



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

**ORAK HÜCRELİ ANEMİLİ HASTALARDA BÖBREK YAN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Çağlar KOTAN
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Selma ÜNAL**

MERSİN 2010



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

**ORAK HÜCRELİ ANEMİLİ HASTALARDA BÖBREK YAN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Çağlar KOTAN
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Selma ÜNAL**

**Bu tez, TF ÇS (ÇK) 2008-9 TU kodlu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.**

MERSİN 2010

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sürecinde ve tez çalışmamda bana her türlü yardım ve desteği sağlayan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Selma Ünal'a,

Tezimin hazırlanmasında oldukça emeği geçen Sayın Doç. Dr. Ali Delibaş ve Sayın Prof. Dr. Naci Tiftik hocalarıma, asistanlığım boyunca emek veren diğer tüm hocalarıma,

Hem iş hem özel yaşantımda desteklerini hiç esirgemeyen, üzüntümü ve sevincimi paylaşan, her türlü zorluğa katlanmamda yardımcı olan asistan ve intern doktor arkadaşlarıma,

Son olarak bana hayatın her aşamasında olduğu gibi, uzmanlık eğitimim sırasında da desteğini esirgemeyen anneme, babama, kardeşime ve sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Çağlar Kotan

İÇİNDEKİLER

ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	8
GENEL BİLGİLER	9
Orak Hücre Hastalığı	9
Genetik	9
Patofizyoloji	9
Orak Hücre Anemisinin Dağılımı.....	12
Klinik Bulgular	12
Orak Hücre Anemisinin Genitoüriner Sistem Üzerine Etkileri	16
Orak Hücreli Anemide Tanı	22
Orak Hücre Anemisinde Tedavi	25
Orak Hücre Anemisinde Prognoz	31
Tübüler Fonksiyon Bozukluğunun İzleminde İdrar Enzimleri ve Düşük Moleküler Ağırlıklı Proteinler;.....	32
Sistatin C	32
Beta 2 Mikroglobulin	33
Retinol Bağlayıcı Protein	34
N- Asetil-β-D Glukoaminidaz	34
Endotelin 1	34
GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
Çalışma Populasyonu.....	36
Çalışma Yöntemi	36
Laboratuar Yöntemi	39
İstatistiksel Değerlendirme	42
BULGULAR	43
Tübüler İşlevlerin Değerlendirilmesi.....	45
Glomerüler İşlevlerin Değerlendirilmesi	49
TARTIŞMA	50
SONUÇ VE ÖNERİLER	57
Sonuçlar.....	57
Öneriler	59
KAYNAKLAR	60
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	72
ŞEKİLLER DİZİNİ	76
TABLolar DİZİNİ	77

ÖZET

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen orak hücre anemili hastalarda; böbrek yan etkilerini değerlendirmek, yan etki sıklığını belirlemek, farklı tanı yöntemleri kullanarak olası böbrek yan etkilerini erken dönemlerde saptayabilmek ve elde edilecek veriler sonucunda literatüre katkıda bulunmak hedeflendi.

Çalışmaya 45 orak hücre anemili çocuk, 10 yetişkin hasta, 20 sağlıklı çocuk ve 10 sağlıklı yetişkin birey alındı. 1-5 yaş arasındaki çocuklar grup 1, 6-10 yaş arası grup 2, 11-15 yaş arası grup 3 ve 16 yaş üzerindeki hastalar grup 4 olarak sınıflandırıldı. Hasta ve kontrol gruplarının böbrek fonksiyon testleri ve kan ve 24 saatlik idrar elektrolitleri, spot idrar örnekleri, idrar kültürleri incelendi. Ayrıca idrar örneklerinden β_2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, endotelin-1 ve N-amino- β -d glukozaminidaz, serum örneklerinden sistatin C düzeyi çalışıldı. GFH, proteinüri, fraksiyone üre, Na, K, Cl, Mg, ürik asit değerleri, Ca atılımı, tübüler fosfor geri emilimi ve β_2 mikroglobulin/ idrar kreatin oranı hesaplandı. Hasta grubuna abdominopelvik ultrasonografi yapıldı. Veriler istatistiksel olarak hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Orak hücre anemili hastaların; 40'ında (%72) noktüri, 39'unda (%71) proteinüri, 26'sında (%47) geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu, 12'sinde (%23) enürezis, 9'unda (%16) pollaküri, 9'unda (%16) poliüri, 3'ünde (%6) hematüri ve 3'ünde (%6) üriner sistemde taş öyküsü tespit edildi. Bu parametreler yönünden yaş grupları arasında fark bulunmadı sadece enürezis grup 1'de diğer gruplara göre anlamlı olarak fazla saptandı ($p=0.037$). Hastaların tümünde tübüler fonksiyon testleri normal aralıklardaydı. 10 hastada (%28) β_2 mikroglobulin/ idrar kreatin oranı yüksek saptandı. Hastaların tümünde idrar N-asetil β -d glukozaminidaz, retinol bağlayıcı protein, entotelin-1 ve serum sistatin C düzeyleri normal olarak bulundu. Üç hastada sistatin C düzeyi kullanılarak hesaplanan GFH değeri düşük olarak teps edildi. Hastalarda en sık görülen böbrek yan etkileri; enürezis-noktüri, proteinüri ve idrar yolu enfeksiyonuna yatkınlıktır. Hastaların böbrek fonksiyonlarının normal olduğu erken dönemlerde, tübüler bozuklukları değerlendirmek için β_2 mikroglobulin/idrar kreatin oranı, glomerüler fonksiyonları değerlendirmek için serum sistatin C değeri ile hesaplanan GFH kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek, Orak hücreli anemi, Yan etki

ABSTRACT

The Evaluation of the Renal Side Effects in Children with Sickle Cell Anemia

This study was designed and conducted by the Department of Pediatrics and Hematology Department of the Internal Medicine Dicipline in Mersin University, Faculty of Medicine in order to evaluate the renal side effects in patients with sickle cell anemia, to determine the frequency of the side effects, to be able to detect possible renal side effects in advance by conducting alternative diagnostic procedures and to make an contribution to the current literature. 45 children and 10 adult patients with sickle cell anemia and 20 healthy children and 10 healthy adults were included in this study. The patients whose ages between 1-5, 6-10, 11-15, and over of 16 were included in group 1, group 2, group 3 and group 4 respectively. Blood and urine electrolytes, urine cultures and renal ultrasonography were evaluated in the patients and control groups. Moreover, β_2 microglobulin, retinol binding protein, endothelin-1 and N amino β -d-glucoaminodase were studied from the urine samples of both the patients and the control subjects together with the cystatin C levels in the sera. When the patients where evaluated of the renal side effects of the sickle cell anemia, 40 patients (72%) had nocturia, 39 (71%) had proteinuria, 26 (47%) had previous urinary tract infections, 12 (23%) had enuresis, 9 (16%) had pollakuria, 9 (16%) had polyuria, 3 (6%) hematuria 6 (11%) a history of passing urinary system calculus. The tests that reflect tubular disturbances were within normal limits in the patients. However β_2 microglobulin/creatinin ratios were detected in higher levels in 10 patients. All patients had normal urine N-acetyle β -d-glucoaminodase, retinol binding protein, endotelin-1 and serum cystatin C levels. Glomerular filtration rates calculated by using cystatin C levels were found to be low in 3 patients. The commonly observed renal side effects are enuresis-nocturia, proteinuria and an increased tendency to urinary tract infencions. It could be suspected that, β_2 microglobulin/ creatinin ratios and GFR ratios that is calculated by the use of cystatin C could be use in order to evaluate the glomerular and tubular functions in the patients with sickle cell anemia during the early stages of their diseases before the onset of any injury to the kidneys.

Key Words: Sickle Cell Anemia, Side effect, Kidney

GİRİŞ VE AMAÇ

Orak hücre anemisi (OHA), dünyada en sık rastlanılan hemoglobinopatidir. Hastalığın bulunduğu bölgeyi de içeren Güney Anadolu'da, % 0,5 ile % 37 arasında değişen oranlarda görüldüğü tespit edilmiştir. OHA'da klinik bulguları oldukça değişkendir. Bazı hastalar tamamen bulgusuz seyredip toplum taramalarında tespit edilirken, bazı hastalar ise şiddetli kriz tablosuyla doktora başvurabilirler. OHA'lı hastalarda özellikle damar tıkaçıcı kriz, aplastik kriz ve sekestrasyon krizleri klinik tabloyu ağırlaştırır. Hastaların çoğu, bu kriz dönemleri dışında tamamen bulgusuz yaşam sürerler¹⁻².

Orak hücreli anemli hastalarda görülen damar tıkaçıcı krizler kronik organ hasarlarının, hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir³⁻⁵. Hastalarda en sık etkilenen organlardan biri de böbreklerdir. Eritrositlerin oraklaşması ve orak hücrelerin endotele yapışması sonucunda damar tıkanıklığı gelişir. Bu durum böbreklerde yapısal ve işlevsel bozukluklara sebep olur. Değişiklikler nefron boyunca glomerüllerden, papiller uç kısma kadar görülür. Bu değişiklikler sonucunda böbreklerde başlıca hipostenüri, renal asitleştirme ve potasyum (K) salınım bozuklukları, hipertansiyon, hematüri, proteinüri, nefrotik sendrom, renal papiller nekroz (RPN), renal medüller karsinom, akut ve kronik böbrek yetmezliği gibi yan etkiler görülebilir⁶.

İdrar enzimleri ve düşük moleküler ağırlıklı proteinlerden olan endotelin-1 (ET-1), sistatin C, β_2 mikroglobulin (B2M), N-asetil β d glukoaminidaz (NAG) ve retinol bağlayıcı protein (RBP) gibi belirteçler diğer laboratuvar teknikleri ile patolojik bulgular elde edilmeden önce, tübüler ve glomerüler fonksiyon bozukluklarını erken dönemlerde tespit edebilmektedirler. İdrar enzimleri ve düşük moleküler ağırlıklı proteinleri için normal değer aralığını tanımlamak güç olduğundan, bu yöntemler yaygın olarak kullanılmamaktadır⁷.

Orak hücreli anemi bölgemizde, ülkemizin diğer bölgelerine göre daha sık görülen bir hastalıktır. Böbrek tutulumu da her toplumda farklılıklar göstermektedir. Çalışmamız, OHA'lı hastaların böbrek yan etkilerini değerlendirmek, yan etki sıklığını belirlemek, farklı tanı yöntemleri kullanarak olası böbrek yan etkilerini erken dönemlerde saptayabilmek ve elde edilecek veriler sonucunda literatüre katkıda bulunmak amacıyla planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Orak Hücre Hastalığı

Hemoglobinopatiler, hemoglobinin (Hb) yeteri kadar sentezlenememesi ya da anormal sentezlenmesi sonucu ortaya çıkan konjenital hemolitik anemilerdir. Beş temel grupta incelenirlerken en sık talasemiler (globin zincir sentez bozukluğu) ve orak hücre sendromlarına rastlanmaktadır (yapısal hemoglobinopatiler)^{4,8}.

Orak hücreli anemi, hemoliz, hayatı tehdit edebilen akut yan etkiler ve çeşitli organlarda kronik hasar ile sonuçlanan kalıtsal bir kan hastalığıdır. Eritrositlerin içinde HbA yerine HbS olması hastalığa ait bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır^{3,9}.

Genetik

Hastalığın kalıtım şekli otozomal resesiftir. Orak hücre geni homozigot ve genotipi HbSS olan kişilerde hastalığın klinik bulguları görülür. Orak hücre geni heterozigot ve genotipi HbAS olan orak hücre taşıyıcıları ise normal bir hayata sahiptirler ve genellikle bulgu vermezler¹⁰. İki anormal gene sahip homozigotlar (HbSS), hemoglobin A (HbA) sentez etmez iken, bir anormal gene sahip heterozigotlarda (HbAS) eritrositler %20-40 HbS içerirler^{11,12}.

Patofizyoloji

Hemoglobin S, tek nokta mutasyonu ile β globin zincirinin 6. pozisyonunda yer alan glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucunda yani DNA'da adenin yerine timin gelmesine bağlı olarak (GAG - GTG) ortaya çıkar. Deoksijene olduğu zaman, HbS molekülleri agregasyon ve polimerizasyona uğrar. Deoksijenasyonun devamı ile agregate olan HbS molekülleri eritrositte uzun, iğne şeklinde fibrillere dönüşür ve eritrositler orak şeklini alır¹³⁻¹⁵.

Orak hücre hastalığının klinik bulguları küçük kan damarlarının tıkanması nedeniyle oluşan iskemik hasara ve kronik hemolize bağlıdır. Oraklaşan hücrelerin artan kırılabilirliğinden dolayı, damar içi hemoliz meydana gelir. Eritrositlerde oraklaşma başlangıçta geri dönüşümlüdür, oksijenlenme ile hücre şekli normale döner. Ancak, tekrarlayan oraklaşma atakları ile membran hasarı oluşur ve hücre dönüşümsüz olarak oraklaşarak tam oksijene olduğu zaman bile anormal şeklini korur. HbS fibrillerinin çökmesi, sadece dönüşümsüz olarak oraklaşan hücrelerde değil, normal hücrelerde de oksidan hasara yol açar. Membran hasarı ile eritrositler kalsiyum (Ca) ile yüklenir. Ca iyonları, K iyon

kanalını aktive eder, K ve suyun dışarı akması, hücre içi dehidratasyona ve hücrenin Hb yoğunluğunun artmasına neden olur. Ayrıca, tekrarlanan deoksijenasyon atakları ile oraklaşmış eritrositler yapışkan hale gelir¹³⁻¹⁷.

Mikrovasküler tıkanma, OHA'nin klinik olarak önemli bir bileşenidir. Geri dönüşümsüz orak hücre sayısı ve iskemik atakların sıklığı arasında ilişki yoktur. Dönüşümlü orak hücreler mikrovasküler tıkanmayı başlatabilir. Dönüşümlü orak hücreler normalden daha fazla adhezyon molekülü salar. Özellikle akımın yavaşladığı alanlarda, dönüşümlü oraklaşmış hücrelerde yapışkanlık artar. Damar tıkanıklığındaki esas olay eritrositlerin (retikülositler ve kötü deforme dens hücreler) postkapiller venül endoteline yapışmasıdır. Lökosit ve dönüşümsüz orak hücrelerden oluşan agregat ile lökosit-endotel yapışması tıkanıklığa, bölgesel hipoksiye, HbS polimer oluşumunda artmaya neden olur¹⁵⁻¹⁸. Hipoksik, enflamatuvar damar yatağında oraklaşan eritrositlerin kalış süresinin uzaması damar tıkanmasına yol açar¹⁹. Bu olay bir defa başladığı zaman oraklaşma, tıkanma, hipoksi ve daha fazla oraklaşma olayları kolaylaşır ve devam eder. Gerçek mekanizma beklenenden çok daha karışıktır. Son yıllarda mikrovasküler tıkanmada nitrik oksit (NO) rolü üzerinde durulmaktadır²⁰⁻²³.

Hücre içi hemoglobin tipleri ve yoğunlukları

Orak hücre hastalığının patogeneğinde birincil olay deoksijene HbS'nin polimerizasyonudur. Bu olayda en önemli faktör hücre içi Hb tipleri ve yoğunluklarıdır. Eritrosit içindeki HbS yoğunluğu ve oraklaşmaya yatkınlık arasında bir ilişki vardır. Kişiler arasında farklılık olmakla beraber taşıyıcıların eritrositlerinde HbS < %50'dir ve geri kalan ise HbA'dır. Böylece heterozigot kişilerdeki eritrositler ciddi hipoksi durumları dışında oraklaşma göstermez. Normal HbA'dan başka diğer hemoglobinler de HbS agregasyonu ve polimerizasyonunu etkiler. Fetal hemoglobin (HbF), HbS agregasyonu ve polimerizasyonunu inhibe eder. Bundan dolayı HbF'in erişkin düzeyine ulaştığı 5-6. aya kadar hastalık bulguları görülmez^{13-16,24}.

Damarsal Staz

Eritrositlerin düşük oksijen basıncına maruz kalma süresi oraklaşma için önemli bir faktördür. Kılcal damarlardan eritrositlerin normal geçiş süresi deoksijene HbS agregasyonu için yeterli değildir. Belirgin eritrosit şekil bozukluğu ve sertliği için 2-4 dakika gereklidir ama eritrositler venöz dolaşımda

normalde 10-15 saniye kalırlar. Böylece, eritrosit oraklaşması, kan akımının yavaşladığı mikrovasküler yatakla sınırlıdır ve bu durum normal olarak OHA'da en sık etkilenen dalak ve kemik iliğinde olur. Damar yatağının diğer kısımlarının tıkaçıcı ataklarda etkilenmesinde enflamasyon ve eritrosit yapışkanlığında artış rol oynar. Enflamasyonlu dokuda kan yavaşlar, lökosit ve eritrositin aktif endotele yapışması ile sıvı sızıntısı olur. Sonuçta enflamasyonlu damar yatağından eritrositlerin daha uzun sürede geçişine bağlı olarak, oraklaşmaya yatkınlık önemli derecede artar. Oraklaşma olunca, azalan akışkanlık daha çok staza ve oraklaşmaya yol açar. Sonunda doku hasarı ve ağrılı kriz gibi klinik tablolar ortaya çıkar¹³⁻¹⁶.

Sıcaklık

Düşük sıcaklık damar daralmasından dolayı oraklaşmaya eğilimi artırır¹⁴.

Asidoz

Hidrojen (H⁺) iyonları oksijen (O₂) disosiasyon eğrisini sağa kaydırır, yani pH'da azalma Hb'nin O₂'ye ilgisini azaltır. Oksijensiz durumdaki HbS agrege olduğundan O₂ yüzdesi değişmese bile, düşük pH eritrositlerin oraklaşmasını artırır. Alkaloz ise oraklaşmayı geciktirir fakat dokulara O₂ salımı bozuktur¹³⁻¹⁶.

Deoksijenasyon (Oksijen Kaybı)

Hemoglobin S içeren eritrositlerde oraklaşma için en önemli faktör oksijen kaybıdır. Anestezi, solunum cihazına bağlanma, akciğer veya kalp bozuklukları sırasında hipoksi gelişir ve buna bağlı olarak oraklaşma artar^{13-16,24}.

Korpusküler Hb Konsantrasyonu

Hemoglobin S polimerizasyon hızı hücrenin MCHC'si ile ilişkilidir. MCHC >30 ise HbS agrege olmaya meyilidir. Eritrosit hacminin artmasına neden olan bir ajan MCHC'yi azaltarak oraklaşmayı geciktirebilir. Hem damarsal staz hem de hipertonsiteyle sonuçlanan dehidratasyon, MCHC artımına yol açar, oraklaşmayı kolaylaştırır. Hiperosmolar mediumda çözünen oraklaşmış eritrositlerde hücre içi Hb yoğunluğu artar ki bu durum böbrek papillasındaki kısmi oraklaşmadan sorumludur. Yüksek HbS yoğunluğu, deoksijenasyon durumunda agregasyon ve polimerizasyon ihtimalini artırır^{13-16,24}.

Enfeksiyon

Damar tıkaçıcı kriz enfeksiyonla tetiklenir. Enfeksiyon oraklaşmayı artırır. Ateş, kusma, ishal dehidratasyona sebep olur. Beslenmenin azalması asidoza

neden olur. Pnömoni sonucunda da hipoksi gelişebilir. Enfeksiyonlu HbS'lilerde krizlerin varlığından bilinmeyen başka faktörler de sorumlu tutulabilir¹³⁻¹⁶.

Orak Hücre Anemisinin Dağılımı

Orak hücre mutasyonunun oluşması ve bu hastalığın malaryaya karşı sağladığı koruma, OHA'nin Dünyadaki dağılımını belirleyen iki önemli faktördür. Malaryanın oldukça yaygın olduğu Orta Afrika OHA'nin en sık görüldüğü bölgelerden biridir²⁵. Ülkemizde hemoglobinopatiler ile ilgili ilk çalışmalar, M. Aksoy tarafından 1950'li yıllarda, Çukurova bölgesinde yaşayan Eti Türklerinde yapılmıştır. OHA ile ilgili olarak 2000'li yıllara kadar birçok araştırmacı tarafından epidemiyolojik, klinik ve moleküler çalışmalar yayınlanmıştır. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin verilerine göre 1999-2003 yılları arasında toplam 377.339 sağlıklı kişi taranmış olup taşıyıcı sıklığının Adana'da % 10, Antakya'da % 10,5, Mersin'de % 13,6 ve ülkemizdeki toplam OHA olan kişi sayısının yaklaşık 1200 civarında olduğu belirtilmiştir^{26,27}.

Klinik Bulgular

Orak hücre anemisinde klinik bulgular çok değişkendir. Kimi olgu hiçbir bulgu vermez ve toplum taramaları sırasında tanınırken, kimi olgu erken bebeklik döneminde ciddi bulgularla karşımıza çıkabilir. Olgularda anormal Hb doğumdan itibaren mevcut olduğu halde, fetal ve erken postnatal dönemde yeterli miktarda HbF mevcut olduğundan, bulgular genellikle 6 aylıktan sonra ortaya çıkar. Bulgular genotipler ve haplotipler arasında farklılık gösterir. Ayrıca bazı polimorfizmler ile de klinik bulgular arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. OHA'da görülen klinik bulgular anemiden çok oraklaşan hücrelerin neden olduğu damar tıkaçıcı olaylara bağlıdır ve genellikle yaşa özgüdür²⁸.

Orak hücre anemisindeki klinik bulguları; hastalığın klinik bulgularını oluşturan krizler ve kronik organ hasarları ve enfeksiyonlar başlıkları altında incelenecektir. OHA'nin genitoüriner sistem yan etkileri ayrı bir başlık şeklinde belirtilecektir.

I. Hastalığın Klinik Bulgularını Oluşturan Krizler

1. Damar Tıkaçıcı Krizler

Damar içi oraklaşma ve buna bağlı gelişen doku iskemi-infaktı sonucu sıklıkla ağrının eşlik ettiği akut ve sık karşılaşılan bir yan etkidir. OHA'nin en önemli klinik bulgularını oluşturur. Damar içi oraklaşma küçük damarlarda

tıkanmaya yol açar, sonuçta iç organ ve yumuşak doku nekrozları gelişir. Nekroz kendisini yaygın kemik, eklem ve kas ağrıları ile gösterir³⁻⁵.

a) Ağrılı Krizler

Orak hücre anemili hastalarda en sık karşılaşılan akut damar tıkaçıcı kriz tipi ağrılı krizlerdir. Soğuğa maruz kalma, dehidratasyon, enfeksiyon, stres, menstruasyon veya alkol alımı gibi faktörlerin ağrılı krizi tetiklediği bilinmektedir. Hastaların % 80'inde enfeksiyonlar ağrılı kriz gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır. Ağrının şiddeti önemsenmeyecek kadar hafif veya katlanılamayacak kadar şiddetli olabilir³⁻⁵. En sık tutulan yerler humerus, tibia ve femurdur²⁹. Küçük çocuklarda ilk tutulan yer genellikle el ve ayaklardaki küçük kemikler olup bu klinik durum el-ayak sendromu (daktilitis) olarak adlandırılır. Çocukların % 25-50'sinin 2 yaşına kadar en az bir daktilit epizodu geçirdiği bildirilmektedir. Tipik olarak el ve ayak parmaklarında ani başlangıçlı, ağrılı, eritemsiz şişlik görülür. Ateş ve lökositoz sık olarak bu duruma eşlik eder²⁹. Üç yaşına kadar birkaç kez tekrarlayabilir³⁰.

Abdominal Ağrılı Krizler; mezenterik arterlerdeki oraklaşma ve vertebral sinir köklerine bası akut ağrının nedeni olarak gösterilmektedir³⁰⁻³¹.

b) Akut Göğüs Sendromu

Akciğer damarlarında oraklaşmaya bağlı gelişen tıkanıklıklar, pulmoner yağ embolisi, araya giren klamidya, mikoplazma gibi atipik mikroorganizmalar ve kapsüllü bakteriler, hipoventilasyon, antioksidan çevrede bozulma ve aşırı hidrasyon akut göğüs sendromu (AGS) gelişmesine neden olmaktadır. AGS orak hücre hastalarının yaklaşık % 30'unda gelişir ve erişkinlerde hastalığa bağlı ölümlerin % 15'inden sorumludur. En sık 2-4 yaş arasında görülür. Göğüs ağrısı, ateş, lökositoz, akciğer grafisinde yeni ortaya çıkan infiltrasyonlar, öksürük, dispne ve takipne başlıca bulguları arasındadır. Ağır olgularda, klinik bulgular hızla ilerleyerek ciddi hipoksi ve solunum yetmezliğine neden olur. Akciğer grafisinde ikinci günden sonra infiltrasyonlar görülmeye başlar. AGS tanısı alan hastalar mutlaka hastaneye yatırılarak izlenmelidir. Tekrarlayan AGS olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişme riski vardır^{4,5,10}.

c) Santral Sinir Sistemi Olayları

İnme, ana serebral veya intraserebral damarların tıkanıklığı veya subaraknoid kanamaya bağlı olarak gelişen, OHA'lı çocuk ve genç erişkinlerin

% 6-17'sinde bildirilen ciddi bir yan etkidir. HbF düzeyi % 8'den düşük olgularda riskin arttığı bildirilmektedir. Daha önce geçici iskemik atak geçirenlerde, Hb düşük olanlarda, sık veya yakın zamanda AGS geçirenlerde ve sistolik kan basıncı yüksek olan kişilerde risk fazladır. Ani başlayan hemiparezi, afazi, havale, duyu kaybı ve bilinç değişikliği gibi klinik bulgulara yol açar^{3,5,32}.

d) Priapizm

Orak hücre anemili hastalarda görülen ve damar tıkaçıcı krize bağlı olarak gelişen penisin ağrılı ereksiyonudur. Görülme sıklığı % 6-42 arasında değişirken, 5-13 ve 21-29 yaşlarda pik yapmaktadır. Priapizm olan hastaların % 46'sında seksüel fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Korpus kavernozum oraklaşan hücrelerle tıkanmış, korpus spongiozum ve glans penis korunmuştur^{4,5}.

2. Akut Splenik Sekestrasyon Krizi

Splenik sekestrasyon henüz otosplenektomi gelişmemiş OHA hastalarında, dalağın ani ve hızlı olarak ileri derecede büyümesi sonucu, eritrositlerin büyük bir kısmının dalakta tutulmasıdır. Saatler içinde hipovolemik şok ve ölüm meydana gelebilir. Akut splenik sekestrasyon krizi OHA hastalarının önde gelen ölüm nedenlerinden birisidir^{4,8,32-33}.

3. Aplastik Kriz

Aplastik krizler eritrosit yapımının geçici olarak durmasıdır. Karakteristik özellikleri; kemik iliğinde kırmızı hücre öncülerinde ve retikülosit sayısında azalma ile birlikte Hb düzeyinde ani düşüştür. Eritrosit üretiminin olmadığı bu evrede, hemoliz devam eder ve anemi şiddetlenir. Parvovirüs B 19, çocuklarda görülen aplastik krizlerin yaklaşık 2/3'ünden sorumlu tutulmaktadır^{8,13}.

II. Kronik Organ Hasarları

1. Endokrin Yan Etkileri

Büyüme Geriliği: Büyüme geriliği boydan çok vücut ağırlığını etkiler ve görülme sıklığı açısından kız ve erkek cinsiyet arasında belirgin fark yoktur. Erişkin dönemde genellikle normal boya ulaşılırken, kilo normal seviyenin altında seyreder⁸.

Cinsel Gelişim: Artmış metabolik gereksinimini karşılayamayan enerji alımı fiziksel ve cinsel gelişimde gecikmeye sebep olmaktadır. Tanner evrelemesinde de geçikme olur³⁴.

2. Kemikler Üzerine Etkileri

Orak hücre anemili hastalarda kemik iliğindeki genişleme ve tekrarlayan kemik infarktları iskelet değişikliklerine neden olur. Vertebralarda düzleşme ve aseptik nekrozlar görülebilir. Bulgular femur ve humerusta daha sıktır. Hareket zorluğu ile birlikte kalçada ağrının olması femur başı nekrozunun bir belirtisi olabilir²⁹.

3. Hepatobilier Sistem Etkileri

Orak hücre anemili hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğunun birçok nedeni vardır. Akut hepatik iskemi, kolestaz, hepatik sekestrasyon krizi, transfüzyon ilişkili demir birikimi, akut- kronik kolelitiazis ve sık transfüzyonlara bağlı hepatit C enfeksiyonu bu nedenler arasında yer almaktadır^{8,35}.

4. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Çocukluk çağından itibaren kronik anemiye bağlı olarak kalp atım hacminde artış, kalp odacıklarında veya boyutlarında büyüme başlar. Kardiyak kapasitenin giderek azalmasına rağmen kalp yetmezliği belirtileri genelde görülmez. Ancak; hipertansiyon, kan hacminde aşırı yüklenme veya aneminin artması gibi durumlarda kalp yetmezliği gelişebilmektedir^{8,36,37}.

5. Solunum Sistemi Etkileri

Orak hücre anemili hastalarda akciğer tutulumu mortalite ve morbiditenin en sık nedenini oluşturmaktadır. Pulmoner belirtiler akut ve kronik olabilir. En önemli iki klinik tutulum şekli AGS ve orak hücre kronik akciğer hastalığıdır (OHKAH). AGS, OHA'lı hastalarda ateş ile birlikte göğüs grafisinde yeni bir infiltrasyonun ortaya çıkması ve eşlik eden öksürük, dispne, göğüs ağrısı gibi belirtiler veya takipne, raller, ronküsler ve hipoksemi gibi bulguların varlığı ile tanımlanır. OHKAH ise klinik olarak ilerleyici restriktif akciğer hastalığı, buna eklenen pulmoner hipertansiyon ve sonuçta kor pulmonale gelişimiyle karakterize bir tablo olup erişkin yaş grubunda önemli bir mortalite nedenidir. Gelişiminde tekrarlayan AGS atakları, ağrılı krizler ve aseptik kemik nekrozu sorumlu tutulmaktadır^{38,39}.

6. Göz Etkilenimi

Retinada nekroz, retinal ayrılma, vitröz kanama, proliferatif retinopati OHA'lı hastalarda görülen göz yan etkileridir³².

7. Bacak Ülserleri

Adölesan evrede ve erken yetişkin hayatta kronik bacak ülserlerine sıklıkla rastlanır. Oraklaşmaya bağlı damarlarda tıkanıklık, venöz ve kapiller basınçta artma, ikincil bakteriyel enfeksiyonlar ve kanın O₂ taşıma kapasitesindeki azalma bacak ülserlerinin gelişmesine neden olmaktadır⁴⁰.

8. Kulaklar Üzerine Etkileri

Kohlear damarlanmadaki oraklaşma saçsı hücrelerde hasara yol açarak sensorinöral işitme kaybına neden olabilir³⁰.

III. Enfeksiyonlar

Orak hücreli anemide, erken çocukluk döneminde enfeksiyonlar hastaların hastaneye ilk başvuru şikayeti ve en sık yatış nedenidir. Hastalarda enfeksiyonlara yatkınlığın artmasında en önemli olay dalak fonksiyonunun büyük oranda kaybıdır. OHA'lı çocuklarda, dalakta hayatın ilk yıllarında sık tekrarlayan damar tıkaçıcı krizler ve takip eden infarktlara bağlı olarak önce splenomegali ardından otosplenektomi olarak tanımlanan atrofi gelişmektedir⁴¹. Dalağın atrofik hale gelmesi sonucunda kandaki antijenlere karşı beklenen cevap gelişmemekte, bu durum OHA'lı hastaları K. pneumoniae, H. influenzae ve S. pneumoniae gibi kapsüllü mikroorganizmalara karşı savunmasız hale getirmektedir^{42,43}. Özellikle bebek ve çocuk OHA'lı hastalarda kapsüllü mikroorganizmalar, yaygın damariçi koagülopati ile karakterize hızlı ilerleyen, ölümcül bakteriyel enfeksiyonlara neden olabilmektedir⁴⁴. OHA'lı olguların %30'unda, ilk 5 yaşta pnömokoklara bağlı sepsis gelişebilir. Daha büyük çocuklarda tekrarlayan infarktlara bağlı osteomyelit, tekrarlayan pnömoni, ve üriner sistem enfeksiyonları sıklıkla görülmektedir⁴⁵. OHA'lı çocuklarda görülen menenjitlerin %70'inin nedeni S. pneumoniae'dır. Penisilin profilaksisi ve pnömokok aşısı yapılması yayılcı pnömokok enfeksiyonlarının görülme sıklığında düşmeye neden olmuştur⁴⁶.

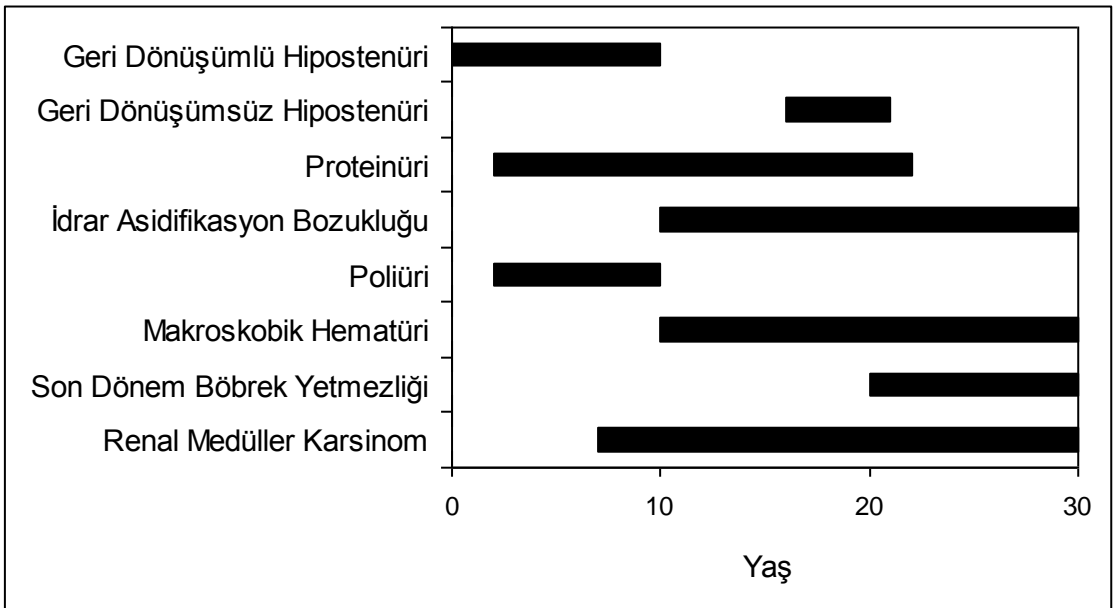
Orak Hücre Anemisinin Genitoüriner Sistem Üzerine Etkileri

Orak hücreli anemi hastalarında böbreklerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklar saptanmaktadır. HbS polimerizasyonu sonucunda eritrositlerin oraklaşması, bunun sonucunda damar tıkanıklığı ve hipoksi gelişmesi böbrek medüllasında fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Oraklaşmanın engellenmesi OHA'nin böbrek tutulumunu engellemek için en önemli mekanizmadır. OHA'da kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) kadar

ilerleyen bulgular görülebilmektedir⁶. Tablo 1’de OHA’da görülen böbrek yan etkileri gösterilmiştir⁶. Hastalarda görülen böbrek yan etkilerinin yaşlara göre dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir⁴⁷.

Tablo 1. Orak hücreli anemide böbrekle ilgili anormallikler

Distal nefron fonksiyonunda anormallikler
Hipostenüri
İdrar asidifikasyonunda bozukluk
Bozulmuş potasyum atılımı
Supranormal proksimal tübül fonksiyonu
Artmış β_2 mikroglobulin atılımı
Artmış fosfat reabsorbsiyonu
Artmış ürik asit sekresyonu
Artmış kreatinin sekresyonu
Hemodinamik değişiklikler
Artmış renal plazma akımı
Artmış glomerüler filtrasyon hızı
Azalmış filtrasyon fraksiyonu
Hematüri
Renal medüller karsinom
Papiller nekroz
Akut böbrek yetmezliği
İdrar yolu enfeksiyonu
Glomerüler anormallikler
Proteinüri
Nefrotik sendrom
Kronik böbrek yetmezliği



Şekil 1. Orak hücreli anemide böbrek işlev bozukluklarının başlama yaşları

I. Tübüler Fonksiyon Bozuklukları

1. Hipostenüri

Orak hücre anemili hastalarda en sık görülen böbrek yan etkisi hipostenüri olup idrarın maksimum konsantrasyonunu sağlayamaması olarak tanımlanır. Normalde 10 yaşında sağlıklı bir çocukta idrar osmolaritesi 900-1200 mosmol/kg iken, OHA'da bu değer 400-450 mosmol/kg'dır. Bu durum homozigot OHA'lı hastalarda erken çocukluk döneminde idrar yapma sıklığında artış ve enürezisle, daha sonraki dönemlerde sıklıkla noktüriyle kendini gösterir⁴⁸. İdrarın maksimum konsantrasyon kabiliyetinin sağlanamaması nedeniyle, sıcak havalarda dehidratasyon daha çabuk ortaya çıkar. Vazopressin üretimi normal olduğundan OHA'da konsantrasyon defekti vazopressine cevap vermez⁴⁹.

Orak hücre anemi taşıyıcılarında hipostenürinin derecesi farklıdır. HbAS kişilerin HbAA bireylere göre daha az konsantrasyon yeteneği vardır. İdrarı konsantre edebilme yeteneğindeki bozukluk hastalığın erken dönemlerinde kan transfüzyonları ile geçici olarak düzelebilir. Ancak medüller fibrozis ve toplayıcı kanallarda kalıcı harabiyet, konsantrasyon defektini geri dönüşümsüz hale getirmektedir^{50,51}. Hipostenürik hastaların sıvı kaybını dengelemek için ağızdan ya da damardan daha fazla sıvı alması önerilmektedir⁶. İdrar dilüsyonu kortikal nefronda henle kulpunun çıkan kolunda solüt geriemiimine bağlıdır. OHA'da bu bölgelerde tutulum olmadığından hastalar idrarı normal olarak dilüe edebilmektedir⁶.

2. Tübüler Asidifikasyon

Orak hücre anemili hastalarda idrar asidifikasyon bozukluğu vardır. Goossens ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sağlıklı bireylerin idrarlarını pH 5.0'a kadar asitleştirebildikleri halde, OHA'lı hastaların idrar pH'larını ancak 5.3'e kadar asitleştirdikleri bildirilmiştir⁴⁷. Titre edilebilen asitler idrarda daha düşük seviyededir. Fakat amonyum atılımı OHA'da normaldir. Hastalarda görülen elektrolit anormallikleri tip IV renal tübüler asidoza (RTA) benzer ve medüller fibrozis sonucu aldesterondan bağımsız son organ yetmezliği gelişebilir⁴⁹.

Orak hücreli anemide K sekresyonunda hasar vardır ve böbrek fonksiyonları bozulmadıkça hiperkalemi gelişmez. Böbrek fonksiyonları normal

olan OHA hastalarında anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, β blokerler ve K tutucu diüretikler kullanıldığında hiperkalemi gelişebilir⁶.

3. Tübüler Sekresyon ve Atılım

Orak hücre anemili hastalarda proksimal tübüler fonksiyonlar normalden fazladır. Hastalarda proksimal tübülden sodyum (Na) geri emiliminin artması sonucunda distal bölgeye daha az Na geçişi olur, bunun sonucunda diüretiklere cevap zayıflar⁵². Bu değişikliklerin Na ve suyun tutulması için medüller hasara karşı dengeleme mekanizması olduğu görüşü öne sürülmektedir⁵³. OHA'lı hastalarda fosfor (P) reabsorpsiyonu ve ürik asit (ÜA) sekresyonu da artmıştır. Bu nedenle hastalarda hemoliz sonucunda hiperfosfatemi ve hiperürisemi gelişebilir⁴⁹.

Orak hücreli anemide renin-aldosteron aksı normal çalışmasına rağmen medüller fibrozis nedeniyle plasma renin ve aldosteron düzeyinde artış olabilir. Hastalarda kreatinin tübüler sekresyonu artmıştır. Bu nedenle kreatinin klirensi (CrCl) glomerüler filtrasyon hızı (GFH) olarak tahmin edilen değerden daha yüksek bulunur⁴⁹. CrCl ile inülin klirensi (InCl) arasında %30 oranında fark saptanabilir. Serum kreatinin seviyesi OHA'da düşüktür. OHA'da CrCl'nin azalması, renal tübüllerin fonksiyonel yedeğinin azaldığını düşündürür⁵⁴. OHA'lı hastalarda GFH'nı değerlendirmek amacıyla CrCl yerine InCl kullanılabilir. Her iki klirens karşılaştırıldığında OHA'lı hastalarda CrCl 154 ml/dk ve InCl 119 ml/dk bulunurken, hastalığı olmayan kişilerde CrCl 114 ml/dk, InCl 97ml/dk saptanmıştır⁶.

Orak hücre anemili hastalarda ÜA sekresyonu artmıştır ve hemoliz sonucu açığa çıkan ÜA düzeyine karşın tübüler bir uyum olarak gösterebilir⁵⁵.

İdrarda artmış RBP veya B2M proksimal tübül fonksiyon bozukluğu gösteren diğer bulgulardır⁶.

Orak hücre anemisindeki tübüler fonksiyon bozukluğu distal RTA'ya benzer bulgular gösterir. OHA'da böbrek fonksiyonları normale tübüler hastalıkların tedavisi genellikle gereksizdir. İdrarı konsantre edebilme yeteneğinin azalması sonucunda dehidratasyon riskinin bilinmesi ve bu nedenle dehidratasyona yol açacak durumların hemen tedavi edilmesi gerekmektedir⁴⁹.

II. Hematüri ve Renal Papiller Nekroz

Orak hücre anemisinde sık görülen böbrek yan etkilerinden biri de hematüridir. Renal medulladaki hipoksi, hiperozmolarite, asidite ve

hemokonsantrasyon eritrositlerin oraklaşmasına neden olmaktadır. Hematürinin patogenezi, oraklaşmış eritrositlerin medullada damar tıkanıklığına yol açması ve sonrasında kan hücrelerinin damar dışına çıkması ile açıklanmaktadır⁵⁶.

Ağrısız makroskobik hematüri OHA'da görülen en dramatik klinik tablodur⁵⁷. Kanama %80-90 vakada tek taraflıdır ve daha çok sol böbrekten kaynaklanır. Bunun sebebi sol böbreğin venöz basıncının daha fazla olmasıdır. Böbrek damarlarındaki tıkanıklık vasa rektada hasar ve küçük infarktüsler oluşmasına ve bunun sonucunda da RPN gelişmesine yol açmaktadır. RPN'ü olan hastaların en önemli bulgusu hematüridir. RPN; homozigot hastaların %40'ından fazlasında görülür^{58,59}. OHA'sine bağlı RPN'da, analjezik kullanımına bağlı papiller nekrozun aksine vaza rektalar boştur ve peritübüller kapillerler birincil olarak tutulmuştur⁶⁰.

Hematürisi olan OHA'lı hastalar ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmeli ve kanamanın sebebi olarak taş, tümör veya RPN ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Böbrek USG'de, medüller piramislere ekojenite artışı OHA'da sıklıkla karşılaşılan bir bulgudur⁶¹.

Orak hücre anemisinde RPN tanısı klasik olarak intravenöz ürografi ile konulur⁶². Hastalarda görülen hematüri, genellikle iyi huylu olduğu için herhangi bir tedavi verilmemektedir⁶³. Ancak koruyucu yaklaşımlarla oraklaşmanın engellenmesi önerilmektedir. Hematürisi olan OHA'lı hastalarda hidrasyon ve diüretiklerle yüksek idrar akımı sağlanmalıdır. Böylece mesanede pıhtı gelişmesi ve diürezin sağlanması ile medüller ozmolarite ve vaza rektada oraklaşma engellenebilir^{6,58}.

III. Renal Medüller Karsinom

Renal medüller karsinom genellikle erişkin dönemde ve siyah ırkta görülür. Yan ağrısı, hematüri, karında kitle ve/veya kilo kaybı hastalarda bulunan şikayetler arasında yer alır. Renal medüller karsinomda da masif hematüri sıklıkla görülmektedir⁶.

IV. Akut Böbrek Yetmezliği

Orak hücre anemili hastalarda akut böbrek yetmezliği (ABY) sık rastlanan yan etkilerden biridir ve özellikle hastaneye yatırılan hastalarda rastlanmaktadır. Sklar ve arkadaşları, hastaneye yatırılmış OHA'lı 116 hastadan 12'sinin (%10,3) ABY tanısı aldığını ve serum kreatinin seviyelerinin en az iki katına çıktığını bildirmişlerdir. ABY, en sık enfeksiyonlar ve

rabdomiyolize bağılı olarak görülmektedir⁶⁴. Sıvı kaybı ABY için en önemli tetikleyici nedendir. Anti inflamatuvar ilaçların kullanımı da ABY'ni arttırıcı bir etken olarak kabul edilmektedir⁶⁵.

V. Glomerülopati ve Kronik Böbrek Yetmezliği

Orak hücre anemisinin bir diğer böbrek tutulumu belirtisi proteinüridir ve OHA'sine bağılı böbrek hastalığında en sık rastlanan bulgular arasında yer almaktadır. Dipstik yöntemiyle OHA'lı hastaların % 17-33'ünde proteinüri tespit edilmektedir⁶⁶. Sıklığı yaşa bağılı olup çocuklarda daha az, ileri yaşlarda ise daha sık rastlanmaktadır⁶⁷. Homozigot OHA'da, heterozigot orak hücre taşıyıcılarına göre daha yüksek oranda proteinüri görülmektedir⁶⁸.

Proteinüri hastalığın ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur. Mikroalbuminüri ve idrarda immünglobulin G'nin (IgG) bulunması glomerüler hasarın erken habercisi olarak kabul edilmektedir^{6,69}. Orak hücre anemisinde hematürinin eşlik ettiği anlamlı proteinüri birlikteliği iyi bilinmektedir. Orak hücre glomerülopatisi nefrotik sınırdaki proteinüri olarak tanımlanır. OHA glomerülopatisi diğer nefrotik sendrom sebeplerine göre daha hızlı bir seyir göstermektedir. Bakir ve arkadaşlarının çalışmalarında proteinürili hastaların üçte ikisinin 2 yıl içinde kronik KBY'e ilerlediği bildirilmiştir⁷⁰.

Orak hücreli anemide glomerülopati, proteinüri, nefrotik sendrom ve nadiren SDBY'e ilerleyebilir. Homozigot OHA'lı hastalarda nefrotik sendromların %40'ında SDBY gelişebilir. Bu nedenle persistan proteinürisi olan hastalarda 24 saatlik idrarda protein atılımı ölçülmeli, nefroloji konsültasyonu ile proteinüri oluşturan diğer durumlar değerlendirilmeli ve gerekirse böbrek biyopsisi yapılmalıdır. OHA'lı hastalarda tek başına hipertansiyon görülmezken, OHA ile birlikte nefrotik sendrom varsa hipertansiyon saptanabilmektedir⁶.

Oraklaşmış hücreler glomerül kapillerlerini tıkayarak doğrudan endotel hasarı, endotel hiperplazisi ve glomerüler fibrozise neden olurlar^{53,56}. Aynı zamanda fokal segmental glomerulosklerozda efferent glomerüllerin kapiller obstrüksiyonuna bağılı olarak glomerül içi basınç artışı (glomerül hiperplazisi) ve ilerleyici glomeruloskleroz mümkündür⁷⁰. OHA'da fokal segmental glomeruloskleroz gelişiminin hiperfiltrasyona bağılı olduğuna inanılır^{53,56}.

Orak hücreli anemi nefropatisinde erken dönemde, glomerüllerde genişleme, perihiler fokal segmental glomeruloskleroz ve hemosiderozis görülürken, ilerlemiş vakalarda membranoproliferatif glomerülo nefrit gelişir.

OHA'da yaşla glomerüllerin büyüklüğü artar. Glomerüler genişleme ve konjesyon 2 yaş üstünde saptanmaktadır⁶.

Glomerüler lezyonun patogenezinin sorumlu tutulan mekanizmalar; oraklaşmış hücrelerin mezangial fagositozu, iskemik tübüllerde açığa çıkan otoantijenlere bağlı olarak immünkompleks glomerülo nefriti olması, glomerüler hipertrofi, oraklaşmış hücrelerin neden olduğu tıkanıklık sonucunda gelişen endotelial hasarın hiperfiltrasyona yol açması ve tübüler hücrelerde demir-protein kompleksi birikmesi şeklinde sıralanabilir⁶.

Orak hücreli anemiye bağlı KBY % 4-18 oranda görülmektedir. KBY gelişmesi için belirleyici faktörler; aneminin ilerlemesi, hipertansiyon, proteinüri, nefrotik sendrom ve mikroskopik hematüri olarak kabul edilmektedir⁶.

Orak hücre nefropatisinin patolojik bulguları; morfolojik olarak fokal segmental glomerüloskleroz görünümü varken tutulum olmayan glomerüllerin çapının normale göre daha büyük olduğu görülmektedir⁷². Fokal segmental glomerüloskleroza ek olarak fokal kortikal infarktlar orak hücre nefropatisinin en sık görülen geç bulgusu olarak bilinmektedir⁵⁶.

VI. Demir Yüklenmesi

Orak hücre anemisine bağlı kronik nefropatide, tübüler hücrelerde demirin hemosiderin olarak birikmesi önemli rol oynamaktadır⁵⁶.

Lande ve arkadaşları OHA'da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile renal kortikal aks sinyalinin azaldığını göstermişler ve MRG'de böbrek korteksinde sinyal azalmasının renal kortekste anormal demir birikimine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir⁷³.

Orak Hücreli Anemide Tanı

Hastanın öyküsünden etnik köken, geldiği yöre, aile öyküsü, yakınmalarının başlangıç zamanı ve tetikleyen etkenler sorgulanmalıdır. Fizik muayenede solukluk, sarılık, splenomegali, enfeksiyon bulguları, organ ve iskelet sistemindeki şekil bozuklukları değerlendirilmelidir.

I. Laboratuvar Bulguları

Tam kan sayımında Hb genellikle 5-11 g/dl'dir ve normokrom normositer anemi vardır. Retikülosit sayısı yüksek olmasına rağmen MCHC normaldir. Enfeksiyon olmadan lökositöz ve sola kayma vardır. Trombositöz veya trombositopeni gelişebilir. Periferik yaymada orak şeklini almış eritrositlerin görülmesi tanıda değerlidir. OHA'nın periferik kan yayması bulguları çeşitlidir;

orak hücreler, polikromazi, hedef hücreleri, Howell-Jolly cisimcikleri ve mikrositoz görülebilir. Eritrositler talasemi ve anemi eşlik etmedikçe normokromdur⁷⁶. Kemik iliği hiperplazisi vardır. Ig'ler de artmıştır, özellikle Ig A bazen de Ig G artar. Bazen eritrositlerde fosfatidilserinin birikiminden dolayı alterne kompleman sistemi aktive olur. Bu olaydan kısmen enfeksiyon sorumludur. Kronik transfüzyon yapılan hastalarda demir yüklenmesi gelişir ve buna bağlı olarak ferritin düzeyinde yükseklik saptanır^{13-17,24}.

Yenidoğan döneminde hastalığın belirlenmesi mortalite ve morbiditeyi engelleyeceğinden yenidoğanların taranması önerilir. Yenidoğan taramasında asit ve alkali elektroforez, Hb elektroforezi ve izoelektrik fokuslama (IEF) kullanılabilir. Filtre kağıdından elde edilen DNA'nın polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) amplifikasyonu ile de OHA belirlenebilir⁷⁷.

Bebeklik döneminde HbS oranı artıp HbF düştükçe OHA'nin klinik bulguları ortaya çıkmaya başlar. Periferik yaymada yaklaşık 3. ayın sonunda orak şeklini almış hücreler belirir ve 4. ayda hemolitik anemi ortaya çıkar. Bu dönemde yapılan Hb elektroforezi, oraklaşma testi ve periferik yayma tanı koymaya yardımcı olabilir¹⁰. Oraklaşma testi ile HbS'in olduğu gösterilebilir ancak, HbSS, HbAS, HbSβ talasemi ve HbSC arasında ayırım yapılamaz. Bu nedenle Hb elektroforezi kesin tanı için gereklidir. Hb elektroforezinde HbS saptanır. HbF yükselmiş, A₂ normal ve HbA yoktur. HbF yaş ile birlikte düşer ancak düşüş yavaştır^{76,78}. Tablo 2'de orak hücreli hemoglobinopatilerde tanısal test sonuçları görülmektedir^{13-17,24}.

II. OHA Sendromlarında Moleküler Tanı Yöntemleri

HbS ve diğer orak hücre çeşitlerinin tanısı PZR yöntemleriyle kolaylıkla tanınabilir. En sık kullanılan yöntem restriksiyon analizi olsa da alel spesifik oligonükleotid (ASO), amplifikasyon refraktör mutasyon sistem (ARMS) ve direkt sekans analizi ile de belirlenebilir⁷⁹.

III. Doğum Öncesi Tanı

Günümüzde OHA için mevcut tedavi yöntemlerinin yetersiz kalması nedeni ile doğum öncesi tanı oldukça önemlidir.

Koryonik villus örnekleme: Fetal dönemde birinci trimesterde, 9-12 gibi çok erken haftalarda USG eşliğinde yapılan koryon villus örneklemesinden elde edilen fetal DNA kullanılarak, orak hücre mutasyonunun moleküler analizi ile

prenatal tanı konulabilir⁸⁰. Koryonik villusların sitogenetik analizleri % 99.7 kesinlik ile tanıyı doğrular⁷⁹.

Amniosentez: Gebeliğin 16-20. haftalarında yapılan amniyosentezden elde edilen fetal DNA kullanılarak orak hücre mutasyonunun moleküler analizi ile prenatal tanı konulabilir⁸¹.

Kordosentez: Gebeliğin 18-20. haftalarında USG eşliğinde direkt kordosentez yöntemi ile fetal kan alınarak invitro ortamda Hb sentezlenir. Alınan fetal kan örneği kolon kromatografisi ile Hb α , β ve γ globulin zincirlerine ayrılır ve fetusun normal, taşıyıcı veya hasta olup olmadığına karar verilir⁸².

Tablo 2. Orak hücreli hemoglobinopatilerde tanısal test sonuçları

Orak Hücre Tipleri	Hb elektroforez (<2ay)	Tam kan sayımı, retikülosit sayımı	Hematolojik çalışmalar (9 ay)				Hastaların genel fenotipleri	
			MCV	Hb A ₂ (%)	Hb F (%)	DNA dot blot	Bir ebeveyn	Diğer ebeveyn
Homozigot OHA veya HbSS hastası	FS	Genellikle 6-12 ayda hemoliz ve anemi	Normal veya artmış	<3.6	<25	β^S	AS	AS
Orak β^0 talasemi	FS	Genellikle 6-12 ayda hemoliz ve anemi	Azalmış	>3.6	<25	$\beta^A \beta^S$	AS	Rutin elektroforezde A Kantitatif elektroforezde A ₂ >3.6 Kantitatif elektroforezde F artımı Hemogramda MCV'de azalma
Orak β^+ talasemi	FSA	2 yaşta hafif anemi veya anemi yok	Normal veya Azalmış	>3,6	<25	$\beta^A \beta^S$	AS	Rutin elektroforezde A Kantitatif elektroforezde A ₂ >3.6 MCV'de azalma
HbSC hastası	FSC	2 yaşta hafif anemi veya anemi yok	Normal veya Azalmış	Uygunlanamaz	<15	$\beta^A \beta^C$	AS	AC

Orak Hücre Anemisinde Önleyici Tedbirler

Hastalığın önlenmesinde genetik danışmanlık önemlidir. Anne ve babanın OHA olması durumunda çocuklarda HbSS olma olasılığı %25'dir. Hastalığın doğum öncesi tanısı 9-12. gebelik haftalarında koryon villuslarından alınan DNA örneklerinde genetik değişikliğin gösterilmesi ile mümkündür. Fetusun HbSS olduğu gösterilirse ailenin isteği ile gebelik sonlandırılabilir³.

Orak Hücre Anemisinde Tedavi

Orak hücre anemisinde temel tedavi yöntemi, HbF yapımını artırmak, HbS miktarını azaltıp oksijene ilgisini artırmak ve sonuç olarak orak hücrelerin küçük damarlara tutulmasını azaltmaktır³.

I. Hematolojik Bulguların Tedavisi

1. Damar Tıkayıcı Krizlerin Tedavisi

Ağrılı Krizlerin Tedavisi

Ağrılı krizler OHA'da en sık karşılaşılan, hastaların en sık acil servise başvurmaları, hastaneye yatmalarını gerektiren ve acil tedavi edilmesi gereken bir durumdur. OHA'da ağrılı krizlerin büyük bir bölümü hidrasyon ve oral analjeziklerle evde tedavi edilebilir. Ağrılar başladığında sıvı alımı en az günlük ihtiyacın 1,5 katı olacak şekilde artırılmalı, yatak istirahati yapılmalı ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan biri düzenli olarak kullanılmaya başlanmalıdır. Ayrıca sıcak uygulama, fizik tedavi, akupunktur, derin nefes alma gevşeme egzersizleri, hipnoterapi ve psikoterapi gibi fiziksel, davranışsal ve psikososyal yaklaşımlardan da ağrı tedavisinde yararlanılabilir. Ağrı oral analjeziklerle evde kontrol altına alınamıyorsa, ya da hastanın yeteri kadar ağızdan sıvı alamadığı durumlarda hastaneye yatış önerilmelidir⁸³.

Analjezik Tedavisi: Hafif ağrılı krizlerin tedavisinde asetil salisilik asit, parasetamol, ibuprofen, naproksen, indometazin, ketorolak, kodein, oksikodon gibi non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve zayıf opioid analjezikler kullanılır. Şiddetli veya orta derecedeki ağrılı krizlerin tedavisinde ağrı en kısa zamanda kontrol altına alınmalıdır. Nonopioid veya zayıf opioidlerin etkin olmadığı vakalarda kuvvetli opioid tedavisi gerekebilir. En iyi bilinen ve yaygın olarak kullanılan opioid morfindir. Ağrılı kriz tedavisinde analjezikler hastanın ihtiyacı oldukça değil, düzenli olarak verilmelidir. Morfin ve morfin türevlerinin sedasyon, solunum depresyonu, bulantı, kusma, konstipasyon, idrar retansiyonu, döküntü

ve şiddetli alerjik reaksiyon yapabileceği akılda tutulmalıdır. Meperidin ve tramadol ağrılı krizlerin tedavisinde kullanılan diğer opioidlerdir⁸³.

Oksijen Tedavisi: Ağrılı krizlerin tedavisinde, sadece hipoksemi mevcutsa veya hastanın O₂ saturasyonu normal değer altına düşmüşse O₂ tedavisi verilir⁸⁴.

Kan Transfüzyonu: OHA'lı hastaların çoğunda Hb düzeyi 6-10 gr/dl arasındadır. Damar tıkaçıcı krizler sırasında Hb düzeyi genellikle 1 gr/dl düşer. Hastanın Hb düzeyi 7 gr/dl'nin altında veya her zamanki düzeyine göre 2 gr/dl'den fazla düşmüşse eritrosit transfüzyonu yapılır. Yüksek Hb düzeyi kanın viskozitesini artıracığından Hb 10 gr/dl'nin üzerine çıkartılmamalıdır⁸⁴.

Akut Göğüs Sendromunun Tedavisi

Ağrılı kriz ile başvuran hastaların AGS geçirme riskinin yüksek olduğu bilinmelidir. Bu hastalarda ağrının kontrolü, pulmoner belirtilerin yakın takibi, hidrasyon ve hipoventilasyonun önlenmesi temeldir. Gereken hastalarda arteriyel O₂ basıncı 70 mm Hg üzerinde tutulacak şekilde O₂ verilmeli ve atipik mikroorganizmaları da kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Havayolu tıkanıklık bulguları mevcutsa, inhale β mimetik tedavisi verilebilir. Ağır hastalık, akciğer grafisinde birden fazla lobun tutulumu, sürekli veya ilerleyici hipoksemi, nörolojik bozukluk varlığı, çoklu organ yetmezliği ve kalp hastalığı olanlarda HbS oranını azaltmak ve kanın O₂ taşıma kapasitesini artırmak amacıyla kısmi veya tam kan değişimi yapılabilir⁸⁵.

İnme Tedavisi

Orak hücreli anemili hastalarda inme riski % 0,6'dır. 50 yaş civarında bu risk % 10'a ulaşır⁸⁶. OHA'da inmenin önceden tahmin edilmesinde ve inme yönünden yüksek risk altındaki hastaların belirlenmesinde transkranyal doppler ultrasonografi (TKDU) yardımcı tanı aracıdır⁸⁷. İnmelerin % 20'den azı hemorajik inme tipindedir⁸⁸. TKDU herhangi bir bulgusu olmayan OHA'lı çocuklarda karotik arterde veya orta serebral arterlerdeki daralmayı erken dönemde göstermeye yarayan bir tekniktir. Çocuklarda akım hızının 200 cm/sn veya daha yüksek oluşu inme riskinin yüksek olduğunu belirtir. Serebral arterdeki akım hızı 200 cm/sn üzerinde olan, ancak hiçbir klinik bulgusu olmayan OHA'lı hastalara yapılacak sürekli transfüzyon tedavisi ile inme riskinin azalacağı bildirilmektedir. Transfüzyon tedavileri ile TKDU bulgularının normale döndüğü gösterilmiştir⁸⁹. OHA'si olan 2-16 yaşındaki bütün çocukların TKDU ile

taranması önerilmektedir. İlk TKDU'nu normal olanlarda yılda bir, riskli hastalara ise her 6 ayda bir TKDU yapılmalıdır⁸⁷. OHA'lı çocuklarda inme geliştiğinde en iyi tedavi yöntemi hemen kan değişimi yaparak HbS oranını azaltmaktır. Kan transfüzyonları ile arteryal O₂ basıncı artırılarak oraklaşma azaltılır. Kronik transfüzyon programı ile büyük damarlarda ortaya çıkabilecek olan daralma ve diğer hemodinamik değişiklikler engellenebilir. Hidroksiüre kullanımının da inme tedavisinde yeri olabileceği bildirilmektedir⁹⁰.

Priapizm Tedavisi

Priapizimli olguların tedavisinde damar içi hidrasyon ve parenteral analjezi sağlanmalıdır. Priapizmin başlamasından 4-6 saat içinde lokal anestezi uygulanarak, korus kavernozumdan kan aspirasyonu ve bu uygulamayı takiben 1/1.000.000 oranında sulandırılmış epinefrin ile irrigasyon yapılabilir⁹¹. Bu tedavilere cevap vermeyen olgularda basit transfüzyon ya da kan değişimi yapılabilir. Tekrarlayan priapizmi olan hastalarda HbS düzeyini % 30'un altında tutacak şekilde kronik transfüzyonlar düşünülebilir^{86,92}.

2. Sekestrasyon Krizlerinin Tedavisi

Splenik Sekestrasyon Krizi: Acil olarak yapılacak eritrosit transfüzyonu ile intravasküler volümün ve dokulara O₂ taşıma kapasitesinin düzeltilmesi sağlanmalıdır. Transfüzyon yapıldığında dalakta tutulan eritrositler dolaşıma katılacak ve HbS seviyesindeki artış beklenenden daha fazla olacaktır⁹³.

İlk sekestrasyon krizi sonrasında yaşayanların % 50'sinde splenik sekestrasyon tekrar edeceği için, splenektomi ve kronik transfüzyon programı için hastalar değerlendirilmelidir. İki yaş altında tekrarlayan sekestrasyon krizi olan hastalar HbS düzeylerini % 30'un altında tutacak şekilde kronik transfüzyon programına alınmalı, 2 yaşını geçen hastalarda ise splenektomi düşünülmelidir^{13,93,94}.

Hepatik Sekestrasyon Krizi: Basit transfüzyon, eritrosit aferezi, kan değişimi ve destekleyici tedaviler ile hepatik sekestrasyon hızla düzelir. Ancak basit transfüzyonun Hb artışına ve hiperviskoziteye yol açması nedeniyle eritrosit aferezi veya kan değişimi daha fazla önerilmektedir³⁵.

3. Aplastik Krizlerin Tedavisi

Orak hücre anemili hastalarda kriz dışı dönemlerde eritrosit ömrü 15-50 gündür. Bu durum kemik iliğindeki eritropoezin 6-8 kat kadar artırılması ile karşılanmaya çalışılır. Kemik iliği aktivitesi araya giren enfeksiyonlarla geçici

olarak durabilir. Retikülosit artışı olmaksızın hematokrit değerinde günlük % 10-15 düşüş görülebilir¹³. Aplastik krizlerin çoğu kısa süreli ve hafif olup genellikle tedavi gerektirmez. Hastalar semptomatik oldukları zaman eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Megaloblastik anemi gelişimini önlemek için folik asit verilmelidir. Parvovirüs enfeksiyonu çok bulaşıcı olduğu için temas öyküsü olan kardeşler ve OHA'lı hastalar aplastik kriz gelişimi açısından yakından takip edilmelidir^{13,95}.

II. Kronik Organ Hasarlarının Tedavisi

Büyüme Gelişme Tedavisi: OHA'lı hastaların 6 ay aralıklarla boy ve kilo takipleri yapılmalı, seksüel gelişim açısından izlenmeli ve gerekli görülen durumlarda endokrinoloji bölümü ile işbirliği yapılarak uygun tedaviler başlanmalıdır.

Bacak Ülserlerinin Tedavisi: Lezyonların tedavisinden önce hijyen koşullarının sağlanması ve travmadan kaçınma gibi koruyucu önlemler alınmalıdır. Lezyon oluşmuşsa ülere alan temiz tutulmalı, lenfödemin azaltılmasına yönelik destekleyici bandaj uygulaması yapılmalıdır. Lezyonun üzerindeki kirliliği bir fibröz yapı bulunuyorsa cerrahi debridman gerekebilir. Enfeksiyona yönelik antimikrobial tedavinin genellikle topikal, nadiren sistemik olarak kullanılması düşünülmelidir⁹⁶.

III. Enfeksiyonların Tedavisi

Orak hücreli anemili hastalarda enfeksiyonların morbidite ve mortalitesi yüksek olduğu için ateşi olan her hasta aksi ispat edilene kadar sepsis gibi kabul edilip, acil müdahale edilmelidir. Penisilin profilaksisi alan hastalarda antibiyotik dirençli *S. pneumoniae* enfeksiyonlarının gelişebileceği akılda tutulmalı ve sepsis riskinin önemli derecede yüksek olduğu bilinmelidir. Ateş şikayeti ile gelen OHA'lı her hasta, enfeksiyon odağı yönünden ayrıntılı değerlendirilmelidir. Toksik görünüm, çok yüksek ateş, ağır lokalize enfeksiyon, çok yüksek veya düşük lökosit sayısı, yüksek mutlak nötrofil ve çomak sayısı, yayılımı enfeksiyon geçirme hikayesi ve hastanın ayaktan takip edilmesinde zorluk olması durumlarında, yüksek riskli olarak değerlendirilip yatırılarak tedavi edilmelidir. Bu risk kriterlerine sahip olmayan hastaların kültürleri alındıktan sonra, seftriakson tedavisi verilerek ayaktan yakın takipleri yapılmalıdır. İlk birkaç gün ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi verilen hastalar ayaktan oral antibiyotik tedavisi ile yakından izlenmelidir⁹⁵.

IV. Genitoüriner Yan Etkilerinin Tedavisi

1. Tübüler Fonksiyon Bozuklukları ve Hipostenürinin Tedavisi

Böbrek fonksiyonları normal olan OHA'lı hastaların fonksiyon bozukluklarını tedavi etmeye genellikle gerek yoktur. İdrarı konsantre etme yeteneğinin azalması sonucunda dehidratasyon riskinin olması nedeniyle, dehidratasyona yol açacak durumlar hemen tedavi edilmeli, hasta ve hasta yakınlarına bu yönden eğitimler verilmelidir⁵⁰.

2. Hematürinin Tedavisi

OHA'da hematüri iyi huylu olduğu için tedavi gerekmez ancak, koruyucu yaklaşım oldukça önemlidir⁶³. Hematürisi olan hastalarda hipotonik sıvılar ve diüretiklerle yüksek idrar akımı sağlanmalı ve mesanede pıhtı gelişme ihtimali en aza indirilmelidir⁵⁸. Diürez aynı zamanda medüller ozmolariteyi azaltarak vaza rektada oraklaşmanın azaltılmasına yardımcı olmaktadır.

Yapılan çalışmalarda plazma ozmolaritesini azaltmaya yönelik olarak vazopressin ve hipotonik sıvı uygulanması önerilmiş ve bu yaklaşımla eritrositlerin su alımının arttığı, böylece HbS konsantrasyonunun azaldığı ve eritrositlerin daha az oraklaştığı bildirilmiştir⁶³. Ancak yapılan diğer çalışmalarda bu yaklaşımın güvenilir ve etkili olmadığı ileri sürülmüştür⁵⁸. Ayrıca asit ortamda oraklaşmanın kolaylaşması nedeniyle, hastaya sodyum bikarbonat verilerek idrarın alkali hale getirilmesi ve böylece böbrekte oraklaşmanın azaltılması ile hematürinin engellenebileceği de ileri sürülmektedir⁵⁸. Çok ağır hematürisi olan hastalarda anemi tedavisi için eritrosit transfüzyonu verilebilir.

Epsilon-aminokaproik asid (EACA) fibrinolizisin engellenmesi, pıhtının korunması ve hemostazın sağlanması için kullanılan bir ilaçtır. Ağır hematürisi olan hastalarda EACA kullanılabilir. Düşük dozda EACA'nın hematüri tedavisinde yeterli olduğu ancak, tromboz gelişme riskini artıracığı da akılda tutulmalıdır⁶³. Bunun yanında kontrol edilemeyen kanamalarda nadiren nefrektomiye ihtiyaç duyulabilir⁵⁸.

3. Orak Hücre Glomerülopatisinin Tedavisi

Orak hücre anemisinde glomerulopatinin özel bir tedavisi yoktur. SDBY'ne ilerlemeyi yavaşlatmak için proteinüri ve hipertansiyonun yeterli kontrol edilmesi gerekir. Hipertansiyonda diüretiklerden kaçınılmalı ve ACE inhibitörleri tercih edilmelidir. ACE inhibitörlerinin fokal ve segmental glomerüloskerozu düzelttiği, aynı zamanda orak hücre nefropatisine ait

proteinüriyi azalttığı bilinmektedir⁹⁷. OHA nefropatisine ait nefrotik sendromda; dehidratasyon, tromboz, enfeksiyonlara yatkınlık arttığı için hastalar bu yönden değerlendirilmeli ve gereken hastalara uygun tedaviler verilmelidir. Proteinürisi olan hastalarda anjiyotensin II reseptör blokerleri verilebilir⁶.

V. Kronik Transfüzyon ve Kan Değişimi Tedavisi

Transfüzyon tedavileri OHA'lı hastalarda, hastalığa bağlı gelişen yan etkilerin hem tedavisi hem de önlenmesi için kullanılmaktadır. Aneminin tedavisi, oraklaşmanın azaltılması, cerrahi öncesi hazırlık ve çoklu organ yetmezlik sendromu gibi durumlarında transfüzyon yapılması gerekmektedir. OHA'lı hastalarda transfüzyon tedavileri; basit transfüzyon, kısmi kan değişimi, ya da tam kan değişimi şeklinde yapılabilir⁹⁸.

Basit transfüzyonlar daha çok anemiye bağlı halsizlik, iştahsızlık, solunum sıkıntısı ve kalp yetmezliği bulguları olan OHA'lı hastalarda bu bulguları düzeltmek, doku oksijenasyonunu artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Basit transfüzyonlar, HbS düzeyini düşürmede etkili olmakla birlikte hiperviskozite, artmış demir birikimi ve volüm yüklenmesine neden olmaktadır⁹⁹.

Kısmi ya da tam kan değişimi HbS düzeyinin daha hızlı düşmesi gereken durumlarda tercih edilmelidir. Akut nörolojik bulgu, AGS, akut çoklu organ yetmezliği bulgularının olması durumlarında, hipervolemi ve hiperviskoziteden kaçınmak için, demir birikiminin azaltılması için ve cerrahiye hazırlık durumlarında kan değişimi yapılabilir. Volüm yüklenmesi ve hiperviskoziteye neden olmaması, demir birikiminin daha az oranda görülmesi basit transfüzyonlara göre üstün yönleridir. Alloimmünizasyon ve artmış demir birikimi kronik transfüzyonun yan etkilerindedir^{98,99}.

VI. Şelasyon Tedavisi

Orak hücre anemili hastalarda transfüzyon tedavileri giderek artan oranlarda kullanılmaya başlanmıştır. Tekrarlayan transfüzyonlar sonucunda vücut demir yükü artacak ve karaciğer, kalp ve endokrin organlarda demir birikimi olacaktır. Transfüzyon sıklığı OHA'da talasemiden daha azdır. Basit transfüzyon yerine kan değişiminin kullanılması da bu hastalarda demir dengesini sağlamada daha düşük dozda şelasyon tedavisi gerektirecektir¹⁰⁰. Şelasyon tedavisinin amacı organizmayı artan demir yükünün zararlı etkilerinden korumaktır. Şelasyon tedavisine; karaciğer demiri 7 mg/g kuru karaciğer ağırlığının üzerinde olduğu zaman ya da transfüzyon miktarı 120 ml

eritrosit/vücut ağırlığı üzerinde ve ferritin düzeyi 1000 ng/ml üzerinde olduğu durumlarda başlanması gerektiği bildirilmektedir¹⁰¹. Günümüzde kullanılan üç demir şelatörü bulunmaktadır. Bunlar desferrioxamin¹⁰², deferipron¹⁰³ ve deferasiroxtur¹⁰⁴.

VII. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Orak hücre anemisinin tek küratif tedavi şekli hematopoetik kök hücre transplantasyonudur (HKHT). Bu hastalıkta, HKHT sonrası hastaliksız yaşam süreleri ve yaşam kalitesi oldukça iyi olarak bildirilmektedir. En iyi sonuçlar, HLA 6/6 uyumlu kardeş vericiden ve hastalığın erken döneminde yapılan transplant ile elde edilmektedir. Bunun yanında transplantasyona bağlı morbidite ve mortalite riski, oraklaşma ile ilgili problemler nedeniyle, bu işlemin sadece ağır vakalar ile sınırlı kalmasını gerektirmektedir. Kök hücre kaynağı olarak çoğunlukla hematopoetik kök hücre kullanılmaktadır¹⁰⁵.

VIII. Deneysel Tedaviler

OHA tedavisinde HbF yapımını artıran, HbS miktarını azaltan çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Başlıcaları 5-azasitidin¹⁰⁶, hidroksiüre¹⁰⁷⁻¹¹⁰ decitabine¹¹¹ ve bütirattır.¹¹² Hidroksiüre HbF miktarının yükselterek HbS polimerizasyonunu azaltan en önemli ajandır³. Hidroksiüre, ribonükleotid redüktazın güçlü bir inhibitörüdür. Oral olarak iyi tolere edilebilen ve kullanımı kolay bir ajandır^{107,108}. Hidroksiüre kemik iliğindeki hücreleri seçici olarak öldürerek, HbF sentezleyen eritroblastların yapımını artırır. Yüksek HbF içeren eritrositler daha uzun süre yaşarlar ve böylece oraklaşma ve hemoliz azalır¹⁰⁹. Aynı zamanda hidroksiürenin sık transfüzyon ihtiyacını azaltarak yaşam kalitesini artırdığı¹⁰⁷, ağrılı krizleri, hastanede kalış süresini, akciğer ve nörolojik yan etkilerin gelişmesini % 60 oranda azalttığı bildirilmiştir. Önerilen günlük dozu 10-30 mg/kg/gündür^{3,110}. Kan sayımı değerlerinde geçici düşüşler yapabilirken, teratojenik etkisi şüphelidir¹⁰⁹.

Orak Hücre Anemisinde Prognoz

Yapılan çalışmalar, hastalığa bağlı mortalitenin en fazla 1-3 yaş arasında olduğunu, genellikle de enfeksiyonlara bağlı geliştiğini göstermiştir¹¹³. Genç hastalar birincil olarak pnömokok hastalığından, yetişkin hastalar ise AGS, ağrılı krizler, kronik organ yetmezliği ve kanser gibi sebeplerden kaybedilirler¹¹⁴. Erkek hastaların ortalama yaşam süresi 42, kadınların ise 48 yıldır. Bu yaş sınırları hastalığın yan etkileri ile değişkenlik gösterebilmektedir^{3,8}.

Tübüler Fonksiyon Bozukluğunun İzleminde İdrar Enzimleri ve Düşük Moleküler Ağırlıklı Proteinler;

İdrar enzimleri ve düşük moleküler ağırlığı olan proteinler, proksimal tübüldeki küçük değişiklikleri ortaya çıkarmak için duyarlı yöntemler olarak kabul edilmektedir¹¹⁵. Diğer laboratuvar teknikleri ile patolojik bulgular elde edilmeden önce, idrar enzimleri ve düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin artışının gösterilmesi ile tübüler fonksiyon bozukluğu erkenden tanınabilmektedir. Söz konusu parametreler, tübüler fonksiyon bozukluğunu düşündüren; glukozüri, fosfatüri, aminoasidüri, proteinüri veya serum kreatinin düzeyindeki yükselmeden çok daha önce idrarda artarak, tübüler bozukluğu erken dönemde gösterebilmektedir. İdrar enzimleri ve düşük moleküler ağırlıklı proteinler için normal değer aralığını tanımlamak güç olduğundan, yöntem rutinde yaygın olarak kullanılmamaktadır⁷. Bu çalışma ile OHA'lı hastalarda böbrek yan etkilerini göstermede erken tanı yöntemlerini belirleyebilmek için idrar enzimleri ve düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin kullanılması planlandı.

Sistatin C

Sistatin C nonglikolize, 122 amino asit (aa) içeren, 13kDa ağırlığında, düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir¹¹⁶. İnsan sistatin ailesi bilinen 12 protein içerir¹¹⁷. Sistatin C, hemen hemen tüm vücut sıvılarında fizyolojik pH'da pozitif yüklü, isoelektrik noktası 9.3 olan temel bir mikroproteindir. Normal plazma konsantrasyonu 1.0mg/l, aralığı ise 0.6- 2.5 mg/l'dir¹¹⁸. İnsan sistein proteinazları peptid ve proteinlerin hücre içi yıkımında, hormon öncüllerinin yıkım sürecinde, kollojen yıkımında ve malign hücrelerin normal dokuya yayılmasında önemli rol oynar. Sistatin C, ölü hücrelerden sızan hücre içi enzimlerin, bağ dokuyu hasarlamasını engeller. İnflamatuvar olaylarda kuvvetli bir düzenleyicidir. Ayrıca viral, bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada da rol oynadığı düşünülmektedir¹¹⁷.

Sistatin C tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilmekte olup, inflamatuvar olaylarda üretim hızı değişmemektedir. Sistatin C küçük molekül ağırlığı ve sabit oluşum hızı nedeniyle glomerullardan serbestçe filtre edilir, sekrete edilmez ve tübuler epitel hücrelerde reabsorbe edilip hızla böbreklerden metabolize olur. Üriner konsantrasyonu çok düşüktür (0.03-0.3 mg/l). Serum sistatin C seviyesinin GFH ile iyi korele olduğunu belirten birçok çalışma yayınlanmıştır¹¹⁹.

Düşük molekül ağırlıklı serum sistatin C'nin ideal bir GFH belirleyicisi olarak bildirilmesinden sonra serum sistatin C düzeyi kullanılarak GFH hızı hesaplanmış ve bu bulgu sistatinli GFH (GFH_{cyc}) olarak isimlendirilmiştir¹²⁰.

$$GFH_{cyc} = 74.835 / \text{Sistatin C}^{1/0.75}$$

Vücut kas kitlesi azalmış, ya da hızlı değişikliğe uğramış hasta grupları (yaşlılar ve çocuklar) ya da GFH'nin kesin tayininin kritik olduğu böbrek nakil hastaları için yeni bir filtrasyon belirleyicisinin geliştirilmesi oldukça önemlidir. Pediatrik populasyonda, GFH'nin belirlenmesinde altın standart InCl, en sık kullanılan yöntem ise serum kreatinin tayinidir. Ancak bu yaş grubunda serum kreatin düzeyine göre GFH'nin hesaplanmasında bazı kısıtlamalar vardır. Pubertal evrede mevcut kas kitlesi özellikle erkeklerde hızlı büyüme ile artar. Bu nedenle kreatinin referans değerleri puberteye kadar yaşa, bundan sonrada cinsiyete göre ayarlanmalıdır. Formül hatalarını en aza indirmek için boy/kreatinin oranlanarak GFH bulunur. Bir yaşından sonra plazma sistatin C konsantrasyonu sabittir. Serum kreatininin aksine sistatin C yenidoğanların GFH'nin hesaplanmasında kullanılabilir. Yaş, cinsiyet, vücut kas kitlesi gibi değişkenlerden etkilenmez. Sistatin C ile hesaplanan GFH erken böbrek yetmezliğinin tanısında diğer parametreler ile hesaplanan GFH'larına göre üstün bulunmuştur¹¹⁸.

Beta 2 Mikroglobulin

β_2 mikroglobulin küçük non-glikolize peptid yapıda olup, molekül ağırlığı ise 11.800 daltondur. Major histokompatibilite antijenin (MHC) bir komponentidir. Plazma membranı B2M'i çevredeki hücre dışı sıvılara salar. Bu süreç yetişkinlerde düzenli olarak devam eder. Bundan dolayı B2M düzeyleri normal kişilerde sabit olarak kalır. Ayrıca bu değerler erkeklerde ve kadınlarda değişmez. Normal insanda günlük üretim ortalama 150-200 mg/gündür¹²¹.

Normal böbrek fonksiyonları olan insanlarda günde yaklaşık olarak 340 mg filtre olur, %99.9 u proksimal tübülüslerden geri emilir ve idrarla maksimal atılım yaklaşık 370 mikrogram/24saattir¹²². B2M'nin normal serum konsantrasyonu 1-3 mg/L arasındadır¹²³.

Son zamanlarda GFH belirteci olarak B2M klerensinin kullanılmasına ilgi giderek artmaktadır¹²¹. B2M'nin serumdaki yükselmiş değerleri artmış hücre değişimini gösterir ve özellikle AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), multiple myelom ve myeloproliferatif hastalıklarda serumda düzeyinde artış

olduğu bildirilmektedir. Artmış idrar düzeyleri serum düzeyinin artması ve böbrek eğiğini geçmesinden sonra görülür. Sentezinin artmadığı durumlarda, artmış idrar B2M düzeyinin proksimal tübüllerin geri emilim yeteneğinin bozulmasını göstereceğinden, bu peptid GFH'nı izlemde kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Bu özelliği ile B2M tubuler proteinürinin belirteçlerinden biridir¹²⁴.

Retinol Bağlayıcı Protein

Retinol bağlayıcı protein tek polipeptit zincirinden oluşmuş, 21200 daltonluk bir proteindir. RBP, RBP-prealbümin bileşiği halinde vücut sıvılarında vitamin A'nın taşınımında görev alır. Vitamin A'nın hedef hücrelerce alınmasından sonra RBP molekülünün prealbümine olan ilgisi azalır, küçük molekülü RBP glomerüllerden süzülür, proksimal tübül hücrelerinden geri emilir ve bu hücrelerde yıkılır¹²⁵. Böbrek hastalıklarında renal tübüler geri emilimin azalmasına bağlı olarak idrarda RBP ve B2M atılımında artış görülür¹²⁶.

N- Asetil-β-D Glukoaminidaz

N- asetil-β-D glukoaminidaz hidrolitik bir enzim olup, molekül ağırlığı 130000-140000 dalton arasındadır. Proksimal renal tübül hücrelerindeki lizozomal enzimdir. İdrar dondurulduğunda enzim aktivitesi günlerce stabil kalır. Böbrek dokusundaki konsantrasyonu, üriner sistemin diğer bölümlerinden çok daha fazladır. Büyük molekülü olduğundan, glomerüllerden filtre olamaz. Bu nedenle primer olarak tübüler kaynaklıdır. Proksimal tübüllerde herhangi bir hastalık veya nefrotoksik ajanla bir zedelenme ortaya çıkarsa, idrarda NAG aktivitesi yüksek bulunmaktadır¹²⁷. Bu nedenle ilaca ikincil nefrotoksisite ve transplant rejeksiyonunda tanı ve izlem açısından kullanılmaktadır. Akut tübüler nekroz, pyelonefrit, glomerulonefrit, obstrüktif üropati, mesane kanseri, nefrotik sendrom ve nefrotoksik olaylarda tübüllerden NAG atılımı artmaktadır¹²⁸.

Endotelin 1

Endotelin, 21 aa'e sahip, 2492 dalton ağırlığında, 4 sistein kalıntısı içeren bir peptiddir. İnsan damar endotelyumundan sentezlenen tek endotelin, ET-1'dir. Kanda bulunan başlıca endotelin türü de, ET-1'dir. Endotelin peptidi vasküler düz kas, kardiyak miyozit, renal tübüler endotelyal, glomerüler mezengial, bronşial epitelyal, glial, pitüiter, makrofaj ve mast hücrelerinden salgılanmaktadır¹²⁹. Güçlü bir vazokonstrüktör ve mitojendir. ET-1 hedef hücredeki reseptörüne lokal etkiyen otokrin, parakrin bir faktördür, hormon olarak belirtilmemesinin sebebi, dolaşımdan hızla uzaklaştırılmasıdır¹³⁰.

Endotelinin renal etkileri diğer organlara göre 10 kat daha fazladır. Renal kan akımı, renal plazma akımı, GFH, su ve Na transportunun düzenlenmesine katılır. Böbrekteki hücre tiplerinden bir çoğu, vasküler ve glomerüler endotelyum, mezengial hücreler ve tübüler epitelyal hücreleri ET-1 sentezlerler. ET-1'in fizyolojik seviyede, hem vasküler hem de tübüler fonksiyonu düzenlemede çok yönlü role sahip olduğu dřnlmektedir¹³¹. İskemiye bağlı ABY, KBY, radyokontrast maddeye ve siklosporine bağlı nefrotoksisite, endotoksik şokta akut böbrek yetmezliği gelişmesi gibi birçok renal hastalıkta ET-1'in yer aldığı raporlanmıştır. Bu durumlarda antiendotelin antikorlarının veya ET-1 reseptör antagonistlerinin verilmesinin renal fonksiyonlarda düzelme sağladığı gsterilmiřtir¹³².

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Populasyonu

Bu çalışmaya, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda OHA tanısı ile takip edilen 30 erkek, 15 kız olmak üzere 45 çocuk hasta ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda OHA tanısı ile takip edilen 10 ergen ve yetişkin hasta dahil edildi. Hasta grubu son 1 ay içinde kan verilmeyen, kriz geçirme ve aktif enfeksiyon öyküsü olmayan olgulardan seçildi.

Daha önce herhangi bir sağlık sorunu olmadığı bilinen, böbrek işlev testleri normal sınırlarda olan, Hb elektroforezi ile sağlıklı olduğu doğrulanan, 20 çocuk ve 10 ergen ve yetişkin bireyden kontrol grubu oluşturuldu. 20 çocuğun dahil edildiği grup kontrol 1 grubu, 10 ergen ve yetişkin bireyin dahil edildiği grup kontrol 2 grubu olarak sınıflandırıldı. Hastalar yaş gruplarına ve son bir yıldaki ağırlı kriz sıklıklarına göre aşağıda belirtildiği gibi gruplara ayrıldı;

Yaş gruplarına göre hastaların sınıflandırılması

Grup 1= 1-5 yaş arası

Grup 2= 6-10 yaş arası

Grup 3= 11-15 yaş arası

Grup 4= 16 yaş ve üzeri

Ağırlı kriz sıklığının derecelendirilmesi

Grup A= Son 1 yılda ağırlı kriz geçirme öyküsü yok

Grup B= Son 1 yılda 1-4 defa ağırlı kriz geçirmiş

Grup C= Son 1 yılda 5-9 defa ağırlı kriz geçirmiş

Grup D= Son 1 yılda 10 veya daha fazla sayıda ağırlı kriz geçirmiş

Çalışma, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve bütün hastalardan veya anne-babalarından aydınlatılmış onam alındı.

Çalışma Yöntemi

Tüm hastaların ayrıntılı fizik incelemeleri yapıldıktan sonra; son bir yıldaki transfüzyon ve ağırlı kriz öyküsü, inme, AGS, splenik sekestrasyon, splenektomi, şelasyon tedavisi ve hidroksiüre tedavisi alma öyküsü sorgulandı. Tüm hastaların olası böbrek yan etkilerini değerlendirmek için analjezik kullanımı, hipertansiyon, üriner taş, İYE, poliüri, pollaküri, hematüri, enürezis, noktüri ve ailede böbrek hastalığı geçirme öyküsü sorgulandı ve kaydedildi.

(Bkz. EK-1) Hipertansiyonun belirlenmesi için elle tansiyon ölçümü yapıldı ve yaş gruplarına göre belirtilen değerlerin üzerinde olanlar hipertansiyon olarak kabul edildi. Poliüri, pollaküri, hematüri, enürezis ve noktüri ise aşağıda verilen tanımlara göre belirlendi:

Poliüri: 24 saatlik idrar miktarının 3 ml/kg/saatten fazla olması veya devamlı olarak 2500 mL'den fazla olması,

Pollaküri: Sık idrara çıkma,

Hematüri: Taze santrifüj edilmemiş idrarda her sahada 6'dan fazla kırmızı küre bulunması,

Enürezis: İdrar kaçırma,

Noktüri: Gece idrara çıkma,

Disfonksiyonel işeme: Kesikli halde işeme ve artık idrar kalması,

Hipostenüri: İdrar dansitesinin < 1010 olması,

İdrar çıkışı normal aralığı: 1-3 ml/kg/saat,

Proteinüri: < 4mg/m²/saat, hafif; 4-40 mg/m²/saat, orta; 40 mg/m²/saat, ağır proteinüri olarak kabul edildi¹³³.

Tüm hasta ve kontrol gruplarından kan şekeri, üre, kreatinin, klor (Cl), ÜA, Ca, P, alkalen fosfataz (ALP), magnezyum (Mg), albümin, total protein, Na ve K düzeyleri bilinen biyokimyasal yöntemlerle ölçüldü¹³³.

Yine hasta ve kontrol gruplarının sabah idrarından; tam idrar analizi, idrar pH'sı, lökosit ve bakteri varlığı araştırılıp kaydedildi. Üriner enfeksiyonu olan hastalar çalışmadan dışlandı. Hasta ve kontrol gruplarından 24 saatlik idrar toplaması istendi ve toplanan idrar örneklerinden; hacim, kreatinin, üre, Cl, ÜA, Ca, Mg, P, Na, K, protein, sitrat ve oksalat düzeyleri bilinen biyokimyasal yöntemlerle ölçüldü¹³³. Hasta ve kontrol bireylerinin GFH, GFH_{Schwartz}, GFH_{sistatin C}, fraksiyone üre atılımı (FE_{üre}), fraksiyone Na atılımı (FE_{Na}), proteinüri, fraksiyone K atılımı (FE_K), fraksiyone Cl atılımı (FE_{Cl}), Ca atılımı, tübüler P reabsorpsiyonu (TPR), fraksiyone Mg atılımı (FE_{Mg}), fraksiyone ÜA atılımı (FE_{ÜA}) değerleri aşağıda verilen formüllere göre hesaplandı.

$GFH = (\text{İdrar kreatinin} / \text{plazma kreatinin}) \times (24 \text{ saatlik idrar hacmi} / 1440) \times (1.73 / m^2)$

$GFH_{\text{Schwartz erkek}} = (\text{boy/serum kreatin}) \times 0.55$

$GFH_{\text{Schwartz kız}} = (\text{boy/serum kreatin}) \times 0.47$

$GFH_{\text{sistatin C}} = -4.32 + (80.35 / \text{sistatin C})$

$$FE_{\text{üre}} (\%) = (\text{İdrar Üre} \times \text{plazma kreatinin}) / (\text{idrar kreatinin} \times \text{Plazma Üre}) \times 100$$

$$FE_{\text{Na}} (\%) = (\text{İdrar Na} \times \text{plazma kreatinin}) / (\text{idrar kreatinin} \times \text{Plazma Na}) \times 100$$

$$\text{Proteinüri} = [(\text{hacim} \times \text{idrar proteini}) / 1000] / \text{m}^2/24 \text{ saat}$$

$$FE_{\text{K}} (\%) = (\text{İdrar K} \times \text{plazma kreatinin}) / (\text{idrar kreatinin} \times \text{Plazma K}) \times 100$$

$$FE_{\text{Cl}} (\%) = (\text{İdrar Cl} \times \text{plazma kreatinin}) / (\text{idrar kreatinin} \times \text{Plazma Cl}) \times 100$$

$$\text{Ca Atılımı} = [(\text{hacim}/100) \times \text{İdrar Ca}] / \text{vücut ağırlığı}$$

$$\text{TPR} = [1 - (\text{idrar P} \times \text{serum kreatinin}) / (\text{serum P} \times \text{İdrar kreatinin})] \times 100$$

$$FE_{\text{Mg}} (\%) = (\text{İdrar Mg} \times \text{plazma kreatinin}) / (\text{idrar kreatinin} \times \text{Plazma Mg}) \times 100$$

$$FE_{\text{ÜA}} (\%) = (\text{İdrar ÜA} \times \text{plazma kreatinin}) / (\text{idrar kreatinin} \times \text{Plazma ÜA}) \times 100$$

24 saatlik idrar parametrelerinin normal değerleri Tablo 3'de verildi¹³³.

Hasta ve kontrol gruplarının idrar örneklerinden ET-1, B2M, RBP ve NAG, serum örneklerinden ise sistatin C düzeyi çalışıldı.

β_2 mikroglobulin, RBP, ve sistatin C Mikrobiyoloji, ET-1 ve NAG Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında çalışıldı. Örneklerin alınışı, saklanma koşulları ve çalışma yöntemleri aşağıda belirtilmiştir.

Tüm hastaların böbrek ve mesaneleri abdominopelvik USG ile ayrıntılı olarak değerlendirildi.

Tablo 3. 24 saatlik idrarda yapılan ölçümlerin normal değerleri

Ölçülen değerler	Normal değer
İdrar Na	41-168 mEq/gün
İdrar K	17-54 mmol/gün
İdrar Cl	5-40 mEq/gün
İdrar Üre	<35gr/gün
İdrar Cr	600-2000mg/gün
İdrar ÜA	250-750 mg/gün
İdrar Mg	>88 mg (44 mmol)/1.73 m ² /24 saat
İdrar P	0,4-1,3 gr/gün
İdrar Ca	<4mg/kg/gün
İdrar Protein	0-100 mg/gün
Oksalat	<52 mg (593 mmol)/1,73 m ² /24 saat <2 mg (23 mmol)/kg/24 saat
Sitrat	>180 mg (94 μ mol/g) (8,84 mmol) kreatinin

Örneklerin Alınışı ve Hazırlanışı:

Orak hücreli anemi tanısı almış hastalardan ve kontrol grubundan, kan örnekleri kolun ön iç bölgesindeki yüzeysel bir venden, yaklaşık 4-5 ml olarak alındı. Alınan kan örnekleri dakikada 3500 devirde, beş dakika süreyle santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Alınan serumlar incelemelerin yapılacağı zamana kadar -80°C'lik derin dondurucuda saklandı.

Hasta ve kontrol grubunun 24 saatlik idrarlarından 8-10 ml ayrılarak test yapılana kadar -80°C'lik derin dondurucuda saklandı. İdrar ve serum örnekleri kullanılacağı zaman oda ısısına getirildi ve çözünmeleri sağlandı.

Laboratuar Yöntemi

β_2 Mikroglobulin Düzey Tayini

β_2 mikroglobulin düzeyleri, Tek TIME cihazından (Biomerieux) faydalanılarak, mikroeliza yöntemi (Lot: K6210-090713, Ref: K6210) ile çalışıldı. Normal idrar düzeyi <0,4 mg/L olarak kabul edildi. Yöntem aşağıda belirtildiği şekilde uygulandı.

Önceden kaplanmış microtiter plate 5 defa 250 μ l ELISA (enzim linked immünosorbent assay) yıkama tamponuyla yıkandı.

1. Microtiter plate'inin her kuyusuna 200 μ l %0.9'luk NaCl (sodyum klorür) çözeltisi eklendi.
2. 10 μ l dilüe edilmiş standart, kontrol ve hasta örneğini eklendi.
3. Oda sıcaklığında, 1 saat yatay çalkalayıcıda inkübe edildi.
4. Plate, tortu dipte kalacak şekilde dikkatlice boşaltıldı ve kuyular 5 defa 250 μ l dilüe yıkama tamponu ile yıkandı.
5. Her kuyuya 200 μ l CONJ (conjugate, POD-antibody) eklendi.
6. Oda sıcaklığında, 15 dakika, yatay çalkalayıcıda inkübe edildi.
7. Plate, tortu dipte kalacak şekilde dikkatlice boşaltıldı ve 5 defa 250 μ l yıkama tamponu ile yıkandı.
8. Her kuyuya 200 μ l SUB (TMB çözeltisi) eklendi. (TMB: tetrametilbenzidin)
9. Oda sıcaklığında, hafifçe çalkalanarak yeterince renk farkı oluncaya kadar 5-15 dakika inkübe edildi.
10. 50 μ l STOP (stop çözeltisi) eklendi ve kısa bir süre karıştırıldı.
11. ELISA okuyucu ile 450 nm'ye karşı 620 nm (ya da 690 nm) referans alınarak hızlıca absorpsiyon belirlendi. Eğer referans dalga boyu var ise sadece 450

nm'de okundu. Eğer ekstinksiyon fotometredeki en yüksek standartın ölçüm derecesini aşıyorsa; absorpsiyon hızlıca 405 nm'ye karşı 620 nm (ya da 690 nm) referans alınarak ölçüldü.

Retinol Bağlayıcı Protein Düzey Tayini

Retinol bağlayıcı protein düzeyi, Tek TİME cihazından (Biomerieux) faydalanılarak, mikroeliza yöntemi (Lot: K6110-080829, Ref: K6110) ile çalışıldı. Normal idrar düzeyi 0,01-0,54 mg/L olarak kabul edildi. Yöntem aşağıda belirtildiği şekilde uygulandı.

Önceden kaplanmış microtiter plate 5 defa 250 µl ELISA yıkama tamponuyla yıkandı.

1. 100 µl standart, kontrol ve pre-dilüe hasta örneği kuyucuklara yerleştirildi.
2. Oda sıcaklığında 1 saat yatay çalkalayıcıda inkübe edildi.
3. Plate, tortu dipte kalacak şekilde dikkatlice boşaltıldı ve kuyucuklar 5 defa 250 µl yıkama tamponu ile yıkandı.
4. Her kuyuya 100 µl dilüe CONJ eklendi.
5. Oda sıcaklığında, 1 saat, yatay çalkalayıcıda inkübe edildi.
6. Plate, tortu dipte kalacak şekilde dikkatlice boşaltıldı ve kuyucuklar 5 defa 250 µl yıkama tamponu ile yıkandı.
7. 100 µl SUB (TMB substrat solüsyonu) eklendi.
8. Oda sıcaklığında, hafifçe çalkalanarak yeterince renk farkı olana kadar 10-20 dakika inkübe edildi.
9. 50 µl STOP (stop çözeltisi) eklendi ve kısa bir süre karıştırıldı.
10. ELISA okuyucu ile 450 nm'ye karşı 620 nm (ya da 690 nm) referans alınarak hızlıca absorpsiyon belirlendi. Eğer referans dalga boyu var ise sadece 450 nm'de okundu. Eğer ekstinksiyon fotometredeki en yüksek standartın ölçüm derecesini aşıyorsa; absorpsiyon hızlıca 405 nm'ye karşı 620 nm (ya da 690 nm) referans alınarak ölçüldü.

Human Sistatin C Düzey Tayini

Sistatin C düzeyi, Tek TİME cihazından (Biomerieux) faydalanılarak, mikroeliza yöntemi (Lot:RD-1788, Ref: RD 191009100) ile çalışıldı. Normal serum aralığı: 25-0,25 ng/ml olarak belirlendi. Yöntem aşağıda belirtildiği şekilde uygulandı.

1. 100 µl dilüe edilmiş standart, kalite kontrolü, dilüsyon tamponu (kör) ve hasta örnekleri, tercihen iki kopya halinde kuyulara uygun şekilde eklendi.

2. Plate, oda sıcaklığında (25°C), 30 dakika, orbital mikroplate çalkalayıcıda 300 rpm'de inkübe edildi.
3. Kuyular 3 kez (kuyucuk başına 0.35 ml) yıkama solüsyonu ile yıkandı. Son yıkamada plate kağıt havlu üzerine ters çevrildi ve sertçe vuruldu.
4. Her kuyucuğa 100 µl konjugat (Conjugate) solüsyonu eklenir.
5. Plate, oda sıcaklığında (25°C), 30 dakika, orbital mikroplate çalkalayıcıda 300 rpm'de inkübe edildi.
6. Kuyular 3 kez (kuyucuk başına 0.35 ml) yıkama solüsyonu ile yıkandı. Son yıkamada plate kağıt havlu üzerine ters çevrildi ve sertçe vuruldu.
7. Her kuyucuğa 100 µl substrate solüsyonu eklendi. Microtiter plate'in direkt güneş ışığına maruz kalmasından kaçınmak için plate alüminyum folyoyla kaplandı.
8. Plate oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. Eğer reaksiyon sıcaklığı 20°C'den aşağıdaysa inkübasyon süresi (20 dakikaya kadar) uzatılabilir. Plate inkübasyon sırasında çalkalanmadı.
9. 100 µl stop solüsyonu eklenmesi ile renk ilerlemesi durduruldu.
10. Mikropalate okuyucu 450 nm'ye ayarlanarak her kuyucuk için kullanılacak absorbans belirlendi, tercihen referans dalga boyu 630 nm kabul edildi (kabul edilebilir değer: 550 – 650 nm). Absorbans 5 dakika içinde okundu.

NAG (N-asetil β d glukozaminidaz) Düzey Tayini

Varian marka 50 Cons UV-Visible model spektrofotometre cihazından faydalanılarak (Lot No: NG00208-4) kolorimetrik yöntem ile çalışıldı ve normal idrar düzeyi 0.3-12 IU/L olarak kabul edildi. Yöntem aşağıda belirtildiği şekilde uygulandı.

Bütün reaksiyonlar, kullanmadan önce oda sıcaklığına getirildi.

1. Manuel metoddaki; reaksiyon 12 x 75 mm'lik cam tüplere aktarıldı. Örnekler 30 saniyede eklendi.
2. Örnekler 37°C'de 5 dakika inkübe edildi ve renk oluşumu için her reaksiyona 250 µL reagent 3 eklendi.
3. Küvete aktarıldı ve hızlıca 505 nm'de absorbans ölçüldü.
4. Örnekler için 505 nm'de ΔAbs (absorbans) hesaplandı ve görün değeri çıkarılarak kalibrasyon yapıldı. 505 nm'de köre karşı spektrofotometrede okuma yapıldı.

Endotelin 1 Test Düzey Tayini

Grifols marka Triturus cihazından faydalanılarak mikroeliza (fotometrik) yöntemi (Lot No: 0406783, Cat No: 583151) ile çalışıldı. Normal idrar düzeyi 0-250 pg/ml olarak kabul edildi. Yöntem aşağıda belirtildiği şekilde uygulandı.

1. Plate kullanılmadan önce hızlıca Ellman's Reagent hazırlandı (100 kuyucuk için 20 ml reaksiyon hazırlandı).
2. Boş kuyucuklar yıkama tamponuyla 5 kez çalkalandı.
3. Her kuyucuğa 200 µl Ellman's Reagent eklendi.
4. Plate streç film ile kaplandı. Optimum gelişme, donanımlı orbital çalkalayıcı kullanılarak elde edildi.
5. Birkaç saat boyunca plate 20-30 dakikalık periyodik aralıklarla kontrol edildi. İlk etapta örnekler sarı renk aldı ve bu örneklerin göreceli olarak konsantrasyon karşılaştırılması yapıldı. Standart eğriye göre 405 ya da 420 nm'de okuma yapıldı. Sonuçlar standart eğriden değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmaya ait tüm verilerin bilgisayar kaydı ve analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 11.5 for Windows bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Düzenlenen tanıtıcı istatistik tablolarında, biyokimyasal değişkenlere ait veriler ortalama ve standart sapma olarak, böbrek yan etkileri ve klinik bulgu değişkenlerine ait veriler ise frekans ve oran olarak verildi. Biyokimyasal değişkenlerin değerlendirilmesi için öncelikle normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Normal dağılıma uyan biyokimyasal değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız grup sayısı 2 olan değişkenlerde Student t Testi, bağımsız grup sayısı 2'den fazla olan değişkenlerde One-way ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılıma uygun olmayan biyokimyasal değişkenler için ise, grup sayısı 2 olan karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi, grup sayısı 2'den fazla olan karşılaştırmalarda Kruskal – Wallis testi kullanıldı. One-way ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri sonucunda en az 2 grup arasında anlamlı farklılık bulunduğunda, bu farklılığın hangi gruplar arasında meydana geldiğinin belirlenmesi için çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD, Dunn testi ve Dunnett-t testleri kullanıldı. Böbrek yan etkileri, klinik bulgu, demografik değişkenler ve çalışma grupları gibi kategorik değişkenlerin kendi aralarında karşılaştırılmasında ise Ki-Kare Analizi kullanıldı. $P < 0.05$ olması durumunda istatistiksel fark önemli kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 55 OHA'lı hastanın; 45'i çocuk (yaş aralığı: 1-15 yıl, yaş ortalaması: 8.4 ± 1.21 yıl, 15 kız, 30 erkek), 10'u ergen ve yetişkin hasta (yaş aralığı: 16-45 yıl, yaş ortalaması: 31 ± 10.11 yıl, 10 kadın, 0 erkek) idi. Kontrol grubuna dahil edilen 20 sağlıklı çocuk (yaş aralığı: 1-15, yaş ortalaması: 8.45 ± 4.05 yıl, 11 kız, 9 erkek) kontrol 1 grubu olarak belirlenirken, 10 sağlıklı ergen ve yetişkin (yaş aralığı: 16-45 yıl, yaş ortalaması: 26.60 ± 1.64 yıl, 5 kadın, 5 erkek) kontrol 2 grubu olarak belirlendi.

Hastalar yaş gruplarına göre sınıflandırıldığında; 8 hasta (4 kız, 4 erkek) grup 1, 16 hasta (6 kız, 10 erkek) grup 2, 21 hasta ise (5 kız, 16 erkek) grup 3'e dahil edildi. 16 yaş ve üzerindeki 10 kız hasta grup 4 olarak sınıflandırıldı.

Çalışmaya dahil edilen 55 hastanın 36'sı (%65.4) HbSS, 19'u (%35.5) HbSβ olarak saptandı. Hastaların 39'u (%70) hidroksiüre, 9'u (%16) şelasyon tedavisi almaktaydı. Hastaların 18'inde (%32) splenik sekestrasyon, 13'ünde (%23) splenektomi, 12'sinde (%21) AGS, 7'sinde (%12) inme geçirme öyküsü mevcuttu.

Hastalar OHA tipi, hidroksiüre tedavisi, şelasyon durumu, AGS, sekestrasyon krizi ve inme geçirme öyküleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. 3. gruptaki hastalarda splenektomi geçirme öyküsü diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksekti ($p=0.01$). Hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 4'de verildi.

Hastaların böbrek yan etkilerini değerlendirdiğimizde; tüm hasta grubunun 40'ında (%72) noktüri, 39'unda (%71) proteinüri, 26'sında (%47) geçirilmiş İYE, 9'unda (%16) pollaküri, 9'unda (%16) poliüri, 6'sında (%11) disfonksiyonel işeme, 4'ünde (%7) dizüri, 3'ünde (%6) hematüri, 3'ünde (%6) hipertansiyon ve 1'inde (%2) üriner taş düşürme öyküsü tespit edildi.

Hiçbir hastada renal papiller nekroz yoktu. Bakılan bu parametreler yönünden yaş grupları arasında fark bulunmadı. Sadece enürezis grup 1'de diğer gruplara göre anlamlı olarak fazla saptandı ($p=0.037$). Böbrek yan etkilerinin gruplar arasındaki dağılımı Tablo 5'de verildi.

Tablo 4. Hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	Grup 1 n= 8	Grup 2 n=16	Grup 3 n=21	Grup 4 n=10	p değeri
Yaş	4.00 ± 0.92	8.50 ± 1.50	12.76 ± 1.22	31.00 ± 10.11	
Cinsiyet	4 K, 4 E	6 K, 10 E	5 K, 16 E	10 K, 0 E	0.001
OHA Tipi	6 SS, 2 Sβ	11 SS, 5 Sβ	12 SS, 9 Sβ	7 SS, 3 Sβ	0.769
Hidroksiüre Tedavisi	3 (% 37.5)	12 (% 75.0)	17 (% 81.0)	7 (% 70.0)	0.166
Şelasyon Tedavisi	0 (% 0.0)	3 (% 18.8)	3 (% 14.3)	3 (% 30.0)	0.247
Akut göğüs sendromu öyküsü	0 (% 0.0)	3 (% 18.8)	6 (%28.6)	3 (%30.0)	0.178
Sekestrasyon öyküsü	4 (% 50.0)	3 (% 18.8)	9 (% 42.9)	2 (% 20.0)	0.229
Splenektomi öyküsü	0 (% 0.0)	1 (% 6.3)	8 (% 38.1)	4 (% 40.0)	0.010
İnme öyküsü	0 (% 0.0)	1 (% 6.3)	5 (%23.8)	1 (% 10.0)	0.180

Hem hasta, hem de kontrol grubunun serum ve idrar elektrolit düzeyleri normal aralıktaydı. Tüm hastalar ve kontrol bireylerinin kan basınçları normal olarak saptandı. Ayrıca hastaların USG ile yapılan ayrıntılı üriner sistem değerlendirmelerinde; 2 hastada (%4) böbrek taşı, 1 hastada (%2) böbrek kisti, 3 hastada da (%5) pelvis ve toplayıcı sistemlerde genişleme olduğu görüldü.

Tablo 5. Orak hücreli anemili hastaların böbrek yan etkilerinin yaş gruplarına göre değerlendirilmesi

Böbrek Yan Etkileri	Hasta Sayısı				Toplam (n=55)	p değeri
	Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=16)	Grup 3 (n=21)	Grup 4 (n=10)		
Poliüri	1 (% 12.5)	2 (% 12.5)	3 (% 14.3)	3 (% 30.0)	9 (% 16.4)	0.684
Pollaküri	2 (% 25.0)	2 (% 12.5)	2 (% 9.5)	3 (% 30.0)	9 (%16.4)	0.468
Hematüri	0 (% 0.0)	1 (% 6.3)	2 (% 9.5)	0 (% 0.0)	3 (% 5.5)	0.458
Dizüri	1 (% 12.5)	2 (% 12.5)	0 (% 0.0)	1 (% 10.1)	4 (% 7.3)	0.253
Enürezis	5 (% 62.5)	3 (% 18.8)	2 (% 9.5)	2 (% 20.0)	12 (% 21.8)	0.037
Disfonksiyonel İşeme	2 (% 25.0)	0 (% 0.0)	3 (% 14.3)	1 (% 10.0)	6 (% 10.9)	0.159
Taş Düşürme	0 (% 0.0)	1 (% 6.3)	0 (% 0.0)	0 (% 0.0)	1 (% 1.8)	0.473
Noktüri	5 (% 65.2)	13 (% 81.3)	14 (% 66.7)	8 (% 80.0)	40 (% 72.2)	0.640
Geçirilmiş İYE	5 (% 62.5)	9 (% 56.3)	6 (% 28.6)	6 (% 60.0)	26 (% 47.3)	0.173
Hipertansiyon	0 (% 0.0)	0 (% 0.0)	2 (% 9.5)	1 (% 10.0)	3 (% 5.5)	0.311
Proteinüri	5 (%62.5)	12 (%75.0)	16 (%76.1)	6 (%60.0)	39 (%70.9)	0.687

Tübüler İşlevlerin Değerlendirilmesi

Hastaların ve kontrol grubunun tübüler işlevlerini değerlendirmek için idrar pH, dansite, 24 saatlik idrar miktarı, 24 saatlik idrardan üre, kreatinin, protein, Na, K, Cl, Ca, Mg, P, ÜA, oksalat, sitrat, B2M, NAG, RBP, ET-1 ve sistatin C düzeyleri çalışıldı. Ayrıca $FE_{üre}$, FE_{Na} , FE_K , FE_{Cl} , Ca atılımı, TPR, FE_{Mg} , $FE_{ÜA}$ hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının tamamında hesaplanan değerler yaşlarına göre normal aralıklarda tespit edildi.

Grup 1, 2 ve 3'deki hastaların değerleri kontrol 1 grubundaki çocukların değerleri ile grup 4'deki hastaların değerleri ise kontrol 2 grubundaki bireylerin verileri ile karşılaştırıldı. Buna göre elde edilen sonuçlar Tablo 6'da verildi.

Tüm hasta ve kontrol grubunda saatlik idrar çıkışları (ml/kg/saat) normal aralıklarda olup, grup 2'nin idrar çıkışı kontrol grup 1'e göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0.001$).

Glomerüler filtrasyon hızı açısından karşılaştırıldığında; grup 2'nin kontrol 1'e göre, grup 4'ün de kontrol 2'ye göre GFH'ları anlamlı oranda yüksekti ($p=0.001$). GFH_{schwartz} değerleri karşılaştırıldığında grup 1'in grup 2 ve 3'e göre GFH_{schwartz}'sı anlamlı düşük, grup 2 ve grup 3'ün grup 4'e göre GFH_{schwartz}'sı anlamlı oranda yüksek saptandı. Ayrıca grup 2 ve 3'ün kontrol 1'e göre ve grup 4'ün kontrol 2'ye göre GFH_{schwartz}'ları anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.001$). GFH_{sistatin C} değerleri ise 3 hastada normalden düşük bulundu.

Gruplar FE_{üre} açısından karşılaştırıldığında grup 1'in grup 4'e göre, grup 2'nin grup 3 ve 4'e göre, grup 3'ün de grup 4'e göre FE_{üre} değeri anlamlı oranda düşüktü ($p=0.001$).

Proteinüri açısından yapılan karşılaştırmada, 24 saatlik idrar protein düzeyi grup 2'de kontrol 1'e göre ve grup 4'te kontrol 2'ye göre anlamlı oranda yüksek saptandı ($p=0.001$).

FE_{Na} açısından karşılaştırma yapıldığında; grup 1'in grup 4'e göre FE_{Na} değeri anlamlı düşüktü ($p=0.048$).

FE_K değerleri karşılaştırıldığında; grup 2 ve 3'ün kontrol 1'e göre değerleri anlamlı düşüktü ($p=0.003$).

Ca atılımı karşılaştırıldığında; grup 3'ün kontrol 1'e göre Ca atılımı anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.046$).

Tübüler fosfor reabsorpsiyonu açısından karşılaştırma yapıldığında; grup 1, 2 ve 3'ün TPR değerleri grup 4'e göre anlamlı oranda yüksekti, ayrıca grup 1'in değeri kontrol grup 1'e göre de anlamlı yüksek saptandı ($p=0.001$).

Hastaların RBP, NAG, ET-1, B2M ve sistatin C değerleri normal aralıklarda saptandı. Ancak B2M/kreatin düzeyi 10 hastada (grup 1'de 2 hasta, grup 2'de 1 hasta, grup 3'de 5 hasta ve grup 4'de 2 hasta) 160 µg/mg kreatin seviyesinin üzerinde bulundu.

Bakılan parametrelerin hasta ve kontrol gruplarındaki değerleri Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. Grupların idrar incelemeleri açısından kontrol grupları ve birbirleri ile karşılaştırılması

	Grup 1 (a) Ortalama ± SS	Grup 2 (b) Ortalama ± SS	Grup 3 (c) Ortalama ± SS	Grup 4 (d) Ortalama ± SS	Kontrol 1 (e) Ortalama ± SS	Kontrol 2 (f) Ortalama ± SS	p değeri
İdrar çıkışı (ml/kg/saat)	2.0 ± 1.4	3.1 ± 1.5 ^e	2.3 ± 1.2	2.1 ± 1.0	1.8 ± 0.6 ^b	1.0 ± 0.3	0.001
β₂M (mg/L)	0.2 ± 0.9	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.3 ± 0.1	0.179
NAG (IU/L)	8.1 ± 4.5	4.5 ± 3.8	13.6 ± 16.9	7.2 ± 13.2	7.5 ± 8.0	6.2 ± 10.0	0.243
RBP (mg/L)	3.3 ± 1.6	3.8 ± 1.5	3.8 ± 3.0	3.8 ± 3.5	2.8 ± 1.5	1.7 ± 1.4	0.244
Endotelin 1 (pg/mL)	0.8 ± 0.1	1.9 ± 2.0	1.9 ± 2.4	1.2 ± 0.6	1.7 ± 1.6	1.5 ± 1.0	0.539
Sistatin C (ng/mL)	821.8 ± 198.1	727.1 ± 100.1	783.1 ± 239.9	750.4 ± 305.0	661.3 ± 155.0	785.0 ± 228.0	0.364
GFH (ml/dk/1.73m ²)	158.9 ± 35.4	205.7 ± 47.2 ^e	170.5 ± 47.0	171.0 ± 51.8 ^f	149.9 ± 49.3 ^b	116.5 ± 32.4 ^d	0.001
GFH_{Schwartz} (boy/kreatinin)	220.0 ± 46.9 ^{b,c}	277.3 ± 72.8 ^{d,e}	289.9 ± 65.4 ^{d,e}	226.5 ± 73.3 ^{b,c,f}	185.7 ± 45.1 ^{b,c}	158.3 ± 16.9 ^d	0.001
FE_{Üre} (%)	40.8 ± 13.4 ^d	35.8 ± 10.7 ^{c,d}	46.3 ± 10.6 ^{b,d}	65.3 ± 29.3 ^{a,b,c}	40.0 ± 14.0	53.0 ± 10.0	0.001
Proteinüri (mg/m ² /saat)	6.4 ± 5.7	7.9 ± 5.5 ^e	7.1 ± 3.8	8.4 ± 6.7 ^f	3.9 ± 1.5 ^b	2.08 ± 0.6 ^d	0.001
FE_{Na} (%)	0.4 ± 0.3 ^d	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.7 ± 0.3 ^a	0.5 ± 0.1	0.7 ± 0.3	0.048
FE_K (%)	5.1 ± 1.6	5.4 ± 1.9 ^e	4.9 ± 2.2 ^e	5.5 ± 1.8	7.7 ± 3.3 ^{b,c}	7.3 ± 1.9	0.003
FE_{Cl} (%)	0.8 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.7 ± 0.2	1.0 ± 0.3	0.121

Tablo 6. Grupların idrar incelemeleri açısından kontrol grupları ve birbirleri ile karşılaştırılması (devam)

	Grup 1 (a) Ortalama \pm SS	Grup 2 (b) Ortalama \pm SS	Grup 3 (c) Ortalama \pm SS	Grup 4 (d) Ortalama \pm SS	Kontrol 1 (e) Ortalama \pm SS	Kontrol 2 (f) Ortalama \pm SS	p değeri
Ca Atılımı (mg/kg/gün)	2.4 \pm 0.8	2.3 \pm 1.2	1.4 \pm 0.7 ^e	1.4 \pm 0.7	2.9 \pm 2.7 ^c	2.4 \pm 1.3	0.046
TPR (%)	95.7 \pm 2.4 ^{d,e}	94.0 \pm 3.7 ^d	94.8 \pm 2.4 ^d	91.1 \pm 4.1 ^{a,b,c}	92.2 \pm 3.3 ^a	90.2 \pm 2.7	0.001
FE_{Mg} (%)	2.8 \pm 1.6	2.2 \pm 0.8	2.1 \pm 1.3	2.0 \pm 1.0	2.0 \pm 0.7	2.4 \pm 0.5	0.418
FE_{ÜA}	7.9 \pm 2.9	8.2 \pm 3.2	6.7 \pm 2.2	8.2 \pm 3.7	10.7 \pm 8.4	6.6 \pm 2.1	0.138
Oksalat (mg/24 saat)	29.3 \pm 11.4 ^c	41.3 \pm 25.9	65.5 \pm 45.8 ^{a,e}	41.6 \pm 28.0	30.1 \pm 17.7 ^c	45.5 \pm 77.8	0.057
Sitrat (g/gün)	0.1 \pm 0.0	0.2 \pm 0.3	0.2 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1	0.1 \pm 0.1	0 .3	0.669

* a= (Hasta Grup 1' e göre anlamlı farklılık var), b= (Hasta Grup 2' ye göre anlamlı farklılık var), c= (Hasta Grup 3' e göre anlamlı farklılık var), d= (Hasta Grup 4' e göre anlamlı farklılık var), e= (Kontrol Grup 1' e göre anlamlı farklılık var), f= (Kontrol Grup 2' ye göre anlamlı farklılık var)

* p <0.05 seviyesinde anlamlı farklılık kabul edilmiştir.

SS: standart sapma

Hasta ve kontrol gruplarının idrar protein atılımı yönünden değerlendirildiğinde; yaş grupları, cinsiyet ve OHA tipi arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak ağırlı kriz sıklığı fazla olan grupta (grup A) idrar protein atılımı hiç kriz geçirmeyen gruba göre artmış olarak tespit edildi. İdrar protein atılımının ağırlı kriz sıklığı ile karşılaştırılması Tablo 7’de verildi.

Tablo 7. İdrar protein atılımının ağırlı kriz sıklığı ile karşılaştırılması

	Grup A n= 17	Grup B n= 30	Grup C n= 3	Grup D n= 5	p değeri
Proteinüri (mg/m²/saat)	3.8 ± 1	4.5 ± 2	3.8 ± 1	7.2 ± 3.5	0.020

Glomerüler İşlevlerin Değerlendirilmesi

Hastaların glomeruler işlevlerinin değerlendirmek için GFH, GFH_{schwartz} ve GFH_{sistatin C} değerleri hesaplandı. Hastaların tamamında GFH ve GFH_{schwartz} değerleri normal aralıklar içinde bulunurken, GFH_{sistatin C} düzeyi 3 hastada düşük olarak saptandı (grup 1’de bulunan 1 hasta ve grup 3’de bulunan 2 hasta).

TARTIŞMA

Orak hücreli anemili hastalarda oraklaşma ve damar tıkaçıcı krizler sonucunda birçok organda hasar ve buna bağlı yan etkiler gelişmektedir. OHA'lı hastalarda en sık hasar gören organlardan biri de böbreklerdir. Böbreklerde oraklaşma ve damar tıkaçıcı krizler sonucunda hematüri, renal papiller nekroz, idrar konsantrasyon defekti gibi yapısal ve işlevsel bozukluklar gelişmektedir. Ayrıca, hastalardaki klinik bulgular tübüler konsantrasyon defektinden, son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyen geniş bir yelpazede görülebilir⁴⁷. OHA, ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur ve özellikle bölgemizde sıklığı oldukça yüksektir. Bu nedenle çalışmamızda çocuk ve erişkin OHA'lı hastalarımızda görülen böbrek yan etkilerini belirlemek, sıklığını tespit etmek, böbrek tutulumu ile hastalarda görülen diğer klinik bulgular arasındaki ilişkiyi incelemek ve olası böbrek tutulumu bulgularını erken dönemlerde tespit edebilmek için farklı tanı yöntemleri geliştirilmesi amaçlandı.

Orak hücreli anemili hastalarda böbrekle ilgili olarak en sık görülen durum hipostenüri olup, çocuk hastalarda enürezis, yetişkin hastalarda noktüri şeklinde kendini göstermektedir⁴⁸. Bu bulgunun erken dönemlerde kan transfüzyonu ile geçici olarak düzelebileceği ancak, özellikle iyi takip edilmeyen 10 yaşından büyük hastalarda idrarı konsantre etme yeteneğinin geri dönüşümsüz olarak bozulacağı bildirilmektedir. Çalışmamıza aldığımız 55 hastanın 9'unda (%16) poliüri, 9'unda (%16) pollaküri, 12'sinde (%22) enürezis, ve 40'ında (%72) noktüri saptandı. Yaş gruplarının, noktüri, poliüri ve pollaküri açısından karşılaştırılması sonucu gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak, yaş arttıkça literatürle uyumlu olarak enürezis sıklığının azaldığı tespit edildi ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.037$). Hasta gruplarımızın tamamında saatlik idrar çıkışı normal aralıklardaydı. Çalışmamızda yaşları 10'un üzerine olan hastaların bulunduğu Grup 3 ve grup 4'te poliüri, pollaküri ve noktüri gibi idrar konsantrasyon bozukluğunu daha sık görmeyi bekledik. Ancak beklentimizin aksine, yaş grupları arasında bu bulgular yönünden fark saptayamadık. Yine benzer olarak kriz sıklığı ile idrar konsantrasyon bozukluğu arasında da ilişki tespit edemedik. Bu bulgularla birlikte özellikle ileri yaşlardaki hastaların tedaviye uyumlarının artması ve iyi takip edilmeleri sonucunda idrar konsantrasyon bozukluğunun beklenen düzeyin altında olduğunu düşünmekteyiz.

Orak hücreli anemili hastalarda distal nefrondan K salınımının azalması tubuler bozukluğun göstergesidir ve hastaların böbrek fonksiyonlarında bozukluk olmadıkça hiperkalemi gözlenmez¹³⁴. Bizim çalışmamızda da hastaların hiçbirinde hiperkalemi saptanmadı. Ayrıca 24 saatlik idrarda bakılan K değerleri ve buna bağlı olarak hesaplanan FE_K değerleri de normal aralıklarda bulundu. Ancak grup 2 ve 3'ün FE_K değerlerinin kontrol grup 1 değerlerine göre anlamlı olarak ($p=0.003$) azaldığı tespit edildi. OHA'lı hastalarda K salınımının azalmasına rağmen, serum K seviyesinin artmaması ve hiperkalemi görülmemesi, β_2 adrenerjik uyarı sonucu artmış hücre içi K değişimi ile açıklanmaktadır⁵⁰.

Orak hücreli anemili hastalarda proksimal tübüler işlev bozukluğuna bağlı olarak P geri Emilimi ve ÜA salınımında artış saptanmaktadır. Hastalarda hemoliz nedeniyle de hiperfosfatemi ve hiperürisemi gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir⁵⁰. Bu nedenle proksimal tübüllerden ÜA sekresyonundaki artışın hiperürisemi gelişmemesi için adaptif bir cevap olduğu ileri sürülmektedir⁵⁵. Çalışmaya aldığımız hastaların idrar P, idrar ÜA ve hesaplanan $FE_{ÜA}$ değerleri normal olarak saptandı. Hastalarda P geri Emiliminin değerlendirilmesi için TPR düzeyi hesaplandı ve gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında, grup 1'de TPR düzeyleri kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu. Özellikle TPR değerinin grup 1'de artmış olması, küçük yaş grubunda P geri Emilim bozukluğunun daha belirgin olabileceğini düşündürdü.

Proksimal tübüler fonksiyon bozukluğunun bir diğer göstergesi de artmış idrar B2M düzeyidir¹²⁴. Yapılan bir çalışmada, B2M idrar düzeyinin 160 $\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin üzerinde olması proksimal tübüler hasar ile ilişkili bulunmuştur¹³⁵. Ancak OHA'lı hastalarda idrar B2M düzeyleri ile ilişkili fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastaların hepsinde idrar B2M değerleri normal sınırlardaydı, yaş grupları ve kontrol grupları arasında fark yoktu. Ancak B2M/ idrar kreatinin oranına bakıldığında, 55 hastanın 10'unda (%18) bu değer 160 $\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin üzerinde olduğu saptandı (grup 1'de 2 hasta, grup 2'de 1 hasta, grup 3'de 5 hasta ve grup 4'de 2 hasta). Ayrıca bu hastalardan 8'inde noktürinin saptanması da tübüler fonksiyon bozukluğu olduğunu düşündürdü. Hastalarımızın hepsinde tübüler fonksiyon bozukluğunu düşündürdüren diğer parametrelerin normal aralıkta olmasına rağmen, idrarda B2M

düzeyinin artmış olması, tübüler fonksiyon bozukluğunu erken dönemde göstermede idrar B2M düzeyinin daha duyarlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

İdrarda RBP'nin artmış seviyeleri, B2M düzeyinde olduğu gibi proksimal tübül işlev bozukluğu ile ilişkilidir⁶. Tübüler fonksiyon bozukluğu olan böbrek hastalıklarında renal tübüler geri emilimin azalmasına bağlı olarak RBP atılımında artış görülür¹²⁶. OHA'lı hastalarda idrar RBP düzeyinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanmıştır. Çalışmamızda OHA'lı çocuk ve erişkin hastalarda idrar RBP düzeylerine bakılarak proksimal tübüler hasar olup olmadığı araştırıldı. Ancak hastalarımızın hiçbirinde idrar RBP düzeyi artmış olarak saptanmadı ve bu sonuçla birlikte idrar RBP düzeyinin OHA'lı hastalarda tübüler hasarı erken dönemde değerlendirmek için iyi bir belirteç olmadığı düşünüldü.

N-asetil-β-D glukoaminidaz, proksimal tübüler hücre kaynaklı bir proteindir ve tübüler renal fonksiyonları değerlendirmek için B2M gibi önemli bir belirteçtir. İdrarda artmış NAG atılımının da proksimal tübüler hasarın bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür¹³⁶. Yapılan bir çalışmada idrar NAG düzeyinin erken dönem diyabetik nefropatiyi değerlendirmek için kullanılabilir bir belirteç olup olmadığı araştırılmış ve sonuçta diyabetik nefropatisi olan hastalarda idrar NAG düzeyi artmış olarak saptanmıştır¹³⁷. Bir diğer çalışmada, ürolitiazisi olan çocuklarda tübüler hasarın belirlenmesinde idrar NAG düzeyine bakılmış ve sonuçta bu hastalık grubunda idrar NAG düzeyinin tübüler hasarın belirlenmesinde iyi bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür¹³⁸. OHA'lı hastalarda idrar RBP düzeyinde olduğu gibi, idrar NAG düzeyi ile de ilgili bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda OHA'lı çocuk ve erişkin hastalarda tübüler işlev bozukluğunu değerlendirmek için idrar NAG düzeyine baktık ve hastaların hiç birinde idrar NAG düzeyini artmış olarak saptamadık. Bu sonuçla birlikte idrar NAG düzeyinin OHA'lı hastalarda tübüler hasarı değerlendirmek için iyi bir belirteç olmadığını düşündük.

Orak hücreli anemili hastalarda böbrek hasarını göstermek için bakılan bir diğer parametre de ET-1'dir. ET-1 sentezi hücre hasarı ve böbrek iskemisine karşı aşırı hassastır. Hipoksi sonucunda böbrekteki endotel hücrelerinden ve renal tübüllerden ET-1 salınımının arttığı bildirilmektedir¹³². Pierre-Louis ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 17 OHA'lı hastanın idrarı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve OHA'lı hastaların idrar ET-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda arttığı rapor edilmiştir. Buna ek olarak ET-1'in üretiminin, böbreğin su tutulumu ile azaldığı belirtilmiştir¹⁴⁰. Çalışmamızda literatürden farklı olarak hasta ve kontrol grubunun idrar ET-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık. Bu nedenle ET-1 düzeyinin OHA'lı hastalarda erken dönemde böbrek hasarını göstermek için uygun bir belirleyici olmadığını düşündük.

Orak hücreli anemili hastalarda tübüler fonksiyon bozukluğunun yanı sıra, farklı şekilde hemodinamik değişiklikler de görülür. Böbrek plazma akımı ve GFH'da artış ve filtrasyon fraksiyonunda azalma OHA'lı hastalarda görülen hemodinamik değişiklikler arasındadır⁶. GFH ve böbrek plazma akımındaki artış; oraklaşmaya cevap olarak vazodilatör prostoglandinlerin salınımındaki artışa bağlanmaktadır⁵².

Yapılan çalışmalarda, OHA'lı hastalarda kreatinin tübüler sekresyonunun arttığı, bu nedenle hastalarda serum kreatin seviyesinin genellikle düşük olduğu ve sonuç olarak da OHA'lı hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek için GFH'nın iyi bir parametre olmadığı bildirilmiştir. Ancak, serum kreatin seviyesinin ölçülmesi ve CrCl hesaplanması kolay ve ucuz bir yöntem olması nedeni ile OHA'lı hastalarda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için hala en sık kullanılan yöntemdir⁵⁰. Sklar ve arkadaşlarının 116 OHA'lı hastada yaptıkları bir çalışmada hastalar dört yıl süre ile izlenmiş ve sonuçta hastaların ancak %10'unda serum kreatin düzeyinde artış saptanmıştır⁶⁴. Hasta gruplarımızın tamamında serum ve 24 saatlik idrar kreatin düzeyleri normal sınırlardaydı. Bizim hasta gruplarımızda grup 2'nin kontrol 1 ile ve grup 4'ün kontrol 2 ile karşılaştırılmasında anlamlı fark vardı ($p=0.001$). Literatürle uyumlu olarak hasta gruplarında GFH daha yüksek orandaydı. Literatürde GFH'nın ergen yaşlar süresince normal, ancak 40 yaş sonrasında sıklıkla yüksek olduğu bildirilmektedir¹⁴¹. Bizim çalışmamızda da ergen ve erişkin hasta grubu olan grup 4'ün GFH değerlerinin kontrol grubuna göre belirgin artmış olması literatür ile uyumluydu.

Serum kreatin düzeyi böbrek işlevlerini değerlendirmede standart ölçüm olmasına rağmen, 1980'li yılların ortalarından itibaren serum sistatin C düzeyi de böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılmaya başlanmıştır^{142,143}. Stickle ve arkadaşlarının farklı böbrek sorunları olan (obstrüktif nefropati, IgA

nefropatisi, renal displazi, diyabet, kronik renal yetmezlik, hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığı, Alport sendromu ve böbrek nakli) çocuklarda yaptığı çalışmada serum sistatin C düzeyinin, serum kreatinin düzeyi ile güçlü ilişki gösterdiği rapor edilmiştir¹⁴⁴. Çalışmamızda çocuk ve erişkin OHA'lı hastaların tamamında serum sistatin C düzeyleri normal aralıklarda tespit edildi. Bu değerler kontrol grupları ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Alvarez O. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, OHA'lı çocukların GFH değerleri sistatin C düzeyi kullanılarak değerlendirilmiş ve bu yöntemle hesaplanan GFH'nın, kreatin düzeyi ile hesaplanan GFH'na göre böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede daha hassas bir yöntem olduğu vurgulanmıştır¹³⁵. Çalışmamızda serum kreatinin düzeyi kullanılarak ve Schwartz formülüne göre hesaplanan GFH düzeyleri tüm hastalarda normal olarak saptanırken, sistatin C düzeyi kullanılarak hesaplanan GFH değeri üç hastada (grup 1'de bulunan 1 hasta ve grup 3'de bulunan 2 hasta) düşük olarak bulundu. Bu bulgu ile birlikte literatürle uyumlu olarak sistatin C düzeyi kullanılarak hesaplanan GFH'nın, OHA'lı hastalarda böbrek işlevlerini değerlendirmek için daha duyarlı olabileceğini ve GFH'deki düşüşü daha erken dönemlerde saptayabileceğini düşünmekteyiz.

Ağrısız makroskopik hematüri OHA'lı hastalarda en sık görülen klinik tablolardan biridir. Yapılan çalışmalarda tam bir sıklık bildirilmemekle birlikte, 10 yaşından sonra görülme oranının arttığı belirtilmektedir⁴⁷. Çalışmamızda 55 hastanın 3'ünde (%6) ağrısız hematüri öyküsü mevcuttu. Bu hastalardan biri HbSS, diğer ikisi HbSβ olarak takip edilmekte ve HbSS olan hastada hematüri daha belirgin şekildedir. Hematürisi olan hastalarımızda eşlik eden idrar yolu enfeksiyonu yoktu ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Bu hastaların USG ile yapılan ayrıntılı böbrek, idrar yolları ve mesane değerlendirmesinde renal papiller nekroz, taş ya da tümör saptanmadı.

Hematürinin nadir görülen sebeplerinden birisi de renal medüller karsinomdur. Son raporlara göre renal medüller karsinomlu 44 hastanın hepsinde HbS saptanmış olup (20 hastada Hb AS, 1 hastada HbSC, 23 hastada oraklaşma pozitifliği), homozigot OHA'sinin renal karsinom sıklığını arttırdığı ve bu nedenle de renal medüller karsinomu olan hastaların OHA yönünden araştırılması gerektiği bildirilmiştir¹⁴⁵. Renal medüller karsinom

genellikle erişkin yaşta görülmekle birlikte, erişkin hastaların da incelendiği hasta gruplarımızın hiçbirinde bu duruma rastlamadık.

Orak hücreli anemili hastalarda görülen bir diğer böbrek yan etkisi ABY ve KBY'dir. Hastanede izlenen OHA'lı hastaların yaklaşık %10'unda ABY geliştiği bildirilmiştir⁶⁴. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların %1'inden azını OHA'nin oluşturduğu tespit edilmiştir¹⁴⁶. Yine yapılan bir çalışmada, 725 OHA'si olan hasta 25 yıl süre ile izlenmiş ve hastaların 54'ünde ortalama 23 yaşında böbrek yetmezliği geliştiği saptanmıştır.¹⁴⁷ Literatürün aksine çalışmaya aldığımız hastaların tamamında böbrek fonksiyon testleri normaldi ve hiçbirinde akut ya da kronik böbrek yetmezliği tablosu yoktu. Bu bulgu, hem erişkin hasta sayısının az ve ortalama yaşının düşük olması hem de hasta gruplarımızın oldukça iyi takipli hastalardan oluşması ile açıklanabilir.

Orak hücreli anemili hastalarda enfeksiyonlara artmış eğilim nedeni ile sıklıkla İYE görülmektedir^{6,148}. Çalışmamızda hastaların 26'sında (%47) İYE geçirme öyküsü tespit ettik. Ancak hasta grupları arasında İYE geçirme öyküsü yönünden anlamlı fark saptamadık. Ayrıca İYE öyküsü olan hastaların ayrıntılı böbrek USG ile değerlendirilmesi sonucunda herhangi bir böbrek sorununa rastlayamadık.

Orak hücreli anemili hastalarda böbrek tutulumu, glomeruler anormallikler şeklinde de ortaya çıkabilir. Glomeruler tutulum; proteinüri, nefrotik sendrom ve ileri dönemde KBY olarak kendini gösterebilir⁶. Proteinüri, hematüriden farklı olarak homozigot OHA'lı hastalarda diğer hemoglobinopatilere göre daha sık görülür⁶⁸. Yapılan çalışmalarda proteinüri sıklığının %20-25 oranında olduğu ve yaş ile bu oranın arttığı bildirilmiştir^{147,149}. Çalışmamızda, proteinüri değerlendirilmesi için 24 saatlik idrarda protein atılımı hesaplandı ve tüm yaş gruplarında orta dereceli proteinüri saptandı. Özellikle grup 4'ün proteinüri değeri diğer gruplara göre belirgin oranda yüksekti (p=0.001).

Sonuç olarak, OHA'da böbrekler sıklıkla etkilenmiş olup, bu hastalar daha ileri dönemde gelişebilecek böbrek yan etkileri açısından ciddi morbidite ve mortalite riski taşırlar. OHA'lı hastalarda en sık görülen böbrek yan etkileri; enürezis-noktüri, proteinüri ve İYE'ye yatkınlıktır. Hastaların böbrek fonksiyonlarının henüz normal değerlerde olduğu erken dönemde, tübüler ve glomeruler fonksiyonları değerlendirmek için günümüzde kullanılan rutin testler

yetersiz kalabilmektedir. OHA'lı hastalarda böbrek yan etkilerini erken dönemlerde saptamak için ET-1, NAG ve RBP belirteçlerini kullanmak uygun olmayabilir. Ancak serum sistatin C belirteci kullanılarak hesaplanan GFH'nın ve idrar B2M düzeyi kullanılarak hesaplanan B2M/ idrar kreatin oranının glomerüler ve tübüler hasarı erken saptayabildiği düşünülmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlar

Kasım 2008 ile Mart 2009 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından OHA tanısı ile izlenen 45 çocuk, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından OHA tanısı ile izlenen 10 yetişkin hasta, 20 sağlıklı çocuk ve 10 sağlıklı yetişkin birey çalışmaya alındı. Demografik özellikleri, klinik bulguları, böbrek fonksiyonları ve yeni tanı yöntemleri açısından karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi ve şu sonuçlar elde edildi:

1. OHA'lı 55 hastanın 36'sı (%65) HbSS, 19'u (%35) HbSβ idi. 39 hasta (%70) hidroksiüre, 9 hasta (%16) şelasyon tedavisi alıyordu.
2. Onsekiz hastada (%33) splenik sekestrasyon, 13 hastada (%24) splenektomi, 12 hastada (%22) AGS, 7 (%13) hastada inme geçirme öyküsü mevcuttu.
3. Hastalar; OHA tipi, hidroksiüre tedavisi, şelasyon durumu, AGS, sekestrasyon krizi ve inme geçirme öyküleri yönünden yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).
4. OHA'lı hastaların 40'ında (%72) noktüri, 39'unda (%71) proteinüri, 26'sında (%47) geçirilmiş İYE, 9'unda (%16) pollaküri, 9'unda (%16) poliüri, 6'sında (%11) disfonksiyonel işeme, 4'ünde (%7) dizüri, 3'ünde (%6) hematüri, 3'ünde (%6) hipertansiyon ve 1'inde (%2) üriner taş düşürme öyküsü vardı.
5. Enürezis grup 1'de diğer gruplara göre anlamlı olarak fazla saptandı ($p=0.037$).
6. Hastaların ve kontrol grubunun böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için idrar pH, dansite, 24 saatlik idrar volümü, 24 saatlik idrardan üre, kreatinin, protein, Na, K, Cl, Ca, Mg, P, ÜA, oksalat, sitrat, B2M, NAG, RBP, ET-1 ve sistatin C düzeyleri çalışıldı. Ayrıca $FE_{üre}$, FE_{Na} , FE_K , FE_{Cl} , Ca atılımı, TPR, FE_{Mg} , $FE_{ÜA}$ hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının tamamında hesaplanan değerler yaşlarına göre normal aralıklarda tespit edildi.
7. Tüm hasta ve kontrol grubunda saatlik idrar çıkışları normal aralıklarda olup, grup 2'nin idrar çıkışı kontrol grup 1'e göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0.001$).

8. Grup 2'nin kontrol 1'e göre, grup 4'ün de kontrol 2'ye göre GFH'ları anlamlı yüksek saptandı ($p=0.001$).
9. Grup 2 ve 3'ün kontrol grup 1'e göre ve grup 4'ün kontrol grup 2'ye göre GFH_{schwartz} değerleri anlamlı oranda yüksek saptandı ($p=0.001$).
10. Grup 2'nin kontrol 1'e göre, grup 4'ün kontrol 2'ye göre 24 saatlik idrarda protein düzeyi anlamlı oranda yüksek saptandı ($p=0.001$).
11. Yaş grupları, cinsiyet ve OHA tipi arasında proteinüri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak grup 4A'nın grup 1A'ya göre idrar protein atılımında artış olduğu saptandı (0.020).
12. B2M/ idrar kreatin oranı 10 hastada (grup 1'de 2 hasta, grup 2'de 1 hasta, grup 3'de 5 hasta ve grup 4'de 2 hasta) $>160 \mu\text{g}/\text{mg}$ kreatin değerinin üzerinde bulundu.
13. Tüm hastaların idrar RBP, NAG, ET-1, B2M ve serum sistatin C değerleri normal aralıklarda saptandı.
14. Hastaların 3'ünde (grup 1'de bulunan 1 hasta ve grup 3'de bulunan 2 hasta) $GFH_{\text{sistatin C}}$ düzeyi düşük olarak saptandı.

Öneriler

Bu sonuçlar doğrultusunda önerilerimiz;

1. Orak hücreli anemili hastalarda en sık görülen böbrek yan etkisi noktüri ve proteinüri olduğu için hastalar her yaş grubunda bu yan etkiler açısından değerlendirilmelidir.
2. Orak hücreli anemili hastaların tübüler böbrek fonksiyonları normal olmasına rağmen hastalar erken dönemlerde B2M/ idrar kreatin düzeyi ile değerlendirilmelidir.
3. Sistatin C düzeyi ile hesaplanan GFH, OHA'lı hastalarda serum kreatin düzeyi ile hesaplanan GFH'ya göre daha uygun olabilir.
4. İdrar RBP, ET-1, NAG ve serum sistatin C düzeyleri, OHA'lı hastalarda tübüler ve glomerüler böbrek yan etkilerinin erken dönemlerde değerlendirilmesi için kullanılması önerilemez. Ancak daha geniş katılımlı çalışmalarla bu sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hoffbrand AV, Pettit JE. Essential Haematology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993;57-71.
2. Platt OS, Dover GJ. Sickle cell disease. In: Nathan DG, Oski FA Eds. Haematology of Infancy and childhood. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993: 732-787
3. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 7. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. İstanbul-Türkiye, 2003: 93-99.
4. Beutler E. Disorders of Hemoglobin. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Ed, vol USA:McGraw Hill Companies Inc, 1998: 645-653.
5. Mary EE. Hereditary Hemolytic Anemias. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS Eds. Emergency Medicine, A Comprehensive Stuy Guide. 5th Ed, North Carolina: McGraw Hill Companies Inc, 2000: 1382-1387.
6. Scheimman JI. Sickle cell disease and the kidney. Semin Nephrol 2003;23:66-76
7. Jung K, Mattenheimer H, Burcharat U. Reference intervals in urinary enzymes in clinical and experimental medicine, Berlin-Heidelberg; Springer, 1992: 153.
8. Embury SH. Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Bennett JC, Eds. CecilTextbook of Medicine. 21st Edition, Philadelphia: WB Sounders Company, 2000: 893-905.
9. World Health Organisation. WHO Guidelines for control hemoglobin disorders. Control of hereditary diseases. WHO. Geneva, WHO/HDP/GL 1996; 94.1.
10. Stapczynski JS, Martin GA. Hematologic Emergencies. In: Stone CK, Humphries RL Eds. Current Emergency&Treatment. 5th Ed, USA: McGraw Hill Companies Inc, 2004: 788-823.
11. Gümrük F, Altay Ç. Orak Hücre Anemisi. Katkı, 1995; 16: 327-345

12. Bunn HF, Forget BG. Sickle Cell Disease-Clinical and epidemiological aspects and molecular basis of Sickle Cell Disease In Hemoglobin: Molecular, Genetic and Clinical Aspects. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1986; 512.
13. Dover GJ, Platt OS. Sickle cell disease In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look TA eds. Hematology of infancy and childhood. 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 2003:790-841
14. Beutler E. The sickle cell disease and related disorders In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligshon U eds. Williams Hematology. 6th ed. New York, McGraw – Hill, 2001:581-606
15. Aster CJ. Red cell and bleeding disorders. In: Kumar V, Fausto N, Abbas A. (eds) Robbins and Cotran Pathologic basis of Disease. 7th ed, Elsevier Academic Press, 2005:628-632
16. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle cell disease. Lancet.2004; 364; 1343-1360.
17. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. New Eng J Med 1997; 337; 762-769
18. Lallinger RR, Knoll C. Sickle cell disease – pathophysiology and treatment. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2006; 36; 346-376
19. Okpala I. Leukocyte adhesion and pathophysiology of sickle cell disease. Curr Opin Hematol 2006; 13; 40-44
20. Walford G, Loscazio J. Nitric oxide in vascular biology. J Thromb Haemost 2004; 1; 2112-2118.
21. Brugnara C. Therapeutic strategies for prevention of sickle cell dehydration. Blood Cells Mol Dis 2001; 27; 71-80.
22. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension and mortality in sickle cell disease. JAMA 2005; 294; 81-90.
23. Lanzkowsky P. Hemolytic anemia. Manual of Pediatric Hematology and Oncology 4th ed. California; Elsevier Academic Press, 2005;136-198
24. Welhers DL. Sickle cell disease in childhood: Part I. Laboratory diagnosis, pathophysiology and health maintenance. Am Fam Physician 2000; 62; 1013-1027.
25. Klozik AE, Waiscoat JS, Serjeant GR, et al. Geographic survey of β s globulin gene haplotypes; evidence for an independent Asian origin of the

- sickle cell mutation. *Annals of Journals of Human genetics*. 1986; 39: 239-244.
26. Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye’de talasemi ve hemoglobinopatiler. *Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı. Antalya-Türkiye*, 2003: 11-19.
 27. Canatan D, Kose MR, Ustundag M, Haznedaroglu D, Ozbas S. Hemoglobinopathy Control Program in Turkey. *Community Genet*, 2006; 9:124-126.
 28. Alexander N, Higgs D, Dover G, et al. Are there clinical phenotypes of homozygous sickle cell disease? *BJH* 2004; 126:606-611
 29. Almedia A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *BJH* 2005; 129:482-490
 30. Quinn CT, Shull EP, Ahmad N, et al. Prognostic significance of early vaso-occlusive complications in children with sickle cell anemia. *Blood* 2007;109: 40-45
 31. Buchanan GR, DeBaun MR, Quinn CT, Steinberg MH. Sickle cell disease. *Hematology ASH Education Program Book*. 2004: 35-42
 32. Wang W, Lukens JN. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Lee RG, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, Eds. *Wintrobe’s Clinical Hematology*. 10th Ed, Middle East Edition, Baltimore: Williams and Wilkins Company, 1999: 1347-1397.
 33. Seeler RA. Deaths in children with sickle cell anemia. A clinical analysis of 19 fatal instances in Chicago. *Clin Pediatr* 1972; 11: 634.
 34. Singhal A, Davies P, Wierenga KJJ, et al. Is there an energy deficiency in homozygous sickle cell disease? *Am J Clin Nutr* 1997;66:386–390.
 35. *The Management of sickle cell disease*. National Institutes of Health Publication. 4th Ed. 2002: 111-117.
 36. Cowitz W, Eubig C, Balfour IC, et al. Exercise-induced cardiac dysfunction in sickle cell anemia. A radionuclide study. *Am J Cardiol* 1983; 51: 570-575.
 37. Martins WA, Mesquita ET, Cunha DM et al. Doppler echocardiographic study in adolescents and young adults with sickle cell anemia. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73: 469-474.
 38. Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, et al. Pulmonary function abnormalities in children with sickle cell disease. *Thorax* 2004; 59:67-70.

39. Machado RF, Gladwin MT. Chronic sickle cell lung disease: new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *British Journal of Haematology* 2005;129:449-464.
40. Cacciola F, Musso R, Giustolisi R, Cacciola E, Alessi M, Blood hypercoagulability as a risk factor for leg ulcers in sickle cell disease. *Blood*, 1999; 12:2467-2468.
41. Rubin LG, Voulaes D, Carmody L. Immunization of children with sickle cell disease with Haemophilus influenzae type b polysaccharide vaccine. *Pediatrics*. 1989;84:509-513.
42. Farley MM, Stephens DS, Brachmen PS, and the CDC meningitis surveillance group, invasive Haemophilus influenzae disease in adults. *Ann.Intern.Med* 1992;116:806-812.
43. Lane PA, The spleen in children. *Curr. Opin Pediatr* 1995; 1:36-41.
44. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al: Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood* 1995;2:776-783.
45. Tanyeli A, Kümi M, Kılınç Y, Etiz L. Hafif ve şiddetli klinik gidiş gösteren orak hücre anemili olgularda serum immünglobulinleri ve kompleman C3 düzeyleri. *İstanbul Üniv Tıp Fak Der* 1988, 48:633-642.
46. Committee on Infectious Disease. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (prevenar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000;106:362-366.
47. Saborio P, Scheinman JI. Sickle cell nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:187.
48. Goossens JP, Statius van Eps LW, Schouten H, et al. Incomplete renal tubular acidosis in sickle cell disease. *Clin Chim Acta* 1972;41:149.
49. De Jong PE, de Jong-van den Berg LT, Donker AJ, Statius van EL. The role of prostaglandins and renin in sickle-cell nephropathy: A hypothesis. *Neth J Med* 1978;21:67.
50. Allon M. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1990;150:501-504.
51. Statius van Eps LW, Schouten H, la Porte- Wijsman LW et al. The influence of red blood cell transfusions on the hyposthenuria and renal hemodynamics of sickle cell anemia. *Clin Chim Acta* 1967;17:449.

52. Allon M, Lawson L, Eckman JR, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function in sickle cell anemia. *Kidney Int* 1988;34:500.
53. De Jong PE, Stadius van Eps LW. Sickle cell nephropathy: new insights into its pathophysiology. *Kidney Int* 1985;27: 711.
54. Herrera J, Avila E, Marin C et al. Impaired creatinine secretion after an intravenous creatinine load is an early characteristic of the nephropathy of sickle cell anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:602.
55. Davies SC, Hewitt PE. Sickle cell disease. *Br J Hosp Med* 1984;31:440.
56. Chauhan PM, Kondlapoodi P, Natta CL. Pathology of sickle cell disorders. *Pathol Annu* 1983;18:253
57. Oksenhendler E, Bourbigot B, Desbazeille F, et al. Recurrent hematuria in 4 white patients with sickle cell trait. *J Urol* 1984;132:1201.
58. Osegbe ON. Haematuria and sickle cell disease. A report of 12 cases and review of the literature. *Trop Geogr Med* 1990;42:22.
59. Odita JC, Ugbo-daga CI, Okafor LA, Ojogwu U, Ogisi OA. Urographic changes in homozygous sickle cell disease. *Diagn Imaging* 1983;52:259.
60. Butry A, Cross R, Axelsen R. Analgesic nephropathy and the renal concentrating mechanism. *Pathol Annu* 1977;12:1.
61. Schultz PK, Strife JL, Strife CF, McDaniel. Hyperechoic renal medullary pyramids in infants and children. *Radiology* 1991;181:163.
62. Lang EK, Macchia RJ, Thomas R, et al. Multiphasic helical CT diagnosis of early medullary and papillary necrosis. *J Endourol* 2004;18:49.
63. Van Eps S, De Jong PE. Sickle cell disease. In: Schrier RW, Gomchalk CW, eds. *Diseases of the Kidney*. Boston: Little Brown & Co; 1988: 2561.
64. Sklar AH, Perez JC, Harp RJ, Caruana RJ. Acute renal failure in sickle cell anemia. *Int J Artif Organs* 1990;13:347.
65. Simckes AM, Chen SS, Osorio AV, Garola RE, Woods GM. Kerorolac-induced irreversible renal failure in sickle cell disease: a case report. *Pediatr Nephrol* 1999;13:63
66. Berman LB, Tublin I. The nephropathies of sickle-cell disease. *Arch Intern Med* 1959;103:602.
67. Sklar AH, Campbell H, Caruana RJ et al. A population study of renal function in sickle cell anemia. *Int J Artif Organs* 1990;13:231.

68. Lonsdorfer A, Comoe L, Yapo AE, Lonsdorfer J. Proteinuria in sickle cell trait and disease: an electrophoretic study. *Clin Chim Acta* 1989;181:239.
69. McKie KT, Hanevold CD, Hernandez C, Waller JL, Ortiz L, McKie KM. Prevalence, prevention, and treatment of microalbuminuria and proteinuria in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:140-144.
70. Bakir AA, Hathiwalala SC, Ainis H et al. Prognosis of the nephrotic syndrome in sickle glomerulopathy. A retrospective study. *Am J Nephrol* 1987;7: 110.
71. Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I. Glomerular hemodynamic changes vs. hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1989;35:654.
72. Wigfall O, Ware R, Burchinal MR et al. Prevalence and clinical correlates of glomerulopathy in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 2000;136:749.
73. Lande IM, Glazer GM, Sarnaik S et al. Sickle-cell nephropathy: MR imaging. *Radiology* 1986;158:379.
74. De Jong PE, de Jong-van den Berg LT, Schouten H, Donker AJ, Stadius van Eps LW. The influence of indomethacin on renal acidification in normal subjects and in patients with sickle cell anemia. *Clin Nephrol* 1983;19:259.
75. Keeler R, Wilson N. Natriuretic response to hypervolemia is absent in rats with papillary necrosis. *Am J Physiol* 1989;257:422- 426.
76. Pearson HA. A neonatal program for sickle cell anemia. *Adv Pediatr* 1986;33:381-400.
77. Jinks DC, Minter M, Tarver DA, Vanderford M, Hejtmancik JF, McCabe ER. Molecular genetic diagnosis of sickle cell disease using dried blood specimens on blotters used for newborn screening. *Hum Genet* 1989; 4:363-366.
78. O'Brien RT, McIntosh S, Aspnes GT, Pearson HA. Prospective study of sickle cell anemia in infancy. *J Pediatr* 1976;2:205-210.
79. Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 1985;230:1350-1354.
80. Ducrocq R, Pascaud O, Bevier A, Finet C, Benkerrou M, Elion J. Strategy linking several analytical methods of neonatal screening for sickle cell disease. *J Med Screen* 2001;8:8-14.

81. Eisenberg B, Wapner RJ. Clinical procedures in prenatal diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:611-627.
82. Patrinos GP, Kollia P, Papadakis MN. Molecular diagnosis of inherited disorders: lessons from hemoglobinopathies. *Hum Mutat* 2005;26:399-412.
83. Stinson J and Naser B: Pain management in children with sickle cell disease. *Pediatr Drugs* 2003;4:229-241.
84. Rees CD, Olujohungre AD, Parker NE et al: Guidelines for the management of the painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003, 120:744-752.
85. Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, et al. Pulmonary function abnormalities in children with sickle cell disease. *Thorax* 2004; 59:67-70.
86. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al: Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288-294.
87. Platt O. Prevention and management of stroke in sickle cell anemia. American Society of Hematology, Education Program book. 2006; 12:54-62.
88. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, et al. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood* 2004; 103:3689-3694.
89. Letvin NL, Linch DC, Beardsley GP, McIntyre KW, Nathan DG. Augmentation of HbF production in anemic monkeys by hydroxyurea. *N Engl J Med* 1984;310:869-873.
90. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle cell disease: present and future. *Lancet Neurol* 2006; 5: 501-512.
91. Walker EM Jr, Mitchum EN, Rous SN, et al. Automated erythrocytapheresis for relief of priapism in sickle cell hemoglobinopathies. *J. Urol* 1983; 130:912-916.
92. Lottenberg R, Hassell KL. An evidence based approach to the treatment of adults with sickle cell disease. *Hematology* 2005; 58-64.
93. Splenic sequestration. The Management of sickle cell disease. National Institutes of Health Publication. 4th Ed. 2002: 119-122.
94. Wang WC. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN Eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004: 1263-1312.

95. Transient red cell aplasia. The Management of sickle cell disease. National Institutes of Health Publication, 4th Ed. 2002: 119-122.
96. Trent JT, Kirsner RS. Leg ulcers in sickle cell disease. *Adv Skin Wound Care* 2004; 8: 410-416.
97. Foucan L, Bourhis V, Bangou J et al. A randomized trial of cap to-pril for microalbuminuria in normotensive adults with sickle cell anemia. *AmJ Med* 1998;104:339.
98. Lawson SE, Oakley S, Smith NA. Red cell exchange in sickle cell disease. *Clin Lab. Haem* 1999; 21: 99-102.
99. Swerdlow PS. Red cell Exchange in sickle cell disease. *Hematology* 2006: 48-53.
100. Porter J. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload *Am. J. Hematol* 2007;82: 1136-1139.
101. Harmatz P, Butensky E, Quirolo K, et al. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood* 2000;96:76-79.
102. Hoffbrand AV. Iron chelating therapy. *Curr Opin Hematol* 1995;2; 153-158.
103. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, et al. Deferiprone as an oral iron chelator in sickle cell disease. *Ann Hematol* 2005; 84: 434-440.
104. Cappellini, MD., Cohen, A., Piga, A., et al. A Phase III study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with b-thalassemia. *Blood* 2006;107: 3455-3462.
105. Çetinkaya DA. Orak Hücreli Anemide Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu. 12. Mersin pediatri günleri hemoglobinopati sempozyumu. 2007; 113.
106. Kümi M, Kılınç Y, Etiz L: Hematological findings in the milder and severe forms of sickle cell disease. *Çukurova Üniv Tıp Fak Der* 1982;7:4, 349-352.
107. Hankins JS, Ware RE, Roger ZR, et al: Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia. The Husoft Extension Study. *Blood* 2005; 106: 2269-2275.
108. Kinney TR, Helmes RW, O'Bransky EE, et al: Kids study, a phase I/II trial. Levels of endothelial, neutrophil and Platelet specific factors in sickle cell anemia patients during Hydroxyurea. *Acta Haematol* 1999; 1: 31-37.

109. Steinberg MH, Lu ZH, Barton FB, Terin ML, Charache S, Dover GJ: Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: determinants of response to hydroxyurea. Multicenter Study of Hydroxyurea. *Blood* 1997; 89: 1078-1088.
110. Vichinsky EP. New therapies in sickle cell disease. *Lancet* 2002; 360: 620-631.
111. DeSimone J, Koshy M, Dorn L, et al: Maintenance of elevated fetal hemoglobin levels by decitabine during dose interval treatment of sickle cell anemia. *Blood* 2002;99: 3905-3909.
112. Sher GD, Ginder GD, Little J, Yang S, Dover GJ, Olivieri NF Extended therapy with intravenous arginine butyrate in patients with β -hemoglobinopathies. *N Engl J Med* 1995; 332: 1606-1610.
113. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics*. 1989; 3:500-508.
114. Thomas AN, Pattison C, Serjeant GR: Causes of death in sickle cell disease in Jamaica. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285:633-635
115. Jung K. Urinary enzymes and low molecular weight proteins as markers of tubular dysfunction. *Kidney Int Suppl*, 1994;47:S29-33.
116. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum sistatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J of kidney diseases*, 2000;36:29-34.
117. Randers E, Erlandsen EJ. Serum sistatin C as an endogenous marker of the renal function review *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:389-395
118. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Bricon TL, Martinez- Bru C, GrubbA. Sistatin C as a marker of GFR- history, indications, and futureresearch. *Clin Biochemistry* 2005;38:1- 8
119. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Sistatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48: 699-707.
120. Grubb AO. Cystatin C for GFR *Adr Clin Chem* 2001;35:53-59.
121. Karlsson FA, Groth T, Sege K, Wibbel L, Peterson PA, et al. Turnover in humans of B2 microglobulin : the constant chain of HLA antigens. *Eur J Clin Invest* 1980;10:293-300.

122. Schardijn G, Stadius Van Eps LW, Sweak AJ, Keger JC, Perijn JP . Urinary B 2 microglobulin in upper and lower urinary tract infections. *Lancet* 1979;1:805- 807.
123. Revillard JP, Vincet C . Structure and metabolism of beta 2 microglobulin. *Contr Nephrol* 1988;62:44-53.
124. DiRaimondo CR. Beta 2 microglobulin in peritoneal dialysis patients: serum levels and peritoneal clearances. *Perit Dial Int* 1988;8:43-47.
125. Miller P, Varghese Z. Measurement of retinol binding protein in the assessment of renal allograft function. *Med Lab Sci* 1986; 43:335-339.
126. Bernard AM, Vyskocil A, Mahleu P, Lauwerys R. Effect of renal insufficiency on the concentration of free retinol binding protein in urine and serum. *Clin Chim Acta* 1988; 171:85-94.
127. Barrat MT. Urinary calculi. In: Holliday MA, Vernier RL Eds. *Pediatric Nephrology*. 3rd Ed. Williams & Wilkins 1994:404;1070-1079.
128. Ring E., Zaber G., Erwa W., Haim-Kuttizig M. Urinary excretion of N-acetyl- β -D glucosaminidase in proteinuric states. *Child Nephrol Urol* 1992;12: 15-18.
129. Goto K. Basic and therapeutic relevance of endothelin-mediated regulation. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 1219-1230.
130. Goto K. History of endothelin In: Goldie RG, Hay DWP Eds. *Pulmonary actions of endothelins*. Birkhauser Verlag Basel, Switzerland, 1999:1;1-20.
131. Pollock DM. Endothelin antagonists in the treatment of renal failure. *Curr Opinion Invest Drugs*. 2001; 2:513-520.
132. Nambi P: Endothelin receptors in normal and diseased kidneys. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1996; 23, 326-330.
133. Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa; *Pediatric Nephrology, IPNA*: 2009; 491-500.
134. Battle D, Itsa Rayoungyen K, Arruda JA, Kurtzman NA: Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis in sickle cell disease. *Am J med* 1982;72:188-192.
135. Alvarez O, Zilleruelo G, Wright D, Montane B, Lopez-Mitnik G. Serum cystatin C levels in children with sickle cell disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 533-537.

136. Price RG: The role of NAG in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 1992; 38: 14-19.
137. Baştürk, T., Y. Altuntas, A. Kurklu, L. Aydin, Eren and A. Unsal,. Urinary N-acetyl-B-glucosaminidase as an earlier marker of diabetic nephropathy and influence of low-dose perindopril/indapamide combination. *Renal Fail.* 2006; 28:126-128.
138. Balla AA, Salah AM, Abdalmotaal E, Hoppe B, Bongartz D, Kessler T, Hesse A. N-acetyl- β -D-glucosaminidase excretion in healthy children and in pediatric patients with urolithiasis. *World J Urol* 1998; 16:413-416.
140. Tharaux PL, Hagege I, Placier S et al. Urinary endotelin-1 as a marker of renal damage in sickle cell disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20; 2408-2413
141. Morgan AG, Serjeant GR: Renal function in patients over 40 with homozygous sickle-cell disease. *Br Med J* 1981;282:1181-1183
142. Simonsen O, Grubb A, Thysell H The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45:97-101.
143. Bokenkamp A, van Wijk JAE, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin c and β 2 microglobulin concentrations. *Clin Chem* 2002;48: 1123-1126.
144. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystation C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population *Clin Chem* 1998;44:1334-1338.
145. Baron BW, Mick R, Baron JM: hematuria in sickle cell anemia not always benign: evidence for excess frequency of sickle cell anemia in African Americans with renal cell carcinoma. *Acta Haematol* 1994;92:119.
146. US Renal Data System: annual data report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda MD Chapter XX USRDS, 1999.
147. Powars, DR, Elliot-Mills, DD, Chan, L et al. Chronic renal failure in sickle cell disease: Risk factors, clinical course, and mortality. *Ann Intern Med* 1991; 115:614.
148. Bruno, D, Wigfall, DR, Zimmerman, SA, et al. Genitourinary complications of sickle cell disease. *J Urol* 2001; 166:803.

- 149.** Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, Orringer E, Johnson A, Jennette JC: Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin converting enzyme. *N Engl J Med* 1992;326:910-915.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Adenin
Aa	: Amino asit
A₂	: Hemoglobin A ₂
Abs	: Absorbans
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACE	: Angiotensine converting enzyme (Anjiyotensin dönüştürücü enzim)
AGS	: Akut göğüs sendromu
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Akkiz immün yetmezlik sendromu)
ARMS	: Amplifikasyon refraktör mutasyon sistem
ALP	: Alkalen fosfataz
ASO	: Alel spesifik oligonükleotid
B2M	: Beta 2 Mikroglobulin
Ca	: Kalsiyum
Cl	: Klor
cm	: Santimetre
CO	: Karbon Monoksit
CrCl	: Kreatinin klirensi
Cyc	: Sistatin
dk	: Dakika
dl	: Desilitre
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EACA	: Epsilon-aminokaproik asid
ELİSA	: Enzim linked immünosorbent assay
ET-1	: Endotelin-1
FE_{Cl}	: Fraksiyone klor atılımı
FE_K	: Fraksiyone potasyum atılımı
FE_{Mg}	: Fraksiyone magnezyum atılımı
FE_{Na}	: Fraksiyone sodyum atılımı

FE_{üA}	: Fraksiyone ürik asit atılımı
FE_{üre}	: Fraksiyone üre atılımı
H⁺	: Hidrojen iyonu
H. influenzae	: Haemophilus influenzae
Hb	: Hemoglobin
HbA	: Hemoglobin A
HbArab	: Hemoglobin Arab
HbAS	: Orak hücre anemi taşıyıcı
HbC	: Hemoglobin C
HbF	: Hemoglobin F
HbS	: Hemoglobin S
HbSS	: Homozigot orak hücre anemisi
Hg	: Civa
HKHT	: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
HLA	: Human leukocyte antigen (İnsan lökosit antijeni)
HPLC	: High pressure liquid chromatography (Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi)
IEF	: İzoelektrik fokuslama
Ig A	: İmmünglobulin A
Ig G	: İmmünglobulin G
InCl	: İnülin klirensi
IU	: International unit
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
G	: Guanin
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GFH_{Schwartz}	: Schwartz formülüne göre hesaplanan GFH
GFH_{sistatin C}	: Sistatin C formülüne göre hesaplanan GFH
gr	: Gram
K	: Potasyum
K. pneumoniae	: Klebsiella pneumoniae
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
kDa	: Kilo dalton
kg	: Kilogram

L	: Litre
m	: Metre
m²	: metrekare
MCHC	: mean corpuscular hemoglobin concentration (ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu)
mEq	: mili equivalant
mg	: Miligram
Mg	: Magnezyum
MHC	: Major histokompatibilite antijeni
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mmol	: milimol
mosmol	: Miliozmol
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NAG	: N-asetil- β -d-glukoaminidaz
Ng	: Nanogram
Nm	: nanometre
NO	: Nitrik oksit
O₂	: Oksijen
OHA	: Orak hücreli anemi
OHKAH	: Orak hücre kronik akciğer hastalığı
P	: Fosfor
pH	: Power of hydrogen (hidrojen iyonunun aktivitesi)
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RBP	: Retinol bağlayıcı protein
rpm	: Round per minute (dakikadaki devir sayısı)
RPN	: Renal papiller nekroz
RTA	: Renal tübüler asidoz
S. pneumoniae	: Streptococcus pneumoniae
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
sn	: Saniye
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences

(sosyal bilimler istatistik paketi)

SS	: Standart sapma
T	: Timin
TBM	: Tetrametilbenzidin
TKDU	: Trans kranial doppler ultrasonografi
TPR	: Tübüler fosfor reabsorbsiyonu
USG	: ultrasonografi
ÜA	: Ürik asit
β	: Beta
°C	: Celcius
μl	: Mikrolitre
μmol	: Mikromolar
Δ	: Delta
γ	: Gama

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil1. (Orak Hücreli Anemide Böbrek İşlev Bozukluklarının Başlama Yaşları).....	16
---	----

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. (Orak Hücreli Anemide Böbrekle İlgili Anormallikler).....	16
Tablo 2. (Orak Hücreli Hemoglobinopatilerde Tanısal Test Sonuçları)	23
Tablo 3. (Yirmidört saatlik idrarda yapılan ölçümlerin normal değerleri).....	37
Tablo 4. (Hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri)	43
Tablo 5. (Orak Hücreli Anemili Hastaların Böbrek Yan Etkilerinin yaş gruplarına göre değerlendirilmesi).....	44
Tablo 6. (Grupların idrar incelemeleri açısından kontrol grupları ve birbirleri ile karşılaştırılması).....	47
Tablo 7. (İdrar protein atılımının ağırlı kriz sıklığı ile karşılaştırılması).....	49

EKLER- TEZ ANAMNEZ FORMU

Hastanın Adı Soyadı:

Protokol no:

Doğum Tarihi:

Tel:

Yaş/Cinsiyeti:

Memleket:

Adresi:

Form tarihi:

OHA tanı tarihi:

OHA tipi:

Anne-Baba akrabalığı:

Ailede böbrek hastalığı var mı? Enürezis nokturna? Böbrek taşı? KBY?

Transfüzyon Öyküsü (son 1 yılda): yok 1-4 5-9 >10

Ağrılı kriz sıklığı (son 1 yılda): yok 1-4 5-9 >10

Akut Göğüs Sendromu geçirme öyküsü:

İnme geçirme öyküsü:

Sekestrasyon krizi geçirme öyküsü:

Splenektomi g çirme öyküsü ve tarihi:

Şelasyon tedavisi (ilaç adı) kullanma ve süresi:

Ortalama aldığı analjezik dozu:

Poliüri:

Pollaküri:

Hematüri:

Dizüri:

Enürezis:

Disfonksiyonel işeme:

Yan ağrısı:

Karın ağrısı:

Taş düşürme:

Noktüri:

Geçirilmiş İYE:

HT:

Böbrek yetmezliği:

Diğer semptomlar:

Fizik muayene:

Ağırlık:

Boy:

Kan basıncı:

Patolojik bulgular:

Laboratuvar:

Hb elektroforezi:

HbA	HbA2	HbF	HbS

İdrar İncelemesi

PH	Dansite	Bilirübin	Ürobilinojen	Keton	Protein	Şeker	Nitrit	kan

Mikroskopi:

İdrar kültürü:

24 saatlik idrarda:

Üre:

Kreatinin:

Protein:

Na:

K:

Cl:

Ca:

P:

Mg:

ÜA:

Oksalat:

Sitrat:

B2-Mikroglobulin:

N-asetil glukozaminidaz (NAG):

Reninol bağlayıcı protein (RBP):

Endotelin-1 (ET-1):

Ölçümler:

FE_{Üre}:

GFH:

GFH_{schwartz}:

GFH_{sistatin C}:

Proteinüri:

FE_{Na}:

FE_K:

FE_{Cl}:

Ca atılımı:

TPR:

FE_{Mg}:

FE_{ÜA}:

Üre mg/dl	Kreatin mg/dl	ÜA mg/dl	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca g/dl	P mg/dl

Glukoz mg/dl	ALP U/L	Mg mg/dl	Alb g/dl	T. prot g/dl	Sistatin C

Abdomen USG:

sağ böbrek

sol böbrek

Boyut

Ekojenite

Parankim kalınlığı

Toplayıcı sistemler

Taş

Aldığı tedavi: