**Tablo 4. 18.** Hasta grubunda GFR ile diğer renal fonksiyon testlerinin ilişkisi.

Hasta grubu (n=60)	GFR(ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	
	<i>p</i>	<i>r</i>
Spot idrar Protein/Kreatinin (mg/mg)	0.041*	0.265
TPR (%)	0.107	0.210
İdrar $\beta$ -2 MG(mg/l)	0.058	0.246
İdrar NGAL (ng/mL)	0.128	0.199
Endokan (ng/mL)	0.526	0.083

*r*:Spearman’s Korelasyon Katsayısı

\* $p<0.05$

Hasta grubunun idrar  $\beta$ -2 MG/Kreatinin ve idrar NGAL/Kreatinin ölçümleri ile hastaların transfüzyon süresi ve diğer biyokimyasal tetkik sonuçlarının ilişkisi değerlendirildi.

Transfüzyon süresi ve transfüzyon öncesi hemoglobin değeri ile idrar  $\beta$ -2MG /Kreatinin ve idrar NGAL/Kreatinin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Serum ferritin değeri ile idrar  $\beta$ -2MG/Kreatinin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü (serum ferritin arttıkça  $\beta$ -2MG/Kreatinin artan) ilişki saptandı( $r:0.341$ ;  $p=0.008$ ;  $p<0.01$ ).

Serum ferritin değeri ile idrar NGAL/kreatinin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

AST değeri ile idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin ölçümleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $r:0.323$ ;  $p=0.012$ ;  $p<0.05$ ). NGAL/kreatinin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

ALT, total bilirubin, direkt bilirubin ile idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin ve idrar NGAL/kreatinin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Sonuçlar tablo 4.19’da gösterilmiştir.

**Tablo 4.19.** Hasta grubunda idrar  $\beta$ -2 MG/kreatinin ve idrar NGAL/kreatinin ölçümleri ile transfüzyon süresi, serum ferritin değeri ve diğer laboratuvar testlerinin ilişkisi.

Hasta grubu (n=60)	İdrar $\beta$ -2 MG /Kreatinin (mg/g)		İdrar NGAL/Kreatinin (ng/mg)	
	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
Transfüzyon süresi (yıl)	0.132	-0.197	0.545	-0.080
Hemoglobin (g/dL)	0.975	-0.004	0.730	-0.045
Serum Ferritin (ng/mL)	0.008**	0.341	0.374	0.117
AST (U/L)	0.012*	0.323	0.117	0.205
ALT (U/L)	0.057	0.247	0.346	0.124
Total Bilirubin (mg/dL)	0.064	-0.241	0.214	-0.163

*r*:Spearman’s Korelasyon Katsayısı

\* $p<0.05$

\*\* $p<0.01$

Hasta grubunda idrar  $\beta$ -2MG ve  $\beta$ -2MG/kreatinin ve NGAL ve NGAL/kreatinin ölçümleri ile diğer labaratuvar testleri ve renal fonksiyon testlerinin korelasyonu değerlendirildi. Sonuçlar tablo 4.20 ve tablo 4.21’de özetlenmiştir.

İdrar  $\beta$ -2MG ve idrar NGAL ölçümleri ile serum ferritin değeri arasında pozitif yönlü ilişki saptandı (sırası ile  $r$ :0.335 ve  $r$ :0.307;  $p$ =0.008 ve  $p$ =0.007).

İdrar  $\beta$ -2MG ve idrar NGAL ölçümleri ile idrar protein/kreatinin oranı arasında pozitif yönlü ilişki saptandı (sırası ile  $r$ :0.449 ve  $r$ :0.489;  $p$ =0.001;  $p$ <0.01).

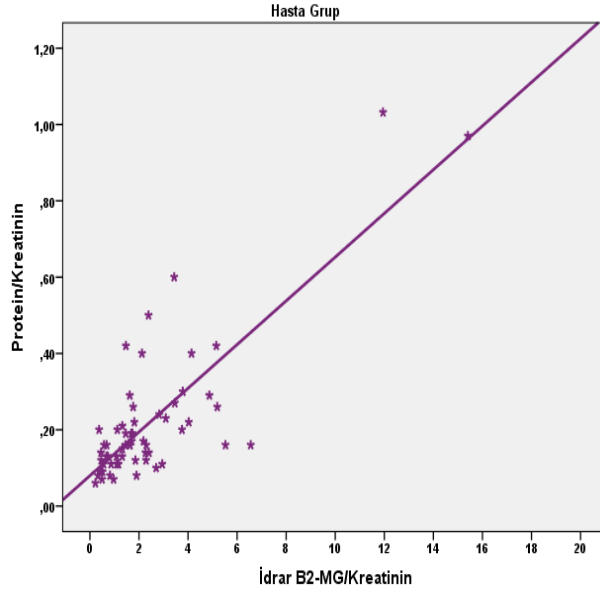
İdrar  $\beta$ -2MG ve idrar NGAL ölçümleri ile GFR arasında ilişki saptanmadı.

İdrar  $\beta$ -2MG ve idrar NGAL ölçümleri ile serum endokan değeri arasında pozitif yönlü ilişki saptandı (sırası ile  $r$ :0.834 ve  $r$ :0.861;  $p$ =0.001;  $p$ <0.01).

**Tablo 4.20.** Hasta grubunda idrar  $\beta$ -2MG ve idrar NGAL ölçümleri ile diğer renal fonksiyon testleri ve endokanın ilişkisi.

Hasta grubu (n=60)	İdrar $\beta$ -2MG (mg/l)		İdrar NGAL/ (ng/ml)	
	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
Hemoglobin (g/dL)	0.970	-0.04	0.525	-0.080
Serum ferritin	0.008**	0.335	0.007**	0.307
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)	0.001**	0.449	0.001**	0.489
GFR(ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	0.58	0.246	0.128	0.199
TPR (%)	0.708	0.049	0.746	-0.043
Endokan (ng/mL)	0.001**	0.834	0.001**	0.861

İdrar  $\beta$ -2MG/kreatinin ölçümleri ile protein/kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ilişki saptandı ( $r$ :0.629;  $p$ =0.001;  $p$ <0.01) (şekil 4.3).

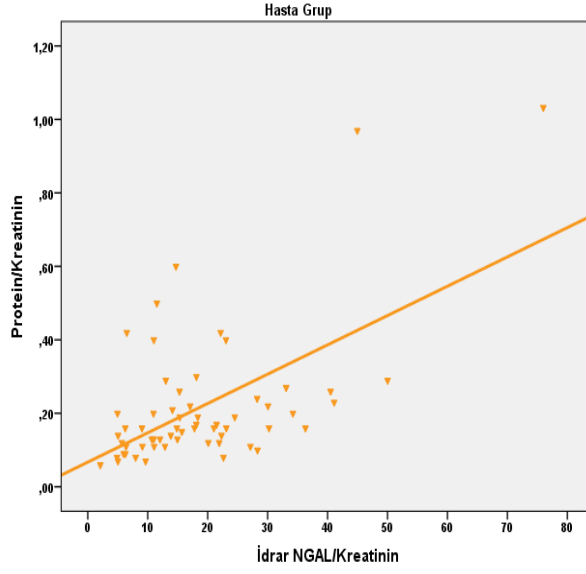


**Şekil 4.3.** İdrar protein/kreatinin ve  $\beta$ -2MG/kreatinin ilişkisi.

İdrar  $\beta$ -2MG/kreatinin ölçümü ile glomerüler filtrasyon hızı ve TPR ölçümleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

İdrar  $\beta$ -2MG/kreatinin ölçümü ile İdrar NGAL ölçümleri arasında pozitif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı ( $r:0.563$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ).

İdrar NGAL/kreatinin değeri ile idrar protein/kreatinin oranı arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı ( $r:0.465$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Şekil 4.4).



**Şekil 4.4:** İdrar protein/kreatinin ve NGAL/kreatinin oranı ilişkisi.

İdrar NGAL/kreatinin değeri ile GFR ve TPR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

İdrar NGAL/Kreatinin ile İdrar  $\beta$ -2MG ölçümleri arasında pozitif yönlü %27.0 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $r:0.270$ ;  $p=0.037$ ;  $p<0.05$ ).

İdrar NGAL/kreatinin değeri ile endokan değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

İdrar  $\beta$ -2MG/kreatinin ile idrar NGAL/kreatinin ölçümleri arasında pozitif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı ( $r:0.820$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ).

Sonuçlar tablo 4.21' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.21.** Hasta grubunda idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin ve idrar NGAL/kreatinin ölçümleri ile diğer renal fonksiyon testlerinin ilişkisi.

<i>Hasta grubu (n=60)</i>	<b>İdrar <math>\beta</math>-2 MG /Kreatinin (mg/g)</b>		<b>İdrar NGAL/Kreatinin (ng/mg)</b>	
	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>r</b>
<b>Spot idrar Protein/Kreatinin (mg/mg)</b>	0.001**	0.629	0.001**	0.465
<b>GFR(ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	0.327	0.129	0.968	-0.005
<b>TPR (%)</b>	0.708	0.049	0.746	-0.043
<b>İdrar <math>\beta</math>-2 MG(mg/l)</b>	0.001**	0.589	0.037*	0.270
<b>İdrar <math>\beta</math>-2 MG/kreatinin (mg/g)</b>			0.001**	0.820
<b>İdrar NGAL (ng/mL)</b>	0.001**	0.563	0.042*	0.264
<b>İdrar NGAL/kreatinin (ng/mg)</b>	0.001**	0.820		
<b>Endokan (ng/mL)</b>	0.003**	0.383	0.293	0.138

*r*:Spearman's Korelasyon Katsayısı

\* $p < 0.05$

\*\* $p < 0.01$

Hasta grubunun serum endokan değeri ile transfüzyon süresi, transfüzyon öncesi ortalama hemoglobin değeri ve diğer biyokimyasal değerlerin ilişkisi değerlendirildi.

Transfüzyon süresi ve transfüzyon öncesi hemoglobin değeri ile endokan ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Serum ferritin değeri ile endokan değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönlü ilişki saptandı ( $r:0.963$ ;  $p=0.001$ ;  $p < 0.01$ ).

AST ölçümleri ile endokan ölçümleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $r:0.332$ ;  $p=0.009$ ;  $p < 0.01$ ).

ALT ölçümleri ile endokan ölçümleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $r:0.426$ ;  $p=0.001$ ;  $p < 0.01$ ).

Total bilirubin değeri ile endokan ölçümleri arasında negatif yönlü (total bilirubin arttıkça Endokan azalan) anlamlı ilişki saptandı( $r:-0.534$ ;  $p=0.001$ ;  $p < 0.01$ ).

Direkt bilirubin değeri ile endokan ölçümleri arasında negatif yönlü anlamlı ilişki saptandı ( $r:-0.425$ ;  $p=0.001$ ;  $p < 0.01$ )

Serum endokan değeri ile tüm bu değişkenlerin korelasyonu tablo 4.22'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.22.** Hasta grubunda endokan değeri ile transfüzyon süresi, serum ferritin değeri ve diğer biyokimya testlerinin ilişkisi.

Hasta grubu (n=60)	Endokan (ng/mL)	
	<i>p</i>	<i>r</i>
Transfüzyon süresi (yıl)	0.663	0.057
Hemoglobin (g/dL)	0.460	0.097
Serum Ferritin (ng/mL)	0.001**	0.963
AST (U/L)	0.009**	0.332
ALT (U/L)	0.001**	0.426
Total Bilirubin (mg/dL)	0.001**	-0.534

*r*:Spearman's Korelasyon Katsayısı      \*\**p*<0.01

Hasta grubunun serum endokan düzeyi ile üriner renal fonksiyon testlerinin ilişkisi değerlendirildi. Sonuçlar tablo 4.23' de özetlenmiştir.

Endokan değeri ile idrar protein/kreatinin oranı ve GFR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (*p*>0.05).

Endokan değeri ile TPR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönlü ilişki saptandı (*r*:0.355; *p*=0.005; *p*<0.01).

Endokan değeri ile idrar β-2MG ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde pozitif yönlü ilişki saptandı (*r*:0.834; *p*=0.001; *p*<0.01).

Endokan değeri ile idrar NGAL ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde pozitif yönlü ilişki saptandı (*r*:0.861; *p*=0.001; *p*<0.01).

**Tablo 4.23.** Hasta grubunda endokan değeri ile üriner renal fonksiyon testlerinin ilişkisi.

Hasta grubu (n=60)	Endokan (ng/mL)	
	<i>p</i>	<i>r</i>
Spot idrar protein/kreatinin(mg/mg)	0.104	0.212
GFR(ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	0.526	0.083
TPR (%)	0.005**	0.355
İdrar B-2 MG(mg/l)	0.001**	0.834
İdrar NGAL (ng/mL)	0.001**	0.861

*r*:Spearman's Korelasyon Katsayısı      \*\**p*<0.01

Proteinüri varlığı ile ilişkili risk faktörleri saptandı. Proteinüri üzerine etki eden risk faktörlerinden AST, GFR, idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin ve idrar NGAL/kreatinin ölçümleri Backward Stepwise Lojistik regresyon analizi ile değerlendirmeye alındı. Analiz tüm risk faktörlerini içeren 60 talasemi major olgusu üzerinde yapıldı. Proteinüri üzerine etki eden risk faktörleri için dört step sonucunda oluşan model tablo 4.24'de görülmektedir.

Çalışmaya alınan değişkenler stepwise lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Çalışmada 4.step sonunda; proteinüri üzerine etkisi olan risk faktörlerinden idrar  $\beta$ -2MG/Kreatinin değeri ve GFR düzeyinin anlamlı bir model oluşturduğu görüldü. Modelin açıklayıcılık katsayısı %86.7 olup, iyi düzeyde olduğu saptandı. Modele göre; idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin değerindeki bir birimlik artışın, proteinüri görülmesini 3.395 kat (%95 CI:1.463-7.876) arttırdığı görüldü. Glomerüler filtrasyon hızının artmış olmasının, proteinüri oluşumunu 17.294 kat (%95 CI: 2.390-125.110) arttırıcı etkiye sahip olduğu görüldü (Tablo 4.24).

**Tablo 4. 24.** Proteinüri üzerine etkili risk faktörlerinin regresyon analizi ile incelenmesi.

	ODDS	%95 CI		<i>p</i>
		Lower	Upper	
<b>İdrar B-2 MG/Kreatinin (mg/g)</b>	3.395	1.463	7.876	<b>0.004**</b>
<b>GFR (artmış değer)</b>	17.294	2.390	125.110	<b>0.005*</b>

\*\**p*<0.01

İdrar  $\beta$ -2MG/kreatinin değeri ve GFR düzeyi proteinüri için bağımsız risk faktörleridir.

Proteinüri olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında; idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin ve idrar NGAL/kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ve proteinüri görülen olgularda ölçümler yüksek bulundu (Tablo 4.25).

Bu anlamlılıktan yola çıkarak idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin ve idrar NGAL/kreatinin değerleri için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. Proteinüri varlığı ile endokan ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadığından cut off noktası



belirlenemedi. Proteinüri varlığına göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanıldı.

Proteinüri varlığına göre idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin için cut off noktası 2.82 olarak saptandı. İdrar  $\beta$ -2MG/kreatinin 2.82 değeri için; duyarlılık %60.00; özgüllük %97.14; pozitif prediktif değeri %93.75 ve negatif prediktif değeri %77.27 olarak saptandı.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %84.9 standart hatası %5.3 olarak saptandı (Tablo 4.25-Şekil 4.5).

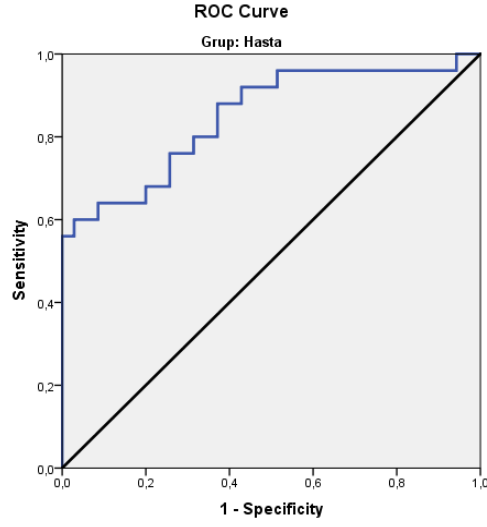
Proteinüri varlığına göre idrar NGAL/kreatinin için cut off noktası 23.05 ve üzeri olarak saptandı. İdrar NGAL/kreatinin 23.05 değeri için; duyarlılık %52.00; özgüllük %91.43; pozitif prediktif değeri %81.25 ve negatif prediktif değeri %72.73 olarak saptandı.(Tablo 4.25)

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %75.4 standart hatası %6.5 olarak saptanmıştır (Şekil 4.6).

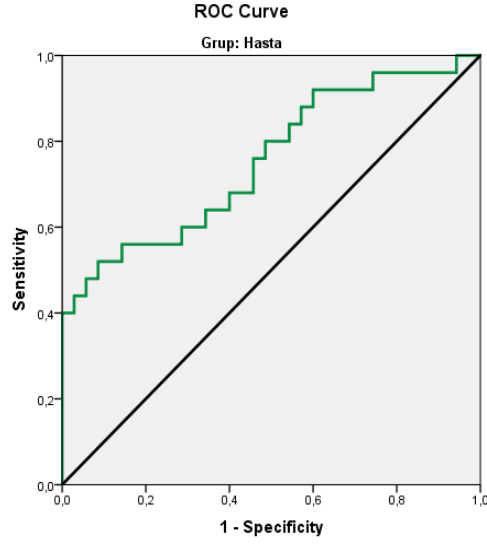
**Tablo 4. 25.** İdrar  $\beta$ -2MG/kreatinin ve idrar NGAL/kreatinin için tanı tarama testleri ve ROC curve sonuçları.

	DiagnosticScan				ROC Curve			<i>p</i>
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	95% Confidence Interval	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area	
<b>İdrar B-2 MG / Kreatinin</b>	<b><math>\geq 2.82</math></b>	60.00	97.14	0.746-0.952	93.75	77.27	0.849	0.001**
<b>İdrar NGAL/ Kreatinin</b>	<b><math>\geq 23.05</math></b>	52.00	91.43	0.627-0.882	81.25	72.73	0.754	0.001**

\*\* $p < 0.01$



**Şekil4.5.** Proteinüri varlığına göre idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin düzeyine ilişkin ROC eğrisi.



**Şekil 4.6.** Proteinüri varlığına göre idrar NGAL/kreatinin düzeyine ilişkin ROC eğrisi.

Proteinüri varlığı ile idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin ve idrar NGAL/kreatinin ölçümleri için saptanan ilişkisi incelendi (Tablo 4.26).

Proteinüri varlığı ile idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin düzeyinin 2.82 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). İdrar  $\beta$ -2MG/kreatinin

değeri 2.82 ve üzeri olan olgularda proteinüri görülme riskinin 51.000 kat fazla olduğu saptandı. İdrar  $\beta$ -2MG/kreatinin için ODDS oranı 51.00 (%95 CI: 5.979-435.001) olarak hesaplandı.

Proteinüri varlığı ile idrar NGAL/kreatinin düzeyinin 23.05 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). İdrar NGAL/kreatinin değeri 23.05 ve üzeri olan olgularda proteinüri görülme riskinin 11.556 kat fazla olduğu saptandı. İdrar NGAL/kreatinin için ODDS oranı 11.556 (%95 CI: 2.793-47.803) olarak hesaplandı.

**Tablo 4. 26.** Proteinüri varlığı ile idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin ve idrar NGAL/kreatinin kesme değerlerinin ilişkisi.

		Proteinüri (+) (n=25)		Proteinüri (-) (n=35)		°p
		n	%	N	%	
<b>İdrar B-2 MG/Kreatinin (mg/g)</b>	< 2.82	10	22.27	34	77.3	<b>0.001**</b>
	$\geq$ 2.82	15	93.8	1	6.2	
<b>İdrar NGAL /Kreatinin (ng/mg)</b>	<23.05	12	27.3	32	72.7	<b>0.001**</b>
	$\geq$ 23.05	13	81.3	3	18.8	

°Pearson Chi-Square Test

\*\* $p<0.01$

## 5. TARTIŞMA

Talasemiler dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerdir. Ülkemizde pek çok ilde evlilik öncesi talasemi taşıyıcılığı taraması uygulanmaya başlamıştır. Ancak ülkemizin coğrafi konumu, akraba evliliği ve doğum hızının yüksek olması gibi faktörlere bağlı olarak hala önemini koruyan bir sağlık problemidir.

Beta talasemide hemoliz ve inefektif eritropoez beraber görülmektedir. Bunların sonucunda anemi tablosu ortaya çıkar. Transfüzyon tedavisinin düzenli ve yeterli yapılması ile bazı komplikasyonların oluşumu önlenebilir. Ancak kan transfüzyonu miyokard, karaciğer, endokrin organlar başta olmak üzere tüm vücutta demir birikimine neden olur. Kan transfüzyonu ve demir şelasyon tedavilerinin uygun ve düzenli olarak uygulanması ile yaşam süresi uzamıştır (118). Yaşam süresinin uzaması ile endokrin, kardiyak ve hepatik komplikasyonlara ek olarak renal bozuklukların da görülme sıklığı artmıştır. Hemoliz, kronik anemi, demir yükü ve oral demir şelatörlerinin nefrotoksik etkisi renal hasarlanmaya yol açar (119).

Kronik anemi; renal vasküler dirençte azalma ve renal plazma akımında artışa yol açar. Renal hiperperfüzyon ve glomerüler hiperfiltrasyon oluşmaya başlar. Gelişen hiperfiltrasyon ilk dönemde faydalı olabilir ancak devam etmesi halinde renal endotel ve epitel hasarı ve mezangial disfonksiyon oluşur. Kronik aneminin tedavi edilmemesi renal tübülointerstisyel hasar ve GFR'de azalmaya neden olur. Ayrıca kronik anemi ve hipoksinin neden olduğu oksidatif stres, tübüler hücrelerde lipid peroksidasyonuna yol açar ve tübüler fonksiyon bozukluklarına neden olur. Yapılan bazı çalışmalarda renal tübüler bozuklukları işaret eden biyobelirteçler ile anemi arasında güçlü ilişki olduğu belirtilmiştir (6).

Hastalarda kan transfüzyon tedavisi ve demir ihtiyacı artışına bağlı olarak demir emiliminde ve demir yükünde artış görülür. Hasta otopsislerinin değerlendirildiği bir çalışmada, proksimal tübülün terminal kısmında ve distal tübülde hemosiderin depoları görüldüğü raporlanmıştır (120). Tübüllerde demir yükü artışı ile hücre hasarı meydana gelir. Tübülointerstisyel skar ve glomerüloskleroz oluşur. Bunların sonucunda GFR düzeyinde azalma ve tübüler disfonksiyon gözlenir (6).

Demir birikimini önleyebilmek amacı ile uygulanan demir şelasyon tedavilerinin bir takım renal bozukluklara neden olduğu bilinmektedir. Desferrioksamin subkutan veya intravenöz yolla uygulanan bir demir şelatörüdür. Yüksek dozda ve intravenöz kullanılması ile akut böbrek yetmezliği gelişen pediatrik olgular raporlanmıştır (121).

Erişkin ve pediatrik hastalarda deferasiroks kullanımı ile renal Fanconi sendromu geliştiğini belirten çalışmalar mevcuttur (122-124). Bu çalışmalarda doz azaltımı ya da tedaviye ara verilmesi ile renal fonksiyonlarda düzelme olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda renal bozukluklar ile şelasyon dozu ve süresi arasında ilişki saptanmadı.

Glomerüler fonksiyonları değerlendirmede kan üre azotu (BUN), kreatinin düzeyleri, kreatinin klirensi ve serum sistatin C düzeyi kullanılabilir. Kan üre azotu ya da serum üre değeri; dehidratasyon durumu, yetersiz gıda alımı ya da böbrek hasarı gibi durumlarda yükselebilmektedir. Beslenme ve hidrasyonun yeterli olduğu kabul edilen olgularda serum BUN/üre düzeyi glomerüler filtrasyon oranı hakkında yol gösterici olabilir. Serum kreatinin değeri GFR hakkında kabaca bilgi verir. Serum kreatinin değerindeki yükselme, kreatinin klirensinin azaldığını, GFR'nin azaldığını işaret eder. Beslenmenin protein içeriği, kas hastalıkları, protein sentezinin arttığı durumlar, hamilelik gibi süreçlerde serum kreatinin düzeyi etkilenmektedir (7). Aldudak ve arkadaşları talasemi hastalarının renal fonksiyon testlerini değerlendirdikleri bir çalışmada; 70 talasemi major hastası (ortalama yaş;  $9.6 \pm 5$  yıl) ve 14 sağlıklı kontrol olgusunu değerlendirmişler, hasta ve kontrollerin serum BUN düzeyleri arasında anlamlı fark saptamamışlardır (125). Şen ve arkadaşları 52 talasemi major hastası (29 erkek, 23 kız) ve 29 sağlıklı kontrolü (3-17 yaş) değerlendirmiştir. Ortalama serum üre, kreatinin ve eGFR değerlerinin hasta ve kontrol grubunda benzer olduğu belirtilmiştir (126). Nickavar ve arkadaşlarının beta talasemi major, intermedia ve minör varyantlarında (25 majör, 23 intermedia ve 24 minör hastası; 7-46 yaş) böbrek fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmada; serum üre ve kreatinin değerinin üç grupta da normal sınırlarda olduğu ve üç grup arasında

anamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (127). Quinn ve arkadaşları; talasemi major, talasemi intermedia, alfa talasemi, HbH, HbH-CS ve Hb-E $\beta$  talasemi tanılarıyla takip edilen toplam 216 hastayı değerlendirmiş, hastaları düzenli transfüzyon tedavisi alan ve almayan olarak iki gruba ayırmışlardır. Sonuçta düzenli transfüzyon alan hastalarda ortalama kan BUN düzeyinin, düzenli transfüzyon almayan hastalara göre yüksek olduğunu belirtmişlerdir (128).

Bizim çalışmamızda ise talasemi major ve kontrol grubunun serum üre ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplara göre serum kreatinin ölçümleri değerlendirildiğinde; hasta grubunun ölçümleri kontrol grubundan anlamlı oranda düşük bulundu. Ancak bu değer dehidratasyon durumu, protein alımı ve beslenme gibi pek çok faktörden etkilenmektedir ve bu neden ile glomerüler fonksiyonların kesin göstergesi değildir.

Böbreğin filtrasyon yeteneğine değerlendirmeye yardımcı olan bir parametre GFR hesaplanmasıdır. Bazı çalışmalarda talasemi major hastalarında GFR ve kreatinin klirensinin yükselmiş olduğuna dikkat çekilmektedir. Glomerüler filtrasyon hızındaki artışın, anemi nedeni ile olabileceği düşünölmektedir. Klinik çalışmalarda anemi nedeni ile sistemik vasküler dirençte azalma, hiperdinamik sirkölasyon ve renal plazma kan akımının artış olup, bu durumun glomerüler hiperfiltrasyona neden olduğuna ilişkin kanıtlar sunulmuştur (8). Malaki ve arkadaşları, yaş ortalaması 14 $\pm$  6.7 (1-29) yıl olan 63 talasemi major hastasını değerlendirmişlerdir. On sekiz yaşından küçük hastaların %41'inde Schwartz formölü ile glomerüler hiperfiltrasyon (GFR > 130 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) saptamışlar, GFR'nin yaş ve hastalık süresi ile ilişkili olduğü sonucuna varmışlardır (129). Quinn ve arkadaşları talasemi major, talasemi intermedia, alfa talasemi, HbH, HbH-CS ve Hb-E $\beta$  talasemi tanılarıyla takip ettikleri 216 hastada; düzenli kan transfüzyonu almayan grupta üçte bir oranında glomerüler hiperfiltrasyon olduğünü, düzenli kan transfüzyonu alan grupta ise %8 oranında düşük GFR değerü mevcut olduğünü belirtmişlerdir. Bu sonuçların kronik anemi ile ilişkili olduğünü saptamışlardır. Deveci ve arkadaşlarının 96 erişkin beta talasemi intermedia ve major hastasını değerlendirdikleri çalışmada, GFR değerü CKD-EPI denklemi kullanılarak hesaplanmıştır. Hastaların %40'ında glomerüler hiperfiltrasyon saptanmış, hiçbir hastada azalmış GFR değerüne rastlanmadığı

bildirilmiştir. Kadın cinsiyet ve splenektomi varlığının glomerüler hiperfiltrasyonun bağımsız belirleyicileri olduğu raporlanmıştır (130). Nickavar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada beta talasemi major, intermedia ve minör (25 majör, 23 intermedia ve 24 minör hastası) grupları arasında GFR değeri açısından anlamlı fark olmadığını belirtmiş, bu hastaların GFR değerlerini normal aralıkta saptamışlardır (127).

Bizim çalışmamızda GFR değerleri 18 yaşından küçük hastalarda Schwartz formülüne göre; 18 yaşından büyük hastalarda CKD-EPI formülü kullanılarak hesaplandı. Hasta grubunun ortalama GFR değeri, kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı. Sonuçlar; yaş normallerine göre değerlendirildiğinde, 16 hastada (%26.7) glomerüler hiperfiltrasyon ( $GFR > +2SD$ ) saptandı. Glomerüler filtrasyon değeri normalin  $-2SD$  altında olan hasta yoktu.

Hasta grubunda; GFR ile idrar protein/kreatinin oranı arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki olduğu görüldü. Yani protein/kreatinin oranı arttıkça GFR değeri de artmakta idi. Normal şartlarda GFR değeri normalin  $-2SD$  altında olduğunda protein atılımında artış yani proteinüri tablosunun ortaya çıkması beklenir. Ancak GFR değeri normal olan hastalarda proteinüri görülmesi, hastalarda mevcut olan hiperfiltrasyon tablosundan kaynaklanmaktadır. Nitekim çalışmamızda proteinürisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında proteinüri olan hastaların GFR değerinin yüksek olduğu görülmüştür.

İdrar protein/kreatinin oranı glomerüler ve tübüler patolojilerde artarak yol gösterir ve hastaların takibinde kullanılan güncel bir parametredir. Literatürde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde bu oran için farklı sonuçlar dikkat çekmektedir. Aldudak ve arkadaşları, Mohkam ve arkadaşları, Economou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda; pediatrik yaş grubundaki hastalar değerlendirilmiş ve hasta grubunda idrar protein/kreatinin oranının anlamlı derecede artmış olduğu saptanmıştır (125, 131, 132). Uzun ve arkadaşlarının pediatrik talasemi major, intermedia ve minor gruplarını karşılaştırdıkları çalışmada; talasemi major ve intermedia gruplarında idrar protein/kreatinin oranının anlamlı olarak yüksek olduğu, talasemi minör ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı

saptanmıştır. Protein/kreatinin oranının glomerüler disfonksiyonun önemli bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (9). Bayhan ve arkadaşları 36 talasemi major ve bir talasemi intermedia hastasından oluşan çalışma grubunda, hastaları 44 ay boyunca takip ederek aylık olarak idrar protein/kreatinin oranını değerlendirmişlerdir. Bu takiplerde yedi hastada protein/kreatinin oranında önemli düzeyde artış (>0,8) saptanmış, 1490 ölçümde %0,8 oranında proteinüri görüldüğü belirtilmiştir. Takiplerde tüm hastalarda en az bir kez proteinüriye rastlandığı raporlanmış ayrıca 23 yaşın üzerinde proteinüri riskinin arttığı belirtilmiştir. İlaç dozu olarak, 29 mg/kg/gün cut-off değerinin üzerindeki dozlarda deferasiroks kullanan hastaların, proteinüri gelişimi açısından daha yüksek riskli olduğu belirtilmiş tüm hastaların proteinüri açısından takip edilmesi önerilmiştir (93). Şen ve arkadaşlarının hasta ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmada; gruplar arasında üre, kreatinin, GFR değerlerinde fark gözlenmediği, ancak idrar proteininin ve idrar protein/kreatinin oranının talasemi hastalarında sağlıklı gönüllülere göre yüksek olduğu belirtilmiştir (126)

Bizim çalışmamızda hasta grubu idrar protein/kreatinin oranı kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Hasta grubunda 25 olguda (%41,7) proteinüri olduğu gözlemlendi. Hastalar kullandıkları şelatöre göre deferasirox, deferasirox kombinasyonları kullananlar ve diğer şelatörleri kullananlar olarak gruplandırılıp karşılaştırıldı. İdrar protein/kreatinin oranı açısından bu iki grup arasında fark saptanmadı. Bu oran ile AST değeri, idrar  $\beta$ -2MG, idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin, idrar NGAL ve idrar NGAL/kreatinin ölçümleri arasında pozitif yönlü ilişki saptandı. Proteinüri üst sınırı her yaşa göre farklı değerde olduğu için hasta grubu proteinüri (+) ve proteinüri (-) olarak iki gruba ayrıldı. Proteinüri (+) olguların AST ölçümleri proteinüri (-) olgulardan yüksek saptandı. Ayrıca GFR ölçümleri proteinüri (+) olgularda anlamlı düzeyde yüksek idi.

Proteinüri (+) olguların idrar  $\beta$ -2MG, idrar  $\beta$ -2MG/Kreatinin oranı, idrar NGAL ve idrar NGAL/Kreatinin ölçümleri anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Beta-2 mikroglobulin ve NGAL tübüler hasarı gösteren biyobelirteçlerdir. Talasemi hastalarında mevcut olan hiperfiltrasyon nedeni ile sadece GFR parametresini kullanarak tübüler hasarın tahmin edilmesi zordur. Bu durum renal hasarı



değerlendirmek için protein/kreatinin oranı ve beraberinde idrar  $\beta$ -2MG ve idrar NGAL biyobelirteçlerinin kullanılmasının daha güvenilir bir yöntem olacağını ortaya koymaktadır.

Genellikle karaciğer fonksiyon testleri içinde yer alan AST, sadece karaciğere özgü hastalıklarda değil, farklı doku ve organların hastalıklarında da değişiklik gösterir. Çalışmamızda protein/kreatinin oranı yüksekliği ile ilişkili olduğunun saptanması; AST değerindeki yüksekliğin eşlik eden başka durumlarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Ayrıca protein/kreatinin oranı ile hemoglobin ve ferritin değeri arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Bu durum, bu değerlerin anemi ve demir birikiminde etkilenmeden renal problemlerin takibinde kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Böbreğin tübüler bölümü sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinin düzenlenmesinde temel birim olarak görev yapar. Bu görevler glomerüler filtrasyon sonucunda oluşan su ve solütlerin geri emilimi, toksik etkisi olan iyonların sekrete edilmesi ve rutin metabolizma faaliyetleri ile üretilen hidrojen iyonlarının uzaklaştırılması olarak özetlenebilir.

Beta-2-mikroglobulin ( $\beta$ -2MG) renal tübüler fonksiyonları değerlendirmede kullanılan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Glomerülden serbestçe filtre olur ve tamamına yakını proksimal tübüllerden geri emilir. Bu özelliği nedeni ile normal şartlarda idrarda yok denecek kadar az miktarda bulunur. İdrarda artmış miktarda bulunması proksimal tübüler hasarı gösteren erken belirteçlerindedir. Literatür incelendiğinde talasemi major hastalarında artmış üriner  $\beta$ -2MG düzeyleri olduğunu belirten pek çok çalışma bulunmaktadır. Hamed ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 69 talasemi major hastası ve 15 sağlıklı kontrol olgusunu (1-16 yaş; ortalama  $8\pm 3$  yaş) değerlendirmişlerdir. Talasemi major hastalarını şelasyon tedavisi alan ve almayan olarak 2 gruba ayırmışlardır. Bu çalışmada şelasyon tedavisi alan ve almayan her iki grupta da, sağlıklı kontrollere kıyasla idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin oranında yükseklik olduğu belirtilmiştir (133). Economou ve arkadaşları 42 talasemi major hastası ile 15 sağlıklı kontrol olgusunu (4-23 yaş; ortalama  $13.6\pm 5$  yaş) değerlendirdikleri çalışmada; idrar  $\beta$ -2MG düzeyinin hasta grubunda daha yüksek

olduğunu saptamışlardır. Hastalarda idrar  $\beta$ -2MG düzeyinde %33.5 oranında artış gözlenmiştir. Ayrıca  $\beta$ -2MG düzeyinde artış olan hastaların serum sistatin C düzeyinin de artmış olduğu belirtilmiştir (132). Quinn ve arkadaşlarının talasemi major, talasemi intermedia, alfa talasemi, HbH, HbH-CS ve Hb-E $\beta$  talasemi tanılarıyla takip ettikleri çocuk ve erişkin 216 hastayı değerlendirdikleri çalışmada, sadece transfüzyon bağımlı grupta, %4 oranında idrar  $\beta$ -2MG artışı saptanmıştır (128). Koliakos ve arkadaşları 91 talasemi major çocuk hastayı değerlendirmiş, %60 oranında idrar  $\beta$ -2MG artışı saptamış, ferritin ile bu artış arasında anlamlı pozitif ilişki olduğunu belirlemişlerdir (134). Özek ve arkadaşları, 53 çocuk talasemi major hastası ile kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada, idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin oranının hasta grubunda kontrollere kıyasla yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin oranı ile idrar protein/kreatinin, idrar NGAL/kreatinin, serum sistatin C/kreatinin oranları arasında pozitif yönde korelasyon olduğunu saptamışlardır (67).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda, literatür ile uyumlu olarak, talasemi hastalarında proksimal tübül hasarının belirteçlerinden biri olan idrar  $\beta$ -2MG değerinin ve bu değerinin idrar kreatinine oranının artmış olduğunu saptadık. Bu değerinin ferritin ile ilişkili olması demir birikiminin neden olduğu renal hasarın takibinde yol gösterici olduğunu düşündürdü. Proteinüri varlığı, protein/kreatinin oranı, idrar NGAL ve NGAL/kreatinin değerleri ile ilişkili olması renal hasarı göstermede güvenilir bir parametre olduğunu gösterdi. Çalışma grubumuzda proteinüri mevcut olan olgularda protein/kreatinin oranında aşırı düzeyde artışa rastlanmadı. İdrar  $\beta$ -2MG değeri, protein/kreatinin oranı için normale yakın yüksek değerlerde bile yol göstermekte idi. Bu durum idrar  $\beta$ -2MG düzeyinin erken biyobelirteç olarak değerli olduğunu göstermiştir. Ayrıca özgüllüğünün, pozitif ve negatif prediktif değerinin yüksek olması; proteinüriyi saptamada  $\beta$ -2MG/kreatinin değerinin güvenilirliği ve kullanılabilirliğini ortaya koydu.

Vücutta endotel hasarını gösteren ancak rolü araştırılmaya devam edilen yeni bir belirteç olan endokan ile ilişkili olması da endotel hasarı yönünden uyarıcı olduğunu işaret etti. Tüm bu bulgular ile  $\beta$ -2MG, tübüler hasarlanmayı göstermesi açısından anlamlı ve değerli bir parametre olarak kabul edildi.

Bir çözünenin renal atılımının değerlendirilebilmesi için; spot idrarda solüt/kreatinin oranı veya o maddenin fraksiyonel atılımı yani ekskresyonu bilinmelidir. Fraksiyonel ekskresyon, çözünen maddenin idrarda ölçülen düzeyinin glomerüler filtrata geçen oranını ifade eder ve yüzde olarak değerlendirilir.

Tübüllerde sekrete edilmeyen maddeler için 100-fraksiyonel ekskresyon değeri hesaplaması, glomerüler filtrattan geri emilen solüt miktarının yüzde olarak değerlendirilmesini sağlar ve o solüt için tübüler reabsorbsiyon değeri olarak belirtilir. Hastalıkla beraber gelişen hemoliz ve proksimal tübül hasarı, normalde hücre içinde bulunan fosforun idrar ile atılımında artışa neden olabilir. Ancak hastalığın bir komplikasyonu olan hipoparatroidizm de böbreklerde fosfor emiliminin azalmasına yol açabilen bir durumdur. Biz çalışmamızda tübüler fosfat reabsorbsiyonu (TPR) hesaplaması ile değerlendirme yaptık.

Yapılan çalışmalardan; Economou ve arkadaşlarının talasemi major hastaları ve kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada, iki grup arasında TPR değerleri açısından fark saptamamışlardır (132). Benzer şekilde Mula-Amed ve arkadaşlarının çalışmasında talasemi major hastalarının TPR değeri incelenmiş ve normal olarak bulunmuştur (135). Hamed ve arkadaşlarının pediatrik grupta, talasemi major ve kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada, hasta çocukların TPR değerleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır (133). Aldudak ve arkadaşlarının 70 pediatrik talasemi major hastası ve 14 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada, hasta grubunda TPR seviyesinin kontrollere göre düşük olduğu belirtilmiştir (125). Nickavar ve arkadaşlarının çocuk ve yetişkin beta talasemi major, intermedia ve minör (25 majör, 23 intermedia ve 24 minör hastası; 9-46 yaş) hastasını değerlendirdikleri çalışmada, talasemi minör grubuna kıyasla, talasemi major ve intermedia hastalarının idrar fosfor ve ürik asit atılımında artış olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda TPR değeri; hasta grubunda kontrol grubundan düşük bulundu. Diğer değişkenler ile arasında ilişki saptanmadı. Literatürde TPR ile ilgili farklı bulgulara rastlanmaktadır ve değişen sonuçlar bize talasemi hastalığında TPR değerinin, tam anlamıyla güvenilir bir tübüler fonksiyon belirteci olamayacağını düşündürmüştür.

Neutrofil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), nötrofiller ve böbrek proksimal tübüleri gibi bazı epitel hücrelerinden sentez edilen küçük, protein yapıda bir enzimdir. Normalde böbrek, akciğer, mide ve kolon gibi bazı organlarda çok düşük miktarda üretilir. Neutrofil gelatinase-associated lipocalin stres altındaki hücreden sentezlenir. Enfeksiyon, inflamasyon (aktive nötrofillerin sekonder granüllerinden salınır), iskemi, neoplastik transformasyon üretimin arttığı durumlardandır. Ekspresyonunun özellikle epitel hasarı ile arttığı bilinmektedir. Renal hasarlanma ile ilişkisi değerlendirildiğinde, NGAL artışı etyolojiden bağımsız şekilde akut hasarı belirtir ve bu nedenle son yıllarda ‘nefrologların troponini’ olarak tanımlanmıştır (11). Yoğun bakımda takip edilmekte olan; sepsis, iskemi ya da nefrotoksinlere bağlı olarak akut böbrek yetmezliği gelişmiş hastaların değerlendirildiği bir çalışmada; hastalarda serum NGAL düzeyinin sağlıklı kontrollere göre 10 kat, idrar NGAL düzeyinin ise 100 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (100). Kattamis ve arkadaşlarının 30 talasemi major hastasını değerlendirdikleri çalışmada, %64 oranında plazma NGAL artışı olduğu saptanmıştır (hasta NGAL;  $95.0 \pm 45.0$  mg/L normal NGAL;  $51.2 \pm 11.8$  mg/L,  $p < 0.0003$ ). Aynı çalışmada hastaların plazma NGAL düzeyleri ile sistatin C düzeylerinin korele olduğunu belirtmişlerdir (136). İdrar NGAL düzeyini değerlendiren Şen ve arkadaşlarının çalışmasında talasemi major hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Hastalarda idrar NGAL/kreatinin oranının anlamlı ölçüde artmış olduğu ve NAG/kreatinin oranı ile arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır (126). Özek ve arkadaşlarının çocuk hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında, hasta grubunda idrar NGAL/kreatinin oranının kontrol grubuna kıyasla artmış olduğu belirtilmiş ve anemi derinleştikçe NGAL düzeylerinin arttığı sonucu saptanmıştır (67). Biz çalışmamızda idrar NGAL değerini ve bu değer idrar kreatinine oranını (ng/mg kreatinin) değerlendirdik. Hasta grubunun idrar NGAL/kreatinin oranı kontrol grubuna göre yüksek olarak bulundu. İdrar NGAL değerinin serum ferritini ile korele olduğu görüldü. Bu sonuç demir birikiminin renal hasara neden olduğunu ve bu birikim nedeni ile oluşan renal hasar takibinde idrar NGAL değerinin yol gösterici olduğunu gösterdi. İdrar NGAL/kreatinin değeri ile idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin, idrar protein/ değerleri ve serum endokan değeri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. NGAL/kreatinin oranının proteinüriyi saptamada pozitif ve negatif

prediktif değerinin yüksek olduğu görüldü. İdrar NGAL değerinin; protein/kreatinin oranı normalin üzerinde olduğunda, oranın normale yakın olduğu değerlerde bile, proteinüri varlığını işaret ettiği ve renal hasarı saptamada erken biyobelirteç olarak değerli olduğu saptandı.

Elde edilen bu veriler NGAL/kreatinin oranının,  $\beta$ -2MG/kreatinin oranına benzer şekilde, proteinüri ve endotel hasarını belirlemede yüksek güvenilirliği olan bir değer olduğunu ortaya koydu. Bu sonuçlar ile hastalarda renal hasarın takibinde idrar NGAL, idrar  $\beta$ -2MG değeri, idrar NGAL/kreatinin ve idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin oranının anlamlı ve güvenilir parametreler olduğu kanısındayız.

Endokan insan serumunda in-vivo olarak 1ng/ml miktarında bulunmaktadır. Bu miktar pek çok sitokin ve büyüme faktörü tarafından düzenlenmektedir. Çalışmalarda inflamatuvar olaylar, sepsis, şok, metastatik kanser gibi durumlarda endokan düzeyinin arttığı gösterilmiştir (102). Endokan ile yapılan bir araştırmada insan dermal lenfatik hücrelerindeki VEGF ve VEGF-C'nin endokan genlerini uyaran potent uyarıcılar olduğu belirtilmiştir. İn-vitro üretilen endotel hücreleri üzerinde gerçekteştirilen bir başka araştırmada anti-VEGF antikörlerinin endokan salınımını, doz bağımlı olarak %95 oranında inhibe ettiği bildirilmiştir (104, 105, 137). Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda inflamatuvar olaylar ve anjiyogeneizde artan endokan seviyesinin malignitede de arttığı ve bunun kötü prognozla ilişkili olabileceği saptanmıştır. Malignite çalışmalarında endokan düzeylerinin yüksek oluşunun hastalığın yaygınlığı, metastaz durumu ve anjiyogenezele ilişkili olduğu belirtilmiştir (109). Endokanın kronik böbrek hastalarıyla ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada da endokanın; hipertansiyon, transplant reddi ve kronik böbrek yetmezliğinde prognostik öngörüye sahip olduğu ve endokan düzeyinin GFR ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Aynı zamanda endokan seviyesinin bağımsız olarak kardiyovasküler olaylar ve kronik hastalıklara bağlı ölümle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (116).

Bizim çalışmamızda endokan düzeyi hasta grubunda anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Endokan ile serum ferritini arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki saptandı. Bu durum ferritin düzeyindeki artışın endotel hasarına neden olduğunu doğruladı.

Serum endokan değeri ile serum AST, ALT arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki saptandı. AST ve ALT karaciğer fonksiyon testleridir ve hepatosit hasarında düzeylerinde artış olması beklenmektedir. Endokan ve transaminazlar arasındaki bu ilişki, endokanın karaciğerdeki endotel hasarını gösterebileceği fikrini düşündürmüştür.

Endokan ile protein/kreatinin oranı ve GFR arasında ilişki saptanmadı. Proteinüri endotel hasarı sonucunda ortaya çıkan bir bulgudur. Bu nedenle proteinüri varlığı ile endokan arasında ilişki olması beklenirdi. Takip prensibimize göre hastaları proteinüri açısından yakın takip etmekteyiz, proteinüri gelişmesi halinde tedaviyi hızla düzenleyip hastaları sık aralıklarla değerlendirmekteyiz. Buna bağlı olduğunu düşündüğümüz bir sonuç olarak proteinürisi olan hasta grubunun; idrar protein/kreatinin oranı ortalama  $0.22 \pm 0.18$  mg/mg (0.06-1 ortanca değeri 0.2) olarak saptandı. Yani proteinürisi olan olgularda bile protein/kreatinin değeri çok yüksek saptanmadı. Ağır proteinüri saptanan hasta sayısının az olması nedeni ile proteinüri ile endokan ölçümleri arasında ilişki gözlenmemiş olabilir. Protein/kreatinin oranı ile arasında ilişki saptanmayan endokan değeri ile idrar  $\beta$ -2MG, idrar NGAL ölçümleri ile arasında pozitif yönlü ilişki saptandı. Bu yönden renal hasar hakkında fikir verdiğini düşündüğümüz bu değerlerin proteinüri ile ilişkili olmaması dikkat çekicidir. Çalışma grubumuzda hasta sayımızın 60 olması, protein/kreatinin oranında dikkat çekici artış olan olgu sayımızın az olması ve hasta grubu yaş aralığının çok geniş olması durumu etkilemiş olabilir. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tüm bu değerlendirmelerin sonucunda idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin, idrar NGAL/kreatinin ve idrar protein/kreatinin oranının; renal hasarlanmada birbirleri ile korele şekilde yol gösterici olduğu saptanmıştır.

İdrar  $\beta$ -2MG, idrar NGAL ve endokan ile serum ferritini arasındaki ilişkide, serum ferritini arttıkça her üç parametrede artış gözlenmiştir. Bu durum demir birikiminin endotel hasarı ve renal hasarlanma ile ilişkili olduğunu göstermiş ve ferritin takibinin önemli olduğuna bir kez daha dikkatimizi çekmiştir

Protein/kreatinin oranı ile hemoglobin ve ferritin değeri arasında ilişki olmaması bu değerin anemi ve demir birikiminden etkilenmeden renal problemlerin takibinde kullanılabileceğini düşündürmüştür.

İdrar  $\beta$ -2MG/kreatinin, idrar NGAL/kreatinin değerlerinin proteinüriyi göstermede güvenilirliği yüksek parametreler olduğu saptanmıştır. Bu durum, bu değişkenlerin renal hasarı belirlemedeki güvenilirliğin doğrulanmıştır.

İdrar  $\beta$ -2MG ve idrar NGAL değerlerinin renal hasarlanma ve tübüler toksisitenin belirlenmesinde güvenilir ve erken biyobelirteç olarak değerli parametreler olduğu görülmüştür.

İdrar  $\beta$ -2MG ve idrar NGAL değerleri ile endokan arasındaki ilişki değerlendirildiğinde bu üç parametrenin endotel hasarını belirlemede yol gösterici olabileceği saptanmıştır. Ancak endokan ile renal hasarlanma arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

1. Hasta grubunun serum kreatinin değerleri kontrol grubundan düşük bulundu.
2. Hasta grubunun ortalama GFR değeri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptandı. On altı hastada (%26.7) glomeruler hiperfiltrasyon (GFR>+2SD) saptandı. GFR düzeyi normalin -2SD altında olan hasta görülmedi.
3. Hasta grubunda GFR düzeyi ile idrar protein/kreatinin oranı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Proteinürisi olan hastalarda GFR değerinin yüksek olduğu görüldü.
4. Hasta grubunda TPR değeri, kontrol grubuna göre düşük saptandı.
5. Hasta grubunda idrar protein/kreatinin oranı sağlıklı kontrollere göre yüksek saptandı. İdrar protein/kreatinin oranı ile; GFR düzeyi, idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin ve idrar NGAL/kreatinin oranı arasında pozitif korelasyon saptandı.
6. Protein/kreatinin oranı, yaşı göre sınırlar dikkate alınarak değerlendirildiğinde, 25 hastada (%41.7) proteinüri saptandı. Proteinüri varlığı ile serum AST değeri, GFR değeri, idrar  $\beta$ -2MG, idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin, idrar NGAL ve idrar NGAL/kreatinin oranı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
7. Hasta grubunda ortalama idrar  $\beta$ -2MG değeri ve idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin oranı kontrol grubuna göre yüksek saptandı.
8. Hasta grubunda idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin oranı ile; serum AST değeri, serum ferritin değeri, idrar protein/kreatinin oranı, idrar NGAL/kreatinin oranı, serum endokan değeri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
9. Lojistik regresyon analizi ile proteinüri üzerine etkisi olan risk faktörlerinden idrar  $\beta$ -2MG/Kreatinin oranı ile anlamlı bir model elde edildi. Bu modele göre idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin değerindeki bir birimlik artışı, proteinüri görülmesini 3,395 kat arttırdığı saptandı.
10. İdrar  $\beta$ -2MG/kreatinin değerinin proteinüriyi göstermedeki spesifitesinin yüksek olduğu saptandı.
11. Hasta grubunda idrar NGAL ve NGAL/kreatinin değeri kontrol grubuna göre istatikselsel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.



12. İdrar NGAL değeri ile serum ferritin, idrar protein/kreatinin, idrar  $\beta$ -2MG, idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin ve serum endokan değeri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı.
13. İdrar NGAL/kreatinin değeri ile; idrar protein/kreatinin ve idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin oranı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
14. İdrar NGAL/kreatinin değerinin proteinüriyi göstermedeki spesifitesinin yüksek olduğu görüldü.
15. Hasta grubunda serum endokan değeri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.
16. Serum endokan değeri ile serum AST, ALT, serum ferritin değeri, idrar  $\beta$ -2MG, idrar  $\beta$ -2MG/kreatinin ve idrar NGAL değerleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptandı.
17. İdrar  $\beta$ -2MG ve idrar NGAL değerlerinin proteinüriyi göstermede güvenilirliği yüksek parametreler olduğu saptandı.
18. İdrar  $\beta$ -2MG, idrar NGAL ve idrar protein/kreatinin oranının renal hasar ve tübüler toksisite takibinde güvenilir parametreler olduğu düşünüldü.
19. Endotel hasarının belirlemede endokanın kullanılabilir bir parametre olduğu ancak renal hasarı ve tübüler toksisiteyi saptama ve takipte endokanın rolünü belirlemek için çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Cappellini M, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet]. Thalassaemia International Federation TIF; 2014.
2. Taher AT, Musallam KM, Inati A. Iron overload: consequences, assessment, and monitoring. *Hemoglobin* 2009;33(Suppl 1):S46–57.
3. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1135-46.
4. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood*. 2011; 118: 3479-88.
5. Ware HM, Kwiatkowski JL. Evaluation and treatment of transfusional iron overload in children. *Pediatric Clinics*. 2013;60(6):1393-1406.
6. Ponticelli C, Musallam KM, Cianciulli P, Cappellini MD. Renal complications in transfusion-dependent beta thalassaemia. *Blood Rev*. 2010;24:239–244.
7. Kavukçu S. Bobrek Fonksiyon Testleri ve Klinik Yorumu. *Türkiye Klinikleri J PEDIATR SCI*. 2008;4(1):1-12.
8. Davis LE, Hohimer AR. Hemodynamics and organ blood flow in fetal sheep subjected to chronic anemia. *Am J Physiol*. 1991;261:R1542–8.
9. Uzun E, Balcı YI, Yüksel S, Aral YZ, Aybek H, Akdağ B. Glomerular and tubular functions in children with different forms of beta thalassemia. *Renal Failure*. 2015;37(9): 1414-1418.
10. Uslu S. Enzimüri ve Mikroproteinürinin Klinik önemi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2005;3(3): 125-141.
11. Devarajan P. Review: Neutrofil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15:419-28.
12. Sarrazin S, Maurage CA, Delmas D. Endocan as a Biomarker of Endothelial Dysfunction in Cancer. *J Cancer Sci Ther*. 2010;2: 047-052.
13. Güzel A, Duran L, Köksal N, Torun AC, Alaçam H, Ekiz BC and Murat N. Evaluation of serum endothelial cell specific molecule-1 (endocan) levels as a biomarker in patients with pulmonary thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(3):272-6.

14. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Kurtoglu E, Demir M and Iyisoy A. Endocan a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study. *Angiology*. 2014;65(9):773-7.
15. Schecher AN. Hemoglobin Research and the origin of molecular medicine. *Blood*,2008;112(10):3927-3938.
16. Cunningham M. The Thalassemias. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood (Nathan David G., IV Samuel Lux, Look A. Thomas, Ginsburg David, Orkin Stuart H., Fisher David E.). Philadelphia: WB Saunders; 2009.
17. Hoffman R. Thalassemia syndromes in hematology basic principles and practice In: Hematology: basic principles and practice (R Hoffman), 6 edn. Philadelphia; 2013.
18. Kazgan T, K peli GB. Talasemilerde Solunum Sistemi Bozuklukları. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. *Archives Medical Review Journal*. 2017;26(3):352-377.
19. Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood (Nathan DG Orkin SH), 7 edn. Philadelphia;2009.
20. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. Weatherall DJ, Clegg JB. Human haemoglobin, The Thalassaemia Syndromes, 14th Ed. Oxford Blackwell Science Ltd; 2001.
21. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassaemia syndromes. 4th ed. Oxford; Malden, MA: Blackwell Science; 2001.
22. Başak N. Beta Talasemide moleküler tanı ve yöntemleri. In: Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi (Canatan D Aydınok Y). Antalya: Talasemi Federasyonu. 2007;49-60.
23. Aksoy M. The history of beta-thalassemia in Turkey. *Turk J Pediatr*. 1991; 33: 195-7.
24. Guler E, and Karacan M. Prevalence of beta-thalassemia and sickle cell anemia trait in premarital screening in Konya urban area, Turkey. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2007;29(11):783-785.
25.  r k MA, Gen A, Huseynova P, Zeren F, ve Aksoy K. ukurova'da Alfa Talasemi Genotipleri ve HB H Hastalığı. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*. 2007;3(10):17-23.

26. Vichinsky E. Complexity of alpha thalassemia: growing health problem with new approaches to screening, diagnosis, and therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1202: 180-7.
27. Higgs DR. Alpha thalassemia: An Overview. In: *Current Views on Thalassemia (Roath Stuart)*. Switzerland: Harwood Academic Publisher;1992.
28. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica.* 2013;98(6):833-844.
29. Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009: 26-34.
30. Gümrük F. Hemoglobinopatilerin Tanı ve Tedavisinde Yenilikler. *Türk Hematoloji Derneği 9. mezuniyet sonrası eğitim kursu.* 2006: 62-4.
31. Cavdar AO, Arcasoy A. The incidence of  $\alpha$ -thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. *Acta Haematol.* 1971; 45: 312-8.
32. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008; 86: 480–87.
33. Koçak R, Alparlan ZN, Ağrıdağ G, Başlamışlı F, Aksungur PD, and Koltaş S. The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of Turkey. *European journal of epidemiology.*1995;11(2):181-184.
34. Canatan D, Köse MR, Üstündağ M, Haznedaroğlu M, Özbaş S. Hemoglobinopathy Control Program in Turkey. *Community Genet.* 2006;9:124-6.
35. Topal Y, Topal H, Ceyhan MN, Azik F, Çapanoğlu M, Kocabaş CN. The Prevalence of Hemoglobinopathies in Young Adolescents in the Province of Muğla in Turkey: Results of a Screening Program. *Hemoglobin.* 2015; 39(4), 247-250.
36. Arcasoy A, Turan F, Yeşil N, Kemahlı S, Uysal Z, Canatan D, Akar N. Muğla ili çevresinde thalassemia ve anormal hemoglobin sıklığının taranması. *Pediatric Yönelişler* 1994;1:78-81.
37. Canatan D. Türkiye'de Hemoglobinopatilerin Epidemiyolojisi. *Hematolog.* 2014; 4-1: 11-21.
38. Basak AN, Tuzmen S. Genetic predisposition to beta-thalassemia and sickle cell anemia in Turkey: a molecular diagnostic approach. *Methods Mol Biol.* 2011;700: 291-307.
39. Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA.  $\beta$ -thalassemia intermedia: a clinical perspective. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2012; 2(7):a013482.

40. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia: Orphanet J Rare Dis. Journal of Continuing Education Topics & Issues. 2010;21: 5-11.
41. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Iron overload in  $\beta$ - thalassemia intermedia: an emerging concern.Curr Opin Hematol. 2013;20:187-92.
42. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion- dependent thalassemia. Blood Rev. 2012 Apr;26 Suppl 1:S3-6.
43. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, and Cappellini MD. Contemporary approaches to treatment of beta- thalassemia intermedia. Blood Rev. 2012; 26 Suppl 1: S24-7.
44. Rivella S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia. Blood Rev. 2012; 26 Suppl 1: S12-5.
45. Akar N. Thalassaemia Sendromları. In: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Kitaplar Serisi,Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları;1997.
46. Hoffbrand AV, Catovsky D, Tudenhams EGD. Haemoglobin and the inherited disorders of globin synthesis. Postgraduate Haematology, 6th ed. Wiley-Blackwell UK; 2011.
47. Lansky P. Hemoglobinopathies. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology(Lanzkowsky Philip). California, USA:Academic Press; 2011; 200-47.
48. Izadyar S, Fazeli M, Izadyar M, Salamati P, and Gholamrezanezhad A. Bone mineral density in adult patients with major thalassaemia: our experience and a brief review of the literature. Endokrynol. Pol 2012; 63: 264-9.
49. Canatan D. Talasemi transfüzyonunda temel prensipler. Canatan D, Aydınok Y (editörler). Talasemi ve Hemoglobinoopatiler Tanı ve Tedavi. Antalya:Retna Matbaacılık;2007.
50. Baş M.Beta Talasemi Major Hastalarında Oral Deferasirox ve Diğer Demir Şelasyon Tedavilerinin Kardiyak,Hepatik ve Endokrin Organlardaki Demir Birikimi Üzerine Etkisinin T2\* Mrg ile Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2014.
51. Solanki D, McCurdy PR: Delayed hemolytic transfusion reactions. An often-missed entity. JAMA. 1999;239:729-31.
52. Martin A, Thompson A. Thalassaemias. Pediatr Clin North Am. 2013; 60: 1383-91.

53. Sheth S. Iron chelation: an update. *Current Opinion in Hematology*. 2014;21(3):179-185.
54. Olivier NF, Brittebham GM. Iron Chelating Therapy and Treatment of Thalassemia. *Blood*.1997;89: 739-761.
55. Cario H, Janka-Schaub G, Janssen G, Jarisch A, Strauss G, Kohne E. Recent Developments in Iron Chelation Therapy. *Klin Padiatr*. 2007;219:158-65.
56. Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P: A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in betathalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion*. 1997;37(2):135-40.
57. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, Gotsis ED, Galanello R. Randomized controlled trial of deferiprone of deferoxamine in beta thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006;107:3738-44.
58. Maggio A, Filosa A, Vitrano A, Aloj G, Kattamis A, Ceci A and Porter JB. Iron chelation therapy in thalassemia major: a systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;15(47):166-75.
59. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicenter study. *Br. J Hematol*. 2000;108:305-312.
60. Neufeld EJ. Update on iron chelators in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:451-5.
61. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, Lai Y, El-Beshlawy A, Belhoul KM and Habr D. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox vs deferoxamine for myocardial iron removal in  $\beta$ -thalassemia major (CORDELIA). *Blood*. 2014;123(10):1447-1454.
62. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L and Capra M. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with  $\beta$ -thalassemia. *Blood*. 2006;107(9): 3455-3462.
63. Aydınok Y. Talasemide Demir Yüğü Ve Şelasyon. *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi*; 2007. Erişim: <http://www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/cansinTedavi-17.pdf>

64. Wood JC, Kang BP, Thompson A, Giardina P, Harmatz P, Glynos T, and Coates T. The effect of deferasirox on cardiac iron in thalassemia major: impact of total body iron stores. *Blood*. 2010;116:537-543.
65. Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye’de Talasemi ve Hemoglobinopatiler, Hemoglobinopati ve Talasemi, Önlem-Tanı-Tedavi / Editors, Arcasoy A, Canatan D, Köse M, Üstündağ M. Antalya:Siyah Grafik Matbaacılık Ltd. Şti; 2002.
66. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783–788.
67. Özek, G. Talasemi majör hastalarında renal fonksiyonların değerlendirilmesi. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yandal Tezi. İstanbul, 2013.
68. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM & Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306(5704):2090-2093.
69. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron-loading anemias. *Haematologica*. 2006;91:727-732.
70. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood*. 2004;104:34–39.
71. Jalali A, Khalilian H, Ahmadzadeh A, Sarvestani S, Rahim F, Zandian K, Asar s..Renal function in transfusion-dependent pediatric beta-thalassemia major patients. *Hematology*. 2011;16:249-54.
72. Mallat SN, Mallat SG, Musallam KM, Taher AT. Potential mechanisms for renal damage in beta-thalassemia. *Journal of Nephrology*. 2013;26(5):821-828.
73. LaffertyHM,Anderson S,BrennerBM:Anemia: A potent modulator of renal hemodynamics in models of progressive renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1991;17[Suppl 1]: 2–7, 1991.
74. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: A final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17: 17–25.
75. Alfrey AC. Role of iron and oxygen radicals in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1994;23:183–187.
76. Zhou XJ, Laszik Z, Wang XQ, Silva FG, Vaziri ND. Association of renal injury with increased oxygen free radical activity and altered nitric oxide metabolism in chronic experimental hemosiderosis. *Lab Invest*. 2000;80:1905–14.

77. Landing BH, Gonick HC, Nadorra RL, Hyman CB, Wells TR, Villarreal-Engelhardt G and Agness CL. Renal lesions and clinical findings in thalassemia major and other chronic anemias with hemosiderosis. *Pediatr Pathol.* 1989;9:479–500.
78. Cianciulli P, Sorrentino F, Forte L, Palombi M, Papa G, Meloni C, Casciani CU. Acute renal failure occurring during intravenous desferrioxamine therapy: recovery after haemodialysis. *Haematologica.* 1992;77:514–5.
79. Clajus C, Becker JU, Stichtenoth DO, Wortmann J, Schwarz A, Kielstein JT. Acute kidney injury due to deferoxamine in a renal transplant patient. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1061–4.
80. Jafari HM, Vahidshahi K, Kosaryan M, Karami H, Reza Mahdavi M, Ehteshami S. Major beta-thalassemia, use of desferrioxamine and renal proximal tubular damage. *Bratisl Lek Listy.* 2011;112:278-81.
81. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, Li CK, Seymour JF, Elalfy M and Lin KH. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica.* 2010;95(4):557-566
82. Tanji K, Imaizumi T, Matsumiya T, Itaya H, Fujimoto K, Cui X, Satoh K. Desferrioxamine, an iron chelator, upregulates cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin production in a human macrophage cell line. *Biochim Biophys Acta.* 2001;1530:227–35.
83. Sanchez-Gonzalez PD, Lopez-Hernandez FJ, Morales AI, Macias-Nunez JF, Lopez-Novoa JM. Effects of deferasirox on renal function and renal epithelial cell death. *Toxicol Lett.* 2011;203(2):154-161.
84. Musallam KM, Taher AT. Mechanisms of Renal Disease in b-Thalassemia. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1299–1302.
85. Linshaw MA, Gruskin AB. The routine urinalysis: to keep or not to keep: that is the question. *Pediatrics.* 1997;100:1031–1032.
86. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI and Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-612.
87. Lumb EJ, Price CP. Kidney function tests. (In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*, 5th ed., Elsevier; 2012, pp. 669.



88. Schwartz GJ, Brian LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34:571–590.
89. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA.* 2012;307:1941–51.
90. Kher K K, Evaluation of renal functions, In: Kher KK, Makker SP, editors, *Clinical pediatric nephrology*, 1st ed. New York: McGraw-Hill Inc;1992.
91. Cachat F, Combescure C, Cauderay M, Girardin E, Chehade H. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. *Clinical journal of the American Society of Nephrology.* 2015, CJN. 03080314.
92. Horackova M, Schuck O, Sotorník I, Frankova J, Stolova M, Latova I, Urbanova J. Investigation of tubular reabsorption of phosphates in patients with chronic kidney disease. *Vnitřní lékařství.* 2015;61(12): 1034-1038.
93. Bayhan T, Ünal Ş, Ünlü O, Küçüker H, Tural AD, Karabulut E, Gümrük F. The questioning for routine monthly monitoring of proteinuria in patients with  $\beta$ -thalassemia on deferasirox chelation. *Hematology.* 2017;22(4): 248-251.
94. Karimi M, Avazpour A, Haghpanah S, Toosi F, Badie A. Evaluation of Proteinuria in  $\beta$ -Thalassemia Major Patients With and Without Diabetes Mellitus Taking Deferasirox. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2017;39(1): e11-e14.
95. Guignard J, Santos F, Laboratory Investigations In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, *Pediatric Nephrology* 5th ed Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins;2004.
96. Kopple J. D. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *American Journal of Kidney Diseases.* 2001;37(1): S48-49.
97. Zafari M, Aghamohammady A. Comparison of Beta-2 Microglobulin Level and Some Variables Between Thalassemia Major Patients Who Treated by Desferal and Control Group. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences.* 2017;19(10).
98. Behairy OG, Almonaem ERA, Abed NT. Role of serum cystatin-C and beta-2 microglobulin as early markers of renal dysfunction in children with beta thalassemia major. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease.* 2017;10:261.

99. Annayev A, Karakaş Z, Karaman S, Yalçiner A, Yılmaz A, Emre S. Glomerular and Tubular Functions in Children and Adults with Transfusion-Dependent Thalassemia. *Turkish Journal of Hematology*. 2018;35(1): 66.
100. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Rexler IR, Foster K, Yang J and Mishra J: Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex reduces the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2005;115:610-621.
101. Helmersson-Karlqvist J, Arnlov J, Larsson A. Day-to-day variation of urinary NGAL and rational for creatinine correction. *Clin Biochem*. 2013;46(1-2):70-2.
102. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2006;11(1):39-47. Review.
103. Béchard D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tscopoulos A, Aumercier M and Lassalle P. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol*. 2001 Sep 15;167(6):3099-106.
104. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C and Delehedde M. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1765(1):25-37.
105. Shin JW, Huggenberger R, Detmar M. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis. *Blood*. 2008;112(6):2318-2326.
106. Parmentier E, de Freitas Caires N, Grigoriu B, Pastré J, Palud, Delehedde M and Lassalle P. Endocan (endothelial cell-specific molecule-1) as a pertinent biomarker of endothelial dysfunction in sepsis. *Crit Care*. 2010;14(Suppl 2):p55.
107. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T and Kurt YG. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):291-6.
108. Balta I, Balta S, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Akhan M and Kilic S. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):1066-70.
109. Leroy X, Aubert S, Zini L, Franquet H, Kervoaze G, Villers A and Lassalle P. Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2010;56(2):180-7.

110. Grigoriu BD, Depontieu F, Scherpereel A, Gourcerol D, Devos P, Ouatas T and Lassalle P. Endocan expression and relationship with survival in human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12(15):4575-82.
111. Atukeren P, Kunbaz A, Turk O, Kemerdere R, Ulu MO, Turkmen Inanir N, Tanriverdi T. Expressions of endocan in patients with meningiomas and gliomas. *Disease Markers.* 2016:1-5
112. Lin LY, Yeh YC, Chu CH, Won JG, Shyr YM, Chao Y, Chen MH. Endocan expression is correlated with poor progression-free survival in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Medicine.* 2017;96(41):1-5
113. Chang Y, Niu W, Lian PL, Wang XQ, Meng ZX, Liu Y, Zhao R. Endocan-expressing microvessel density as a prognostic factor for survival in human gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology.* 2016;22(23): 5422. .
114. Yoon KH, Kim SY, Moon YS, Roh D, Lee SK, Kim DH. The Relationship between Serum Endocan Levels and Depression in Alzheimer's Disease. *Disease markers.* 2016:1-6.
115. Murthi P, Sarkis R, Lim R, Nguyen-Ngo C, Pratt, A, Liong S, Lappas M. Endocan expression is increased in the placenta from obese women with gestational diabetes mellitus. *Placenta.* 2016;48: 38-48.
116. Afsar B, Takir M, Kostek O, Covic A, Kanbay M. Endocan: a new molecule playing a role in the development of hypertension and chronic kidney disease?. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2014, 16(12): 914-916.
117. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva; 1979. Erişim: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37200/WHO\\_OFFSET\\_48.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37200/WHO_OFFSET_48.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
118. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC and Antoni P. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica.* 2004;89:1187-93.
119. Mastrangelo F, Lopez T, Rizzelli S, Manisco G, Corliano C and Alfonso L. Function of the kidney in adult patients with Cooley's disease. A preliminary report. *Nephron.* 1975;14: 229-236.
120. Landing BH, Gonick HC, Nadorra RL, Hyman CB, Wells TR, Villarreal-Engelhardt G, Mersch J, Agness CL: Renal lesions and clinical findings in thalassemia major and other chronic anemias with hemosiderosis. *Pediatr Pathol.* 1989;9:479-500.

121. Prasannan L, Flynn JT, Levine JE. Acute renal failure following deferoxamine overdose. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:283–5.
122. Rafat C, Fakhouri F, Ribeil JA, Delarue R, Le Quintrec M. Fanconi syndrome due to deferasirox. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:931–4.
123. Even-Or E, Becker-Cohen R, Miskin H. Deferasirox treatment may be associated with reversible renal Fanconi syndrome. *Am J Hematol*. 2010;85:132–4.
124. Grange S, Bertrand DM, Guerrot D, Eas F, Godin M. Acute renal failure and Fanconi syndrome due to deferasirox. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2376–8.
125. Aldudak B, Karabay Bayazit A, Noyan A, Ozel A, Anarat A, Sasmaz I and Dikmen N. Renal function in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Nephrol*. 2000;15:109–12.
126. Şen V, Ece A, Uluca Ü, Söker M, Güneş A, Kaplan İ, Sahin C. Urinary early kidney injury molecules in children with beta-thalassemia major. *Renal Failure*. 2015, 37.4: 607-613.
127. Nickavar A, Qmarsı A, Ansari S, Zarei E. Kidney function in patients with different variants of beta-thalassemia. *Iran J Kidney Dis*. 2017;11(2): 132-137.
128. Quinn CT, Johnson VL, Kim HY, Trachtenberg F, Vogiatzi MG, Kwiatkowski JL, Neufeld EJ, Fung E, Oliveri N, Kirby M, Giardina PJ. Thalassemia Clinical Research Network: Renal dysfunction in patients with thalassaemia. *Br J Haematol*. 2011;153: 111–117.
129. Malaki M, Sorkhabi RS, Shoaran M, Shafiqhe B. Beta thalassemia major: the effect of age on glomerular filtration rate. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22:963–8.
130. Deveci B, Kurtoglu A, Kurtoglu E, Salim O, Toptas T. Documentation of renal glomerular and tubular impairment and glomerular hyperfiltration in multitransfused patients with beta thalassemia. *Annals of hematology*. 2016, 95(3): 375-381.
131. Mohkam M, Shamsian BS, Gharib A, Nariman S, Arzani M T. Early markers of renal dysfunction in patients with beta-thalassemia major. *Pediatric Nephrology*. 2008;23(6):971-976.
132. Economou M, Printza N, Teli A, Tzimouli V, Tsatra I, Papachristou F and Athanassiou-Metaxa M. Renal dysfunction in patients with beta-thalassemia major receiving iron chelation therapy either with deferoxamine and deferiprone or with deferasirox. *Acta Haematol*. 2010;123:148-52.

133. Hamed EA and ElMelegy NT. Renal functions in pediatric patients with beta-thalassemia major: relation to chelation therapy: original prospective study. *Italian J Pediatr.* 2010; 36:39.
134. Koliakos G, Papachristou F, Koussi A, Perifanis V, Tsatra I, Athanasiou M. Urine biochemical markers of early renal dysfunction are associated with iron overload in  $\beta$ -thalassaemia. *International Journal of Laboratory Hematology.* 2003;25(2), 105-9.
135. Mula-Abed, W A S, Al-Hashmi HS, Al-Muslahi MN. Indicators of Renal Glomerular and Tubular Functions in Patients with Beta-Thalassaemia Major: A cross sectional study at the Royal Hospital, Oman. *Sultan Qaboos University Medical Journal.* 2011;11(1):69.
136. Kattamis A, Margeli A, Hantzi E, Paleologos G, Sergounioti A, Lourida A and Papassotiriou I. Assessment of renal function in transfused beta-thalassemia patients based on cystatin C measurements and equations, *Blood.* 2007;110(11): 2796.
137. Bechar D, Meignin V, Scherpereel A, Oudin S, Kervoaze G, Bertheau P and Lassalle P. Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. *J Vasc Res.* 2000;37(5):417-25.