

69051

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

**BETA TALASSEMİ MAJORLU
HASTALARDA
BÖBREK FONKSİYONLARININ
İNCELENMESİ**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ALİ ANARAT

UZMANLIK TEZİ

Dr. BEDRİ ALDUDAK

ADANA- 1998

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
İçindekiler	II
Tablo listesi	III
Şekil listesi	IV
Özet	V
Abstract	VII
1. Giriş ve amaç	1
2. Genel bilgiler	3
2.1. Talassemi sendromları	3
2.1.1. Talassemi mutasyonları	5
2.1.2. Talassemilerin coğrafik dağılımı	6
2.1.3. Patofizyoloji	6
2.1.4. Demir metabolizması	8
2.1.5. Talassemi majorda klinik bulgular	9
2.1.6. Laboratuvar bulguları	9
2.1.7. β -talassemide komplikasyonlar	10
2.1.8. Tedavi	12
2.2. Böbrek fonksiyonları	14
2.2.1. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi	14
2.3. Hematolojik hastalıklarda böbrek etkilenimi	25
2.3.1. Orak hücreli anemide böbrek etkilenimi	25
2.3.2. Talassemi majorda böbrek etkilenimi	27
3. Gereç ve yöntem	31
3.1. Hastalar	31
3.1.2. Yöntemler	31
4. Bulgular	34
5. Tartışma	46
6. Sonuçlar	54
7. Kaynaklar	56

TABLO LİSTESİ

SAYFA NO

TABLO I. Hasta ve kontrol grubunda yaş, cins,boy ve ağırlık dağılımı	34
TABLO II. Hasta grubunda tedavi amaçlı uygulamaların dağılımı	35
TABLO III. Hasta ve kontrol grubunda hematolojik ve biyokimyasal parametreler	36
TABLO IV. Hasta ve kontrol grubunda idrar parametreleri	38
TABLO V. Hasta ve kontrol grubunda böbrek fonksiyon testleri	42

ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA NO
Şekil 1. Yaşa göre globin sentez proteinleri	4
Şekil 2. Homozigot β -talassemide patofizyoloji	7
Şekil 3. Orak hücreli anemide varsayılan glomerulonefrit mekanizması	26
Şekil 4. Ferritinin gruplara göre dağılımı	38
Şekil 5. Gruplara göre proteinüri dağılımı	39
Şekil 6. Gruplara göre NAG/Cr oranları	40
Şekil 7. Gruplara göre MDA/Cr oranları	41
Şekil 8. Olgularda ALP- htc ilişkisi	43
Şekil 9. Olgularda ferritin – yaş ilişkisi	44
Şekil 10. Olgularda ferritin – NAG/Cr ilişkisi	44
Şekil 11. Olgularda ferritin – MDA/Cr ilişkisi	45
Şekil 12. Olgularda MDA/Cr – NAG/Cr ilişkisi	45

ÖZET

Beta talassemi majorlu hastalarda demir birikiminin yol açtığı organ yetmezliği en önemli mortalite nedenidir. Hastalıkta en sık tutulan organlar karaciğer, kalp ve pankreastır. Böbrek tutulumu da bildirilen diğer organ tutulumları arasında yer almaktadır. Ancak böbrek tutulumu genellikle preterminal döneme kadar klinik bulgu vermemektedir. Böbrek hasarının oluşmasında uzun süreli anemiye bağlı kronik hipoksinin yanısıra diğer organ hasarlarında olduğu gibi artmış demir yükünün aracılık ettiği oksidatif stres sonucu oluşan lipid peroksidasyonu sorumlu tutulmaktadır. Renal bulguların ortaya çıkmasındaki diğer bir neden de böbrek kan akımında artışa bağlı olarak idrarın yoğunlaştırılmasında önemli rolü olan medüller hiperozmolaritenin azalmasına yol açan hemodinamik değişikliklerdir.

Bu çalışmada beta talassemi majorlu hastalarda böbrek hasarının niteliğini ve patogeneizde etkili olası etkenleri araştırdık. Çalışmaya hemoglobin elektroforezi ve klinik bulgularla tanısı konmuş, düzenli kan transfüzyonu ve % 92 oranında desferroksamin tedavisi alan % 64'ü splenektomili 70 hasta ile yaş ve cins dağılımı açısından aralarında istatistiksel fark bulunmayan 14 sağlıklı olgu alındı ($p>0.05$). Olgulardan hematolojik ve biyokimyasal testler için kan ve zamanlı idrar örnekleri alındı. İdrarla ilgili parametreler sabah idrarlarında çalışıldı. Bütün olgulardan hematokrit, serum demiri, transferrin saturasyonu, ferritin, kan üre azotu (BUN), serum kreatinini(Cr), elektrolitler,ürik asit, fosfor(P), alkalen fosfataz(ALP), idrarda; pH, ozmolarite, protein, N-asetil β -D-glukoz aminidaz(NAG), malondialdehit(MDA), Cr, sodyum(Na), potasyum(K), ürik asit ve P bakılarak gün içindeki değişkenliğin etkisini azaltmak amacıyla protein, NAG ve MDA'nın Cr'e oranları hesaplandı. Glomerüler filtrasyon hızı(GFR) Schwartz formülüne göre hesaplanan endojen kreatinin klirensi(C_{Cr}) ile değerlendirildi. Fraksiyone sodyum ekskresyonu(FE_{Na}), fraksiyone potasyum ekskresyonu(FE_K), fraksiyone ürik asit ekskresyonu(FE_{UA}) ve tübüler fosfat reabzorsiyonu(TRP) hesaplanarak iki grubun sonuçları karşılaştırıldı.

İki grup arasında hematokrit(htc), demir(Fe), transferrin saturasyonu beklendiği gibi farklı bulundu (hepsi için $p<0.001$). BUN, Cr, Na,

idrar ozmolaritesi, C_{Cr} , FE_{Na} , FE_K ve FE_{UA} , değerleri iki grup arasında farklılık göstermedi ($p>0.05$). Serum K, P, ürik asit ve ALP değerleri ile idrar hacmi, idrar pH'ı, idrar Protein/Cr, MDA/Cr, NAG/Cr, TRP değerleri gruplar arasında farklı bulundu. Elde edilen sonuçlar bazı parametrelerde farklılıklar olmakla birlikte daha önce yapılan az sayıdaki çalışmanın sonuçlarıyla paralellik gösterdi.. K, P ve ürik asit değerlerinin hasta grubunda yüksek oluşu hemolize ve artmış eritrosit döngüsüne bağlandı. Hasta grubunda düşük ALP düzeylerinin bozuk osteoblast fonksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünöldü. İdrarda protein/Cr, NAG/Cr ve MDA/Cr oranlarının yüksek oluşu, NAG/Cr ve MDA/Cr ile serum ferritini arasında pozitif korelasyon ilişkisinin bulunması nedeniyle hasta grubunda artmış demir yükünün yol açtığı oksidatif stresin lipid peroksidasyonu aracılığıyla proksimal böbrek tübüllerinde hasara neden olduğu sonucuna varıldı. Distal tübüler fonksiyon bozukluğunun çocukluk yaş grubunda daha ileri tetkikler gerektirdiği ve daha çok erişkin hastalarda bildirilen bu bozukluğun yaşla birlikte artan medöller fibroz sonucu geliştiiği düşünöldü.

Bu bulgular, erken dönemde klinik bulgu vermese bile, beta talassemi majorda proksimal tübüler hasarın ön planda olduğu böbrek hasarının ve fonksiyon bozukluğunun daha okul çocukluğu döneminde varlığını, hasar oluşmasında organizmadaki demir birikiminin ve bunun yol açtığı oksidatif stresin önemini göstermektedir.

Anahtar kelimeler :

Beta Talassemi Major, Böbrek Fonksiyonları,

Ferritin, N - Asetil β -D-glukoz aminidaz (NAG), Malondialdehit (MDA)

ABSTRACT

In patients with β -thalassemia major the most important cause of mortality is organ failure due to iron deposition. The most frequently involved organs are liver, heart and pancreas. Kidney is also affected. However, until the preterminal period the kidney involvement does not usually give any clinical signs. In the formation of kidney injury, in addition to chronic hypoxia due to a long standing anemia, as in other organ injuries the lipid peroxidation that occurs as a result of the oxidatif stress mediated by increased iron load is also held responsible. The other cause of the renal findings is the reduction of the medullary hyperosmolality, that has an important role in the concentration of urine because of the increase in renal blood flow.

In this study the nature of the kidney injury and the possible patogenetic factors were investigated in patients with β -Thalassemia major. This work was carried out on 70 patients with β -Thalassemia major whose diagnosed by hemoglobin electrophoresis, clinical findings and 14 age and sex matched as healthy controls. For the hematologic and biochemical tests blood and timed urine samples were obtained. Urine parameters concerning were studied on morning urine samples. In all cases blood samples were obtained for hematocrit, serum iron, transferrin saturation, ferritin, BUN, creatine, electrolytes, uric acid, Ca, P, ALP, and urine samples were obtained for pH, osmolarity, protein, NAG, MDA, Cr, Na, K, uric acid and P to minimize the effect of diurnal changes, the ratio of NAG, MDA and protein to Cr were calculated. The GFR was assesed according to the values obtained for endogen creatinin clearance by the Schwartz formula. The Fe_{Na} , Fe_K , Fe_{UA} , and TRP were calculated and the results of the two groups compared.

Hct, Fe and ferritin saturations were statistically significant between two groups as expected. ($p < 0.001$ for all of them). BUN, Cr, Na, urine osmolarity, C_{Cr} , Fe_{Na} , Fe_K and Fe_{UA} values were not statistically different between the groups ($p > 0.05$). The serum K, P, uric acid values and the urine volume, urine pH, urine protein/Cr, MDA/Cr, NAG/Cr, and the TRP values were statistically different between two groups. Although there are differences in some parameters, the

obtained results showed a parallel relationship with the few previous studies. Increased K, P and uric acid values of the patient group was attributed to hemolysis and the increased erythrocytic cycle. While the daily urine volume was increased osmolarity showed no difference between two groups. The low levels of ALP among the patient group was thought to be related to impairment of osteoblastic function. The presence of high protein/Cr, NAG/Cr and MDA/Cr ratios in urine and the finding of a positive correlation between the NAG/Cr and MDA/Cr and serum ferritin show to us that have the proximal renal tubular damage as a result of the oxidative lipid peroxidation mediated the iron overload.

These findings are showed that the predominant renal defekt in which proximal tubular dysfunction of β -thalassemia major are also present in childhood even if no early clinical findings are present and the defekt that occurs as a result of oxidative stress due to deposition of iron in the organism are important.

Keywords: β -thalassemia major, Renal Function, Ferritin,

N-acetyl-glucosaminidase (NAG), Malondialdehyd (MDA)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Talassemler, hemoglobin zincirlerinden bir veya daha fazlasının sentezinin azalması ya da hiç yapılamaması sonucu ortaya çıkan heterojen bozukluklar olup, eksik olan zincire bağlı olarak alfa ve beta talassemi şeklinde isimlendirilirler. Hastalar, defektif genin tek veya her iki eş kromozomda bulunmasına göre heterozigot ve homozigot talassemik gen taşıyıcısı, klinik açıdan normal hemoglobin düzeyi veya hafif anemiyle seyrederse talassemi minor, yaşam boyu kan transfüzyonuna gereksinim duyulacak kadar ağır seyirli ise talassemi major veya bu iki formun arasında bir ağırlık derecesi gösterirse talassemi intermedia şeklinde tanımlanırlar^{32,36}.

Talassemi majorlu hastalar çoğunlukla yaşamlarının ikinci altı aylarından itibaren yaşam boyu sürecek kan transfüzyonlarına ihtiyaç duyarlar ve transfüzyon yapılmayan hastalar erken çocukluk çağında yaşamlarını yitirirler. Bu hastalarda kronik aneminin yanısıra etkin olmayan eritropoez ve sık kan transfüzyonları nedeniyle ortaya çıkan demir birikiminin yol açtığı komplikasyonlarla karşılaşılır. Ayrıca transfüzyon gereksinimini azaltmak amacıyla uygulanan splenektomi enfeksiyon eğiliminin artmasına neden olur. Kardiyak hemosiderozis mortalite nedenleri arasında birinci sırada yer alırken; enfeksiyonlar, kronik karaciğer hastalığı ve endokrin bozukluklar diğer ölüm nedenleridir. Talassemide tedavi kan transfüzyonu, demir eliminasyonu, splenektomi ve erken dönemde kemik iliği naklidir²⁵.

Talassemi majorda böbrek tutulumu diğer hastalık komplikasyonları ile karşılaştırıldığında klinik açıdan daha az öneme sahiptir ve muhtemelen bu nedenle daha az araştırılmıştır. Çok fazla çalışma bulunmamakla birlikte talassemide böbreğin idrarı yoğunlaştırma yeteneğinin bozulduğu, idrarda proksimal tübüler hasar göstergesi olarak kabul edilen N-asetil glukozaminidaz ve β_2 –mikroglobulinin arttığı, değişik nedenlerle yapılan böbrek biyopsileri ve otopsi incelemelerinde böbrek dokusunda hemosiderin birikimiyle beraber glomerüller, tübüler ve interstisiyel

hasarın oluştuğu gözlenmiştir. Böbrek hasarının patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte artmış demir yükünün vucutta oksidatif strese yol açtığı, oluşan serbest radikallerin lipid peroksidasyonu yoluyla hücresel hasar oluşturduğu öne sürölmektedir. Nitekim bir lipid peroksidasyonu son ürünü olan malondialdehid talassemik hastaların plazmalarında ve idrarlarında yüksek düzeylerde bulunmuştur^{21,27,35,37,41,50}.

Bu çalışma talassemi majorlu hastalarda böbrek fonksiyonlarını incelemek, olası böbrek hasarının sıklığını ve derecesini belirlemek, hasarın oluşumunda lipid peroksidasyonunun rölünü ve böbrek hasarı ile hastaların klinik ve hematolojik parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Talassemi sendromları

Talassemiler, hemoglobin zincirlerinden bir veya daha fazlasının sentezinin azalması ya da hiç yapılamaması sonucu ortaya çıkan heterojen bozukluklardır. İlk kez Thomas Cooley tarafından 1925 yılında derin anemisi, belirgin hepatosplenomegali, büyüme geriliği ve kemik deformiteleri olan İtalyan ve Yunan kökenli dört çocuktaki benzer bulgular ayrı bir hastalık olarak tanımlanmıştır^{8,32,36}.

Hastalığın genetik yapısı anlaşılmadan önce klinik durum dikkate alınarak sınıflandırma yapılmıştır. Belirgin klinik bulguları ve derin anemisi olan hastalar *talassemi major*, düzenli kan transfüzyonu gerektirmeyecek düzeyde anemisi olanlar ise *talassemi intermedia* olarak adlandırılmıştır. Talassemilerin kalıtsal özelliklerinin anlaşılmasından sonra, anormal eritrosit morfolojisi olmasına rağmen anemisi olmayan ya da çok hafif olan talassemi majorlu hastaların anne, baba ve yakınlarındaki klinik tabloya ise *talassemi minor* denmiştir. Talassemi geni taşımasına rağmen anemi ya da anormal eritrosit morfolojisi göstermeyenler de *talassemi minima* olarak kabul edilmiştir.

Günümüzde ise sınıflandırma farklı polipeptid zincirlerinin eksik sentezlenmesine göre yapılmaktadır. Örneğin α zinciri eksikse *α -talassemi*, β zinciri eksikse *β -talassemi* adıyla adlandırılır^{32,36,42}.

Memelilerin oksijen transport proteini olan hemoglobin yaklaşık 50x55x64 Å boyutlarında olup, 64.400 dalton molekül ağırlığında ve tetramerik yapıdadır. Demir içeren hem grupları ve protein yapısındaki globinden oluşan kompleks bir proteindir. α benzeri ve non α olmak üzere iki çift polipeptid zinciri içerir⁴⁴.

Eritropoez embriyoda 19. günde yolk kesesinde intravasküler ve megaloblastik olarak başlar ve gestasyonun 11. haftasında yolk kesesinde mezoblastik eritropoez olarak sonlanır. Karaciğerde eritropoetik aktivite 6. haftada başlar. 9-24. haftalar arasında eritrosit üretiminin ana kaynağı karaciğerdir. Kemik iliğinde eritropoez ilk olarak 10-11 haftalık embriyoda başlar ve aktivitesi giderek artar.

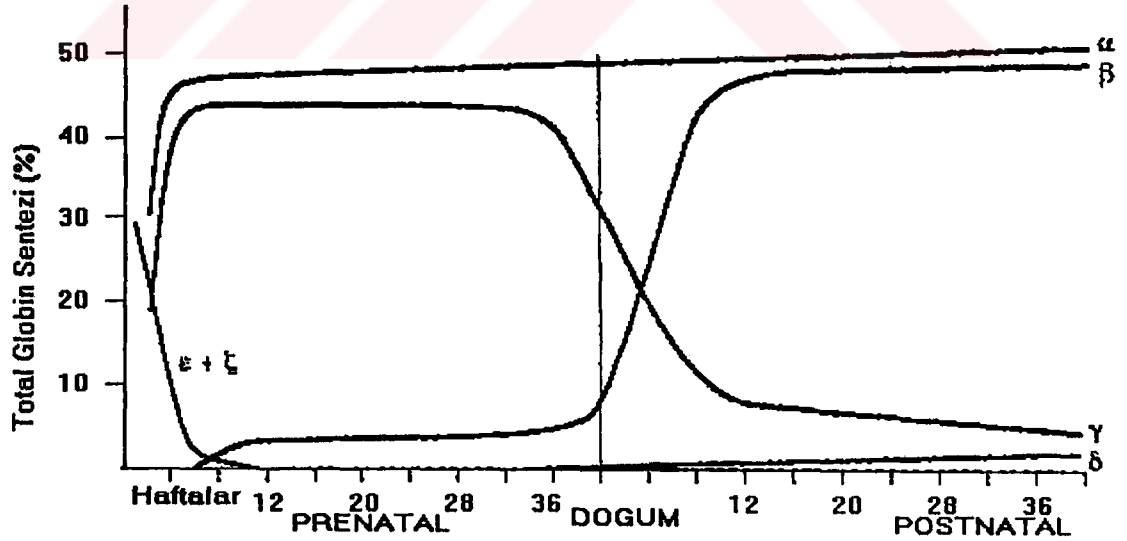
Daha az olarak bağı dokusu böbrek, dalak, timus ve lenf nodlarında da görülür⁴⁷.

Gelişme sürecinde insan organizmasında farklı yapıda hemoglobinler sentezlenir. Embriyoda ilk sentezlenen globin zinciri α zincirine benzeyen zeta (ξ) ve β zincirine benzeyen epsilon (ϵ)'dur. Beş ile altı haftalık gestasyondan önce görülen esas hemoglobin Hb Gower I (ξ_2, ϵ_2)'dir. Hemoglobin Gower II (α_2, ϵ_2) 4-13 haftalar arasında embriyoda görülür. Hb Portland ($\xi_2\text{-}\delta_2$) erken dönemde bulunan diğer bir hemoglobindir^{25,47}.

Major eritropoezin yolk kesesinden karaciğere geçtiği dönemde ξ ve ϵ zincirinin sentezi azalırken α ve δ zincirlerinin sentezi artar. 4-6. gestasyonel haftalardan itibaren fetal yaşamın esas hemoglobini Hb F 'dir. Hb F, miadında yeni doğanlarda toplam hemoglobinin %53-95'ini oluşturur ve doğumdan sonra giderek azalır. Hb F 6 aylık çocukta toplam hemoglobinin %2-3'ünden azını oluşturur. Yetişkinlerde %1'in altındadır⁴⁷.

Normal yetişkin hemoglobini olan Hb A (α_2, β_2) ilk olarak 9 haftalık embriyoda gösterilebilir ve giderek artarak yeni doğanda toplam hemoglobinin % 20'sine, yaşamın 6-12. ayları arasında normal erişkin düzeyi olan %96-98'e ulaşır⁴⁷.

Gelişim sırasında globin sentez proteinleri Şekil 1'de gösterilmiştir²⁵.



Şekil 1. Yaşa göre globin sentez yüzdeleri

2.1.1. β -Talassemi mutasyonları

Talasseminin moleküler patolojisi gen klonlanması, DNA dizi analizi ve gen fonksiyonlarının değerlendirilmesi gibi tekniklerin gelişimi sonucu açıklığa kavuşmuştur. β talassemiler, β globin zinciri sentezinde ve mRNA üretiminde azalmaya yol açan, gen regülasyonu ve ekspresyonunu etkileyen mutasyonlardan kaynaklanır. İnsan hemoglobinlerinin globin kısımlarını şifreleyen genler iki kümede toplanmışlardır. α -benzeri genler 16. kromozomda ve β -benzeri genler 11. kromozomda yerleşmişlerdir ^{32,36}.

Talassemiye yol açan mutasyonların insanlık tarihinde spontan olarak geliştiği bilinmektedir. 1949'da Hablancé'nin endemik olduğu tropikal ve subtropikal bölgelerde talassemilerin sık görülmesinden dolayı, heterozigotluğun malaraya karşı direnç sağladığını ileri sürmüştü, bu hipotez mikroepidemiolojik çalışmalarla da desteklenmiştir ³⁶.

Homozigot β talassemilerin β zincir sentezinin azaldığı β^+ -talassemi ve β zincirinin hiç yapılmadığı β^0 -talassemi olmak üzere iki esas tipi vardır. β^+ -talassemili hastalarda kemik iliğindeki normoblastlarda ve retikülositlerde β globin mRNA miktarı 3-10 kat azalmış olup, bu azalmaya paralel olarak β globin sentezi de azalmıştır. Homozigot β^0 -talassemili hastalarda ise β -globin sentezi hiç yapılmamaktadır. Bu durum hastaların yarısında eritrosit prekürsörleri ve retikülositlerdeki β globin mRNA eksikliği ya da yokluğuna, diğer yarısında ise β globin sentezleyen inaktif β globin mRNA'ya bağlıdır ³².

Yalnızca bir β talassemi geni olan bireyler klinik olarak iyidir. İki allelik geni taşıyanlar homozigot olarak kabul edilir. Bu terminoloji fonksiyonel olup, talassemilerin heterojenitesinin çok fazla olması, homozigot olarak adlandırılmış vakaların çoğunun β -talassemi için çift heterozigot gen taşıması nedeniyle genetik olarak doğru değildir ³².

Etkilenen bireylerden izole edilen β globin genlerinin klonlanması ve dizilerinin

çözümlemesi sonucunda 100'e yakın mutasyon belirlenmiştir. Bu mutasyonlar iki gruba ayrılır^{32,36}.

1. β globin mRNA transkripsiyonunu değiştirenler

- promotor bölge mutasyonları
- zincir sonlandıran mutasyonlar

2. mRNA processingini değiştirenler

- splice_kavşağı mutasyonları
- konsensus değişiklikleri oluşturan mutasyonlar
- yeni splice sinyalleri üreten mutasyonlar
- ayrılma defekti yapan mutasyonlar

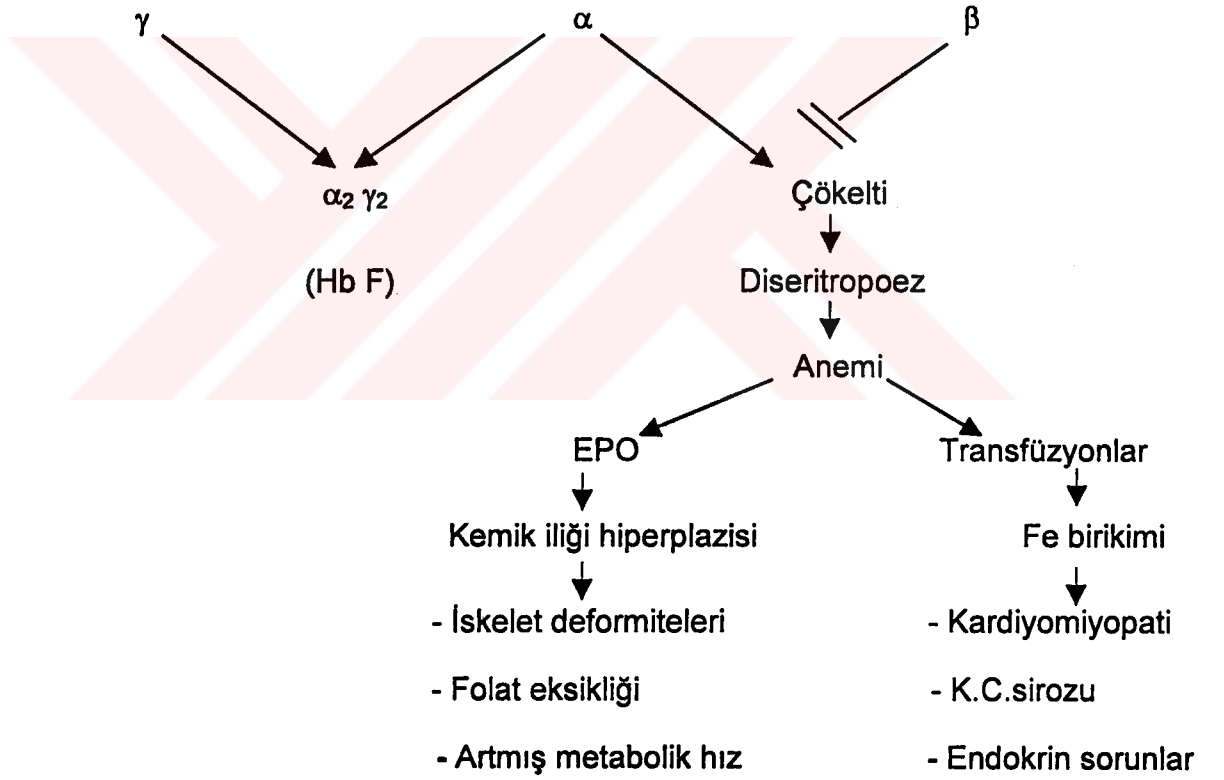
2.1.2. Talassemilerin coğrafik dağılımı

Talassemlerin hafif formları dünyada en sık görülen genetik bozukluk iken, ağır şekilleri daha az görülmesine rağmen önemli mortalite ve morbidite nedenidir. α -talassemler Afrika, Malezya, Çin ve Hindistan'da sık görülürken, β -talassemi Afrika ve Akdeniz'e komşu ülkelerde yüksek insidansa sahiptir. Daha az olarak Ortadoğu, Hindistan, Pakistan ve Çin'de görülmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünün β -talassemi taşıyıcısı olduğu bilinmektedir. β -talassemi taşıyıcılığı Türkiye'de %1.5-2, Çukurova bölgesinde % 0.9-3.9 olarak bildirilmiştir^{2,22,32,36}.

2.1.3. Patofizyoloji

Talassemlili hastadaki genetik defektin ya da defektlerin yapısı sentez eksikliğinin derecesini belirler. Bir veya birden fazla polipeptid zincirinin eksikliği hemoglobin sentezinin azalmasına, α ve non- α zincir yapımı arasındaki dengenin bozulmasına yol açar. Tamamlayıcı globin zinciri yokluğunda sentez hızı normal olan zincirler agregatlar ya da inklüzyonlar oluşturur. Suda iyi erimeyen bu agregatlar kemik iliğindeki öncül eritroid seri hücrelerinde membran deformabilitesini artırır, oksidan stres yaratır ve geri

dönüşümsüz membran hasarına yol açarak intramedüller hemolize ve derin anemiye yol açar. Aynı nedenle dolaşımdaki eritrositlerin dalakta yıkımı artar. Aneminin yol açtığı fazla miktarda eritropoetin salınımı kemik iliğinde eritroid hiperplaziye yol açarak iskelet deformiteleri ile sonuçlanır. Aynı nedenle enerji ve folat ihtiyacı artar. Bu mekanizmayla bazı nadir genetik defektlerde anemi fonksiyonel olarak kompanse edilirken, genellikle hastalar yaşam boyu düzenli kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Gerek transfüzyonlar gerekse barsaktan artmış demir Emilimi hemosiderozise ve buna ikincil gelişen organ hasarlarına yol açar. β -talassemi majorda patofizyoloji aşağıda Şekil 2'de şematize edilmiştir ^{25,32,36}.



Şekil 2: Homozigot β talasemide patofizyoloji.

2.1.4. Demir metabolizması

Total vucut demir içeriği normal bir erişkinde yaklaşık 4 gramdır. Bunun %60-65'i eritrositler içindeki hemoglobinde, %10'u iskelet kaslarında miyoglobinde, %5'i hem içeren proteinler (katalaz, sitokromlar), demir-sülfür kompleksli mitokondriyal enzimler ve demire bağlı enzimlerde (prolil ve lizil hidroksilaz, ribonükleotid redüktaz) bulunur. Kalan %20-25'i ferritin veya hemosiderin şeklinde depolanır. Sadece eser miktarda demir plazmada demir proteini olan transferine bağlı olarak dolaşır²³.

Demir dengesi normalde demir absorpsiyonu tarafından kontrol edilir, demir depoları ve demir emilimi ters ilişkilidir. Depolarda azalma olduğunda absorpsiyon artar, demir birikiminin fazla olduğu durumlarda absorpsiyon azalır. Eritropoetik aktivite artışı, demir absorpsiyonunun artışı ile sonlanır. Normal batı diyeti 10-20 mg/gün demir içerir ve bunun 1-2 mg'ı absorbe edilir. Normal erkeklerde ve menstrüasyonu olmayan kadınlarda demir kaybı esas olarak barsak mukoza hücrelerinin deskuamasyonu, daha az olarak da cilt, idrar ve safra ile olur^{3,23,48}.

Demir emilimi jejenumun üst kısımları ve duodenumda gerçekleşir. Absorpsiyon işlemi aktif bir olaydır ve demir transportu bir gradiente karşı gerçekleşir. Ancak buradaki mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Demir mukozal hücre içinde bulunan sitozolik havuza girer. Bir kısmı bu havuzu geçerek ferritin olarak depolanır ve daha sonra mobilize olur, ya da mukozal hücre dökülmesi ile atılır. Diğer dokulardaki hücreler için gerekli kısım ise kandaki major transport proteini olan transferrine bağlanır. Transferrin, molekül ağırlığı 77.000 dalton olan ve büyük ölçüde karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. İki ferrik demir molekülü bağlayabilir ve serumdaki total demir bağlanmasından sorumludur (250-370µg/dl). Bu da 1/3'ünün demir ile satüre olduğunu gösterir. Retikülosit ve hepatositler içine demirin fizyolojik olarak girişi hücre yüzeyinde bulunan ve demir yüklü transferrini tercih eden transferrin reseptörlerine bağlıdır. Reseptör-demir kompleksi hücre içine alınır, daha sonra demir serbestleşir. Hücre demire doyduğunda transferrin reseptörleri inhibe olurlar. Transferrin tamamen satüre

olduğunda demir transferrine bağlı olmaksızın dolaşır ve düşük moleküler ağırlıklı şelatörler ile ilişkiye girer. Demir bu formda iken doymuşluk olmaksızın hücre içine serbestçe girebilir. Demir hücrelerde molekül ağırlığı 480.000 dalton olan ferritin şeklinde depolanır. Ferritin protein olan apoferritin ve demirin kombinasyonundan oluşur. Elektron mikroskopide sitoplazmada serbestçe bulunan 50 A° çaplı partiküller şeklinde görülür. Tek bir ferritin molekülü 4.500 demir atomu depolayabilir. Yüksek demir konsantrasyonu apoferritin sentezini uyarır. Ferritin moleküllerinin yıkılması sonucu oluşan agregatlar ferrisiyanit ile mavi granüller şeklinde boyanan hemosiderini oluşturur. Demirin yaklaşık 1/3'ü bu formda depolanır ve depo hastalıklarında artar^{3,23,48}.

2.1.5. Talassemi Majorda klinik bulgular

β talassemili hastalarda yaşamın ilk birkaç ayında klinik bulgular görülmeyebilir. Tanının genellikle konduğu yaş 6 ay ile 2 yaş arası olup nadiren 3-5 yaşa kadar gecikebilir. Tanı konduğu sırada hastalar soluk olup, büyüme-gelişme geriliği ve karında şişlik vardır. Doğumdan sonra anemi ve eritrositlerdeki morfolojik bozukluklar en erken 6.haftada, splenomegali de 8.haftada ortaya çıkar. Transfüzyon yapılmadığı takdirde hemoglobin 3-5 g/dl'ye düşer ve karakteristik klinik tablo kısa boy, göreceli olarak büyük bir baş ve karın şişliği gelişir. Maksiller hiperplazi, burun kökü çöküklüğü ve üst dişlerin öne fırlaması gibi kraniofasial değişiklikler talassemik yüzü oluşturur. Hastalarda hafif bir sarılıkla birlikte karaciğer, dalak ve kalp büyüklüğü bulunabilir^{32,36,42}.

2.1.6. Laboratuvar bulgular

En önemli bulgu mikrositer anemidir (MCV 48-72 fl), tranfüzyon öncesi hemoglobin konsantrasyonu 2.5-6.5 g/dl arasındadır. Anizositoz belirgin olup hücrelerin çapları 3-15 µm arasında değişir. Çok sayıda target hücresi ve belirgin bazofilik noktalanma görülebilir. Retikülosit sayısı etkisiz eritropoeze bağlı olarak genellikle % 1'in altındadır^{32,36}.

Eritrositlerin ozmotik fragilitesi belirgin olarak azalmış, kemik iliğinde ise eritroid hiperplazi belirgindir (eritroid seri/miyeloid seri ≥ 20) ve eritroid prekürsörlerde hemoglobin miktarı eksiktir. Kan yapımının artmasına bağlı olarak periferik kanda beyaz küre ve trombosit artar ³².

Kemik iliği prusya mavisini ile boyandığında belirgin miktarda demir birikimi saptanır ve sıfır ile altı arasında derecelendirilir. Kemik iliğinin elektron mikroskopik incelenmesinde genç eritroid seri hücrelerinde α zincir çökeltileri ile, hem eritroblastlarda hem de makrofajlarda sitoplazmada ve hücre organellerinde ferritin ve hemosiderin şeklinde demir birikimi görülür ^{30,54}.

Kronik hemolize ve ineffectif eritropoeze bağlı olarak indirekt bilirubin yüksekliği ve diğer biyokimyasal hemoliz bulguları olabilir. Serum demiri, ferritini artmış, demir bağlama kapasitesi hafif azalmış olup transferrin saturasyonu % 80'nin üzerindedir. Hemoglobin elektroforezinde HbF %20-100, HbA₂ %2-7, HbA %0-80 arasında değişebilir ^{32,36}.

2.1.7. β - Talassemide komplikasyonlar

a) İskelet değişiklikleri

Kemik iliği kavitesinin genişlemesi ve kemik korteksinin incelmeyeine bağlı kemik değişiklikleri gelişir. En erken değişiklikler el ve ayaklarda olup metakarp, metatars ve falankslarda dikdörtgen veya konveks bir görüntü oluşur. En fazla dikkati çeken değişiklikler yüz kemikleri ve kafatasında izlenir. Maksiller hipertrofi dental deformite, maloklüzyon, frontal ve zigomatik kemiklerin büyümesi kaba yüz görünümünü oluşturur ^{32,36}.

Uzun kemiklerde medullanın genişlemesi ve korteksin incelmeyeine patolojik kırıklara yol açar. Kaburgalarda çentiklenme ile birlikte genişleme görülür ve vertebralarda kompresyon kırıkları gelişebilir ³².

b) Endokrin anormallikler

Endokrin anormalliklerin demir yüklenmesine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Patolojilerin çoğu uzun bir sürede yavaş olarak gelişir ve genelde yaşamın 2. dekadına kadar bulgu vermez^{9,32}.

Büyüme Geriliği: Erken takip ve tedavi programına alınmayan hastalarda büyüme geriliği kuraldır ve orta derecede kemik yaşı geriliği ile beraberdir. Düzenli takip ve tedavi ile büyüme geriliği 2. dekada kadar ertelenebilir. Büyüme geriliği bir veya daha fazla hormon ile bağlantılı olabilir. Mekanizma olarak hemosiderozise bağlı büyüme hormonu eksikliği veya somatomedinlerin hepatik sentezinde azalma düşünülmektedir. Puberte gecikmiş olup, çoğunlukla tamamlanmamıştır. Seksüel gelişim geriliği primer end organ cevapsızlığından ziyade hipotalamo-hipofizer fonksiyon bozukluğuna bağlıdır^{6,9,25,32,36}.

Tiroid Bezi: Daha çok büyük hastalarda demir birikimine bağlı olarak tiroid fonksiyon bozukluğu gelişmekte T_3 düşük TSH yüksek bulunmaktadır^{25,32}.

Adrenal Bezler: Adrenal bezde primer demir depolanma yeri zona glomerulozadır. Bazal glukokortikoid ve insulin provakasyon testine ve ACTH'ya cevap büyük hastalarda azalmasına rağmen, daha genç hastalarda normaldir^{32,36}.

Pankreas: Talassemide sık görülen komplikasyonlardandır. İnsulin üretiminde azalma ve insulin direncine bağlıdır. Glukoz toleransının bozulmasından birkaç ay sonra diabetes mellitus ortaya çıkar^{25,32,36}.

Paratiroid: Büyük hastalarda hipoparatiroidi sık rastlanan bir komplikasyondur. Osteoporoz, patolojik kırıklar ve bel ağrısı eşlik eder. Serum PTH ve kalsiyum düşük, fosfat yüksektir^{25,32}.

c) Kalp - akciğer komplikasyonları

Hastaların büyük bir kısmı kardiyak nedenle ölür. Demir önce ventrikül miyokardında daha sonra da iletim sisteminde birikir. Kardiyomyopati fatal seyreden atrial veya ventriküler aritmi, AV blok ya da kalp yetmezliği şeklinde ortaya çıkar^{25,32,36}.

Akciğer bozukluğunun demir depolanmasına ve büyümüş dalak tarafından diyafragmanın itilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Solunum fonksiyon testleri küçük hava yollarında tıkanma ve hiperinflamasyonu ya da restriktif akciğer değişikliklerini gösterir.¹²

d) Karaciğer

Talassemik vakalarda karaciğer hastalığı eritropoetik hemokromatozisin iyi bir örneğidir. Artmış intestinal demir Emilimi hepatoselüler siderozise yol açar. Yapılan kan transfüzyonları demir yüklenmesini daha da artırır ve kupfer hücresi siderozisi gelişir. Kupfer hücre siderozisi rölatif olarak zararsızdır, ancak makrofajların depolama kapasitesi aşıldığında, demir hepatositlere yeniden dağılır. Sonuçta kombine tipte siderozis gelişir. Organ parankiminde artmış demir birikimi hücre hasarı ve fonksiyonel yetersizliğe, fibrozis ve siroz gelişimine yol açar^{3,14,23,30,48}.

2.1.8. Tedavi

Talassemi majorlu ve transfüzyona bağımlı hastalarda tedavi 5 grupta incelenir^{25,32,36,42}.

1. Transfüzyon tedavisi
2. Splenektomi
3. Demir şelasyonu
4. Kemik iliği nakli
5. Komplikasyonların tedavisi

1. Kan transfüzyonu: Günümüzde ineffectif eritropoezi baskılamak ve buna bağlı ikincil komplikasyonları önlemek amacıyla hemoglobin konsantrasyonunu 10 mg/dl üzerinde tutacak şekilde hipertransfüzyon rejimleri uygulanmaktadır^{25,32,36,42,45}.

2. Transfüzyon gereksiminin % 50 oranında arttığı, yıllık kan transfüzyonu ihtiyacının 200-250 ml/kg'ı aştığı ve dalak büyüklüğünün mekanik basınca yol açtığı hastalarda splenektomi endikasyonu vardır^{32,36}.

3. Demir şelasyonu : Gerek transfüzyonların gerekse artmış intestinal demir emiliminin neden olduğu demir yüklenmesi talassemili hastalarda yaşam süresini kısıtlayan başlıca faktördür. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda etkin demir şelasyonu sağlayacak ajan olarak sadece desferoksamin klinik kullanıma sunulabilmiştir. Deferoksamin, streptomices pilosus'tan elde edilen bir hidroksilamindir. Hücre içine girer, demir ile şelat yaparak demirin intestinal ve renal yolla atılımını sağlar. Subkütan veya intravenöz kullanılır.

4. Kemik iliği transplantasyonu: Portal fibrozis ve hepatomegalisi olmayan hastalarda HLA uygun donörden yapılan kemik iliği transplantasyonu kesin tedavi sağlamaktadır. Bir hasta grubunda 3 yıllık hastaliksız yaşam oranı % 90'nın üzerinde bulunmuştur^{1,31,36,39,42,53}.

2.2. Böbrek Fonksiyonları

Böbreğin 2 önemli fonksiyonundan biri vücudun sıvı ve elektrolit dengesini sağlamak, diğeri ise vucutta metabolik olaylar sonucu oluşan ya da dışardan alınan zararlı atıkları vucuttan uzaklaştırmaktır. Bu işlevler plazmanın glomerülden süzülmesi ile başlar ve vücudun ihtiyaç duyduğu maddelerin geri emilimi, istenmeyen maddelerin de idrarla atılımı ile sonlanır. Böbrekler bu görevleri yanısıra, asit-baz dengesinin düzenlenmesi, kan basıncının regülasyonu, eritropoetin salgılanması ve D vitamini sentezi gibi işlevlere de sahiptir¹⁵.

2.2.1. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi:

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde rutin biyokimyasal testler, glomerüler fonksiyon testleri ve tübüler fonksiyon testlerinden yararlanılır^{10,51}.

A. Rutin biyokimyasal testler:

a. Elektrolitler

SODYUM: Normalde plazma sodyum yoğunluğu 135-145 mmol/l arasındadır, anormal değerler hücre dışı sıvıda sodyum/su oranının bozulduğunu gösterir. Hiponatremi durumlarında su fazlalığı veya sodyumun az alımı ya da kaybı söz konusudur. 24 saatlik idrarla sodyum atılımı normalde diyetle alınan sodyum miktarına bağlıdır. Su diürezisi olmaksızın idrar sodyum içeriğinin 10 mmol/L'den düşük olması damariçi volüm azlığını gösterir. Böbrekte sodyum geri emilimi esas olarak proksimal tübülde aktif transport ile olur ve tübüler sodyum geri emilimi en çok fraksiyone sodyum ekskresyonu hesaplanarak değerlendirilir¹⁰.

POTASYUM: Normal plazma yoğunluğu 3.5-5.5 mmol/L'dir. Glomerülden filtre edilen potasyumun tümü proksimal tübülden aktif transport ile geri emilirken idrarla atılan potasyumu distal kıvrımlı tüp ve toplayıcı duktustan salgılanan potasyum oluşturur. Kronik böbrek yetmezliğinde hiperpotasemiye eğilim artarken, fanconi sendromu, renal tübüler asidoz ve hiperaldosteronizmde idrarla potasyum kaybı artarak hipopotasemi oluşur.

Hipopotasemi varlığında anlık idrarın potasyum içeriği 20 mmol/L'nin üzerinde ise anormal renal kayıp söz konusudur¹⁰.

BİKARBONAT: Standart plazma bikarbonat düzeyi çocuklarda 20-26 mmol/L olup pCO₂ ve hemoglobinin oksijen ile saturasyonundan etkilenir. Hiperventilasyon, renal veya gastrointestinal kayıplar, artmış asit üretimi (laktik asit ve diğer organik asidemiler) ve asitlerin ortadan kaldırılmasının azalması hipobikarbonatemiye yol açarken, solunum yetmezliği ve uzun süren kusmalarla asit ve klor kaybı plazma bikarbonatında artışa neden olur¹⁰.

ANYON GAP: Elektriksel nötralityi idame ettirmek için plazmada anyonlar ve katyonlar eşitlenmiştir. Plazma sodyumu ve potasyumu büyük oranda klor ve bikarbonat ile dengelenmiştir ancak ölçülemeyen diğer iyonlar anyon gap'a neden olurlar. Normalde anyon gap 9-13 mmol/L olup laktik asidoz, diabetik ketoasidoz, kalıtsal organik asidemiler ve kronik böbrek yetmezliğinde aşırı fosfat ve sülfat yükü nedeniyle artar.

KALSİYUM: Normal plazma kalsiyum yoğunluğu yaşa bağımlı olarak 9-11 mg/dl arasında değişmekte olup böbrekte filtre edilen kalsiyumun %99'undan fazlası geri emilir. Parathormon kalsiyumun distal tübülden geri emilimini ve kemik dokudan mobilizasyonunu artırır. Hipoparatiroidizm, D vitamini eksikliği ve kalsiyum emiliminin barsaktan bozulduğu durumlarda hipokalsemi görülürken, hiperparatiroidizm ve D vitamini entoksikasyonunda hiperkalsemi oluşur. Normal diyetle beslenen çocuklarda idrarla kalsiyum atılımı 4 mg/kg/gün'den azdır. Anlık idrarda Ca/Cr oranı ise yaşa göre değişmekle birlikte 2 yaş üzerinde 0.25'in altındadır¹⁰.

FOSFAT: Normal plazma fosfat yoğunluğu (inorganik fosfor olarak) 1.2-2.5 mmol/L arasında olup yaşa bağlı olarak değişir. Glomerülden süzülen fosfatın %80-85'i tübüllerden geri emilirken diyetle alınan fosfat miktarına bağlı olarak sağlıklı bireylerde de önemli miktarda fosfatüri mevcuttur. Parathormon hem distal hem de proksimal tübülde fosfatın geri emilimini inhibe ederek idrarla fosfat atılımını artırır¹⁰.

b. Organik bileşikler

ÜRE: Protein-azot katabolizmasının son ürünüdür. Çocuklarda normal plazma düzeyi 4.23-6.23 mmol arasında değişmekte olup bu miktar 10.2-15.0 mg/dl BUN'e denktir. Plazma üre yoğunluğu glomerül filtrasyon hızı ile değiştiği gibi fazla protein alımı, katabolik stres ve dehidratasyonla da arttığı için böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sınırlı kullanıma sahiptir^{10,20,51}.

KREATİNİN: Kreatinin, kreatin ve fosfokreatin metabolizmasının ürünü olup ağırlıklı olarak iskelet kaslarında sentezlenir. % 85-90 glomerüler filtrasyon ile atılırken % 10-15'i tübüler sekresyonla atılır. Ancak kronik böbrek hastalığı olanlarda oransal olarak tübüler sekresyon daha fazla olur. Çoğu klinik durumda Cr sentezi sabit kalır ve serum Cr düzeyi böbrek atılım hızını yansıtır. Ezilme yaralanmaları veya rabdomiyoliz durumlarında böbrek fonksiyonları normal olduğu halde serum Cr düzeyi yükselebilir. Fazla miktarda pişmiş et alımı da geçici Cr yükseklğine neden olabilir. Buna karşın malnütrisyon veya kas hastalığı nedeniyle kas kütlesi azalmış olan hastalarda serum Cr düzeyi düşer. Normal koşullarda GFR'deki %50 azalma serum Cr değerinde 2 katı artışa neden olur. Ancak GFR'nin daha düşük olduğu durumlarda ayrı miktarda Cr artışı çok daha düşük GFR azalmasında olabilir. Serum Cr değerleri kas kitlesine bağımlı olarak yenidoğan döneminde 0.35 ± 0.05 mg/dl ile 1-5 yaş arasında 0.30-0.61 mg/dl, 5-18 yaş arasında 0.40-1.00 mg/dl değerleri arasında değişmektedir^{10,19,20,46}

c. Kan proteinleri

Plazma proteinlerinin kalitatif ve kantitatif olarak ölçülmesi bazı böbrek hastalıklarının tanı ve takibinde sık olarak başvurulan bir yöntemdir.

d. İdrar proteinleri

Normal fonksiyonel böbreklerde günlük proteinüri miktarı erişkinlerde 150 mg'dan, çocuklarda 4 mg/m²/saat'den azdır. Proteinler tip ve köken olarak heterojen

olup plazma proteinleri, renal doku enzimleri, antikorlar ve böbrek salgılarından oluşurlar. Artmış protein daima patolojiktir. Atılan proteinin niteliğinin belirlenmesi tanısasal öneme sahiptir. Proteinüri kaynak açısından glomerüler veya tübüler olabilir ^{10,34}.

GLOMERÜLER PROTEİNÜRİ: Glomerül büyüklük ve iyonik yüke bağımlı ultrafiltrasyon yaptığından albümin (MA 66.000 dalton) ve büyük moleküler ağırlığa sahip diğer plazma proteinlerine neredeyse geçirgen değildir. Ancak plazma yoğunluğu ultrafiltrata oranla çok yüksek olduğundan bir miktar albumin süzülür ve çoğu proksimal tübülde endositoz yoluyla geri emilir. Bu nedenle idrarda artmış albumin miktarı, glomerüler geçirgenliğin artışı veya tübüler geri emilimin azlığı ya da her ikisinin birlikte oluşuna bağlıdır. 2 gr/günden daha fazla proteinüri çoğunlukla glomerüler kaynaklıdır ^{10,34,52}.

TÜBÜLER PROTEİNÜRİ: Genellikle molekül ağırlığı 40.000 daltondan daha küçük olan proteinlerin tanımlandığı düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin (DMAP) idrarda ölçümü renal tübüler bir patolojinin tanısı için önemlidir. DMAP'ler glomerülden daha serbestçe geçerler ve % 99.9'u proksimal tübülden geri emilerek tübüler lizozomlarda katabolize olurlar³³.

✓ **LİZOZOM:** Moleküler ağırlığı 14.400 dalton olup çocuklarda tübüler hastalığın tanısında yıllarca kullanılmıştır. Ancak diğer tanısasal belirleyicilere göre daha az spesifik olup ölçümü çok zordur ^{4,17}.

✓ **β_2 MİKROGLOBULİN (β_2M):** Molekül ağırlığı 11.600 dalton olan ölçümü pahalı ancak plazmada proteine bağlı olarak taşınmadığından gerçek fraksiyone atılımı hesaplanabilen bir proteindir. Ancak asit idrarda dayanıksız olması -birikmiş idrarda ölçümünde hata getirebileceğinden- klinik kullanımını sınırlamaktadır ^{10,11}.

✓ **RETİNOL BAĞLAYICI PROTEİN (RBP):** Molekül ağırlığı 21.000 dalton ağırlığında olan asit idrarda β_2M 'e oranla daha stabil olduğundan tübüler proteinürinin tanımında klinik kullanımı en çok önerilen DMAP'dir.

Ayrıca Tamm Horstfall glikoproteini (THG) ve N-asetil-β-D-glukozaminidaz (NAG) böbrekten salgılanan tübüler proteinlerdir.

✓TAMM HORSTFALL GLİKOPROTEİNİ (THG): İdrarda normalde bulunan esas proteindir ve henle kulpunun çıkan kalın kolundan aktif olarak salgılanır. Ancak THG atılımı ve böbrek patolojisi arasında bir korelasyon yoktur ¹⁰.

✓N-ASETİL-β-D-GLUKOZAMİNİDAZ (NAG): Büyük moleküler ağırlıklı bir lizozomal enzim olup proksimal böbrek tübülüs hücrelerinde oldukça aktiftir. NAG glomerülden filtre olmaz, ancak filtrat proksimal tübül boyunca akarken filtrata geçer. Proksimal tübüler hücrelerin hastalık veya nefrotoksik ajanlar nedeni ile hasara uğradığı durumlarda atılan idrarda NAG aktivitesi artar ve proksimal tübüler hücrelerde nekroz derecesini gösterir. Klinik uygulamada aktivitesinin stabil olması ve dondurmakla aktivitesinin bozulmaması nedeni ile tübüler hasarın saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır^{10,43}.

Özetlenecek olursa fazla atılım durumlarında albumin glomerüler geçirgenliğinin, RBP proksimal tübüler protein geri emilim bozukluğunu, NAG ise proksimal tübüler hücre nekrozunun göstergesidir ¹⁰.

B. Glomerüler fonksiyon testleri

Klinikte böbrek fonksiyonlarının kabaca değerlendirilmesinde en çok kullanılan testler BUN ve Cr düzeylerinin ölçülmesidir. Ancak bunlar GFR hakkında kabaca fikir verir. GFR'nin daha doğru tespiti için renal klirens yöntemleri kullanılmaktadır. Renal klirens; birim zamanda belirli bir maddeden temizlenen plazma miktarını ifade eder ve ml/dk veya litre/gün şeklinde ifade edilir ve aşağıdaki formülle hesaplanır^{10,20}.

$$C_x = \frac{U_x \times V}{P_x}$$

C_x : maddenin klirensi U_x : maddenin idrar yoğunluğu
 V : idrar hacmi P_x : maddenin plazma yoğunluğu

Renal klirens ölçümünde aşağıdaki niteliklere sahip bir madde kullanıldığında bulunan klirens değeri GFR'ye eşit olur.

1. Glomerülden serbestçe filtre olmalı, glomerüler filtrattaki yoğunluğu plazmadakine eşit olmalıdır.
2. Tübüllerden salgılanmamalı ve geri emilmemelidir.
3. Böbrekte metabolize olmamalı ve sentezlenmemelidir.
4. Plazma proteinlerine bağlanmamalı, bağlanıyorsa da serbest ve bağlı miktarları ayrı ayrı ölçülebilinmelidir^{10,20}.

Renal klirens aşağıdaki yöntemlerden biriyle ölçülebilir:¹⁰

- ✓ Standart klirens metodu
- ✓ Sabit infüzyon metodu
- ✓ Plazma disappearans metodu
- ✓ Kreatinin klirensi

Standart klirens metodu: GFR ölçümünde kullanılacak olan maddeden, hücre dışı sıvılarda ölçülebilecek bir düzey sağlamak amacıyla intravenöz bolus enjeksiyon yapıldıktan sonra belirlenen plazma yoğunluğunu sürdürüebilmek için infüzyona başlanır. Hastaya 500-800 ml/m²/st olacak şekilde ağızdan su veya damar yoluyla hipotonik NaCl çözeltisi verilerek diürez başlatılır. 15-30 dakikalık aralıklarla 3-4 adet zamanlı idrar örneği ve her idrar toplama periyodunun ortasında infüzyon yapılmayan koldan kan örneği alınır. Her periyot için yukarıda verilen formülle bir GFR değeri hesaplanır. Standart klirens metodu ile GFR ölçümünde aşağıdaki maddelerden biri kullanılır:¹⁰

Inülin	Na- Iothalamate	¹²⁵ I-Iothalamate
Mannitol	⁵¹ Cr- EDTA	^{99m} Tc- DTPA

GFR ölçümünde bu maddelerin hepsi kullanılabilirse de inülin, ideal madde için öngörülen bütün özellikleri taşıması nedeni ile GFR ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir. İnülinin 5700 dalton ağırlığında bir polisakkarid olan doğal şekli bazı bitkilerden elde edilir. Avrupa ülkelerinde inülin yerine semisentetik bir madde olup inülinle aynı nitelikleri taşıyan polifruktozan S kullanılmaktadır. Standart klirens metoduyla GFR ölçümünde uzun süreli infüzyon gerektirdiğinden radyoaktif

maddelerin kullanımı hoş karşılanmamakta, bunların vucuttan hızla elimine olabilecekleri tek enjeksiyonluk metodlarda kullanımı önerilmektedir¹⁰.

Sabit infüzyon metodu: Bu yöntemde daha önce ideal bir madde için belirtilen özellikleri taşımanın yanısıra vucutta sentezlenmeyen, katabolize olmayan ve idrar dışında atılımı olmayan bir madde sabit bir hızla intravenöz yoldan infüzyon şeklinde verilir. Maddenin idrarla atılımı infüzyon hızına eşit olduğu denge durumuna kadar artar, denge durumunda $U_x \times V = I_x \times R'$ dir.

U_x : maddenin idrar yoğunluğu
 V : idrar hacmi

I_x : İnfüzyondaki madde yoğunluğu
 R : infüzyon hızı

$$GFR = \frac{I_x \times R}{P_x} \text{ şeklinde hesaplanır.}$$

Bu yöntemin standart klirens yöntemine üstünlüğü zamanlı idrar toplanmasına ihtiyaç göstermemesidir, dezavantajı ise denge durumunun oluşmasının uzun zaman gerektirmesi ve dengenin oluşma zamanının bireylere göre farklılık göstermesidir. Bu yöntemde de ölçüm maddesi olarak inülin veya iothalamat kullanılabilir¹⁰.

Plazma disappearans metodu: Bu yöntemde de sabit infüzyon tekniğinde kullanılan maddelerin özelliklerine sahip olan maddelerden etilendiamintetraasetik asit(⁵¹C- EDTA), dietilentriaminpentaasetik asit (^{99m}Tc-DTPA), Na- iothalamat ve inülin kullanılabilir. Ölçümde kullanılacak madde bilinen bir miktarda hızlı intravenöz enjeksiyon şeklinde verildikten kısa süre sonra böbrek atılımı nedeniyle maddenin plazma yoğunluğu azalmaya başlar. 3-4 saatlik süre içinde 5-6 plazma örneği alınarak maddenin plazma yoğunluğundaki değişiklikler zamanla bağımlı olarak grafikleştirilir. Elde edilen grafiğin analizi ile elde edilen total plazma klirensi, madde sadece böbrekten atıldığından GFR'ye eşittir ¹⁰.

Kreatinin klirensi: Endojen kreatinin GFR ölçümünde en sık kullanılan maddedir. Bununla birlikte normal bireylerde kreatininin %10-15 oranında tübüler salgılanması nedeniyle aynı oranda GFR'nin yüksek hesaplanmasına yol açar. Ancak çoğu klinikte serum Cr düzeyleri ölçümünde kullanılan otoanalizörler var olan %10-15

oranındaki nonkreatinin kromojenleri de ölçtüğünden, bu kreatinin klirensi ile GFR belirlenmesinin hata oranını azaltmaktadır^{10,20}.

Kreatinin klirensi için aşağıdaki formül kullanılır.

$$C_{cr} \text{ (ml/dk/1.73 m}^2\text{)} = \frac{U_{cr} \times V \times 1.73}{P_{cr} \times 1440 \times SA}$$

C_{cr} : Kreatinin klirensi

U_{cr} : İdrar kreatinin yoğunluğu (mg/dl)

P_{cr} : Plazma kreatinin yoğunluğu (mg/dl)

V: 24 saatte toplanan idrar hacmi (ml)

SA: Hasta yüzey alanı (m²)

1440: İdrarın toplandığı süre (dk)

Plazma kreatininini ile GFR hesaplanması: Kreatinin vucutta üretimi kas kitlesi fonksiyonuna bağlı olup üretim hızı nispeten sabit olan ve diyet veya diğer metabolik faktörlerden etkilenmeyen bir madde olduğundan standart klirens formülündeki $U_x \times V$ yerine kreatinin üretim hızını gösteren K sabiti konarak GFR plazma kreatinin değeri ile hesaplanabilir. Schwartz tarafından geliştirilen plazma C_r kullanılarak GFR hesaplanmasında kullanılan formül aşağıda verilmiştir^{10,20,46}.

$$GFR = \frac{K \times L}{P_{cr}}$$

K : Orantı sabiti

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

L : Boy (cm)

K değeri Schwartz ve arkadaşları tarafından 0.55 olarak saptanmışken sonraki çalışmalarda K'nın yaşa bağımlı olduğu ve çocukluk çağında oluşan kas kitlesini yansıtması için yenidoğanda ve infantlarda 0.45, 1-13 yaş arasında 0.55, 13-21 yaş arası erkeklerde 0.7, kadınlarda 0.57 olması gerektiği ileri sürülmektedir. Yukarıdaki formülden yola çıkılarak klinik kullanım amacıyla nomogramlar geliştirilmiştir.

Radioaktif izotopların kullanımı yoluyla GFR'nin belirlenmesi gittikçe artmaktadır. Bu yöntem idrar toplanmasının güç olduğu yeni doğan ve küçük çocuklarda öncelikle kullanılmalıdır. Bu amaçla ^{99m}Tc-DTPA, ¹²⁵I-iothalamate ve ⁵¹Cr-EDTA klinik olarak uygulanmaktadır.

Bu yöntemlerle GFR her böbrek için ayrı ayrı veya birlikte ölçülebilmektedir.

Çocuklarda GFR'nin normal sınırları, doğumda 17-60 ml/dk/1.73 m², süt çocuklarında 39-157 ml/dk/1.73 m², 2-12 yaş arasında 89-165 ml/dk/1.73 m² civarındadır²⁰.

C. Tübüler fonksiyon testleri:

a. Proksimal Tübüller

Glukozun tübüler geri emiliminin değerlendirilmesi: Normal bireylerde böbrek glukoz eşiği 145-200 mg/dl olup normalde plazma glukoz düzeyi bu değer altındadır. Plazma glukoz konsantrasyonun normal olduğu durumlarda idrarda glukoz bulunması proksimal tübüler glukoz transport bozukluğunu gösterir ve renal glukozüri olarak tanımlanır. Glukozüri yaygın tübüler disfonksiyonun söz konusu olduğu fanconi sendromunun bir parçası olabileceğinden, glukozürili normoglisemik hastalarda sendromun diğer öğeleri olan fosfatüri, bikarbonatüri ve aminoasidüri de araştırılmalıdır. Glukozürinin en sık nedeni diabetes mellitustur. Glukoz ölçümü glukoz oksidaz metoduyla yapılır^{10,13}.

Amino asitlerin tübüler geri emiliminin değerlendirilmesi: Erişkinlerde ve çocuklarda amino asitlerin tübüler geri emilimi tamama yakın olup ~ %97-99.9 arasındadır. Histidin için bu oran % 90-95 arasındadır. Genellikle idrarda amino asidinin varlığı tübüler fonksiyonlardaki anormalliği gösterir. Bir tek amino asidin veya bir grup amino asidin idrarda yoğunluğunun arttığı durumlarda ise olayın böbrek kaynaklı olup olmadığının anlaşılması için plazma amino asit profili bakılmalıdır. Plazma düzeyleri böbrek eşiğinin altında ise özgün transport sistemindeki bir defekt söz konusudur¹⁰.

İnorganik fosfatın tübüler geri emiliminin değerlendirilmesi: İnorganik fosfat (Pi) plazma düzeyi normalde böbrek P_i eşiğinin daima üzerinde olup sağlıklı bireylerde değişken oranda fosfatüri mevcuttur. P_i sadece eksildiği durumlarda böbrekten tamamen geri emilir. Böbrek fonksiyonlarının normal ve diyetle fosfat alımının vasat

olduğu durumlarda tübüler fosfat reabsorbsiyonunun hesaplanması tübüler P_i geri emiliminde bir bozukluk olup olmadığı hakkında kaba bir fikir verilebilir. TRP aşağıdaki formülle hesaplanır ¹⁰.

$$TRP(\%) = \left(1 - \frac{U_p \times P_{Cr}}{U_{Cr} \times P_p}\right) \times 100$$

TRP: tübüler fosfat geri emilimi
P_{Cr} : plazma kreatinini (mg/dl)
P_p : plazma fosforu (mg/dl)

U_p : idrar fosforu (mg/dl)
U_{Cr}: idrar kreatinini (mg/dl)

Bikarbonatın tübüler geri emiliminin değerlendirilmesi: Plazma bikarbonatının böbrek eşik düzeyinin altında olduğu durumlarda bikarbonat tamamına yakın geri emilir. Normalde fraksiyone bikarbonat atılımı (FE_{bic}) % 3'ten küçüktür. Pratikte proksimal tübüler bikarbonat geri emiliminin araştırıldığı yegane durum renal bikarbonat eşığının düşük olduğu ve normal plazma bikarbonat düzeyine rağmen ağır bikarbonatürinin gözleendiği proksimal renal tübüler asidozun düşünüldüğü durumdur. Bozulmuş bikarbonat geri emilimi ağızdan veya damar yoluyla NaHCO₃ verilmek suretiyle plazma bikarbonatı normalin üzerine çıkartıldıktan sonra FE_{bic} hesaplanarak tanımlanabilir. Proksimal renal tübüler asidozda FE_{bic} %5'in genellikle de %10'un üzerinde bulunur.

Fraksiyonel bikarbonat atılımı (FE_{bic}) aşağıdaki formülle hesaplanır ¹⁰.

$$FE_{bic}(\%) = \frac{U_{bic} \times P_{Cr} \times 100}{U_{Cr} \times P_{bic}}$$

FE_{bic}: fraksiyone bikarbonat atılımı U_{bic}: idrar bikarbonatı P_{bic}: plazma bikarbonatı

b. Distal Tübüller

İdrar yoğunlaştırma yeteneği: İdrar dansitesi veya osmolalitesinin ölçümüyle belirlenir. İdrar osmolalite ölçümü dansiteye göre çok daha doğru bir yöntemdir. Büyük miktarda proteinüri ve glukozürinin varlığı değişik farmakolojik ajanlar ve kontrast maddeler idrar dansitesinde hatalı yükselmelere yol açar.

İdrarı yoğunlaştırma ve seyreltme kapasitesi plazmayla bağlantılı olarak böbrek medullasındaki ters akım ve değişim mekanizmasındaki bütünlüğe, distal tübülün plazma ADH (anti diüretik hormon) konsantrasyon değişikliklerine yanıt olarak suya karşı geçirgenliğini değiştirebilme yeteneğine bağlıdır. Normal bir böbrek idrar osmolalitesini 60-1400 m Osm/kg H₂O arasında, idrar dansitesini de 1001-1030 arasında değiştirebilir. Öyküsünde poliüri ve polidipsi veya açıklanamayan hipernatremisi olan bir çocukta idrarı yoğunlaştırma defekti düşünülmelidir ^{10,20}.

İdrarı yoğunlaştırma kapasitesinin araştırılmasında en basit test hafif dehidratasyona olan yanıtın değerlendirilmesidir. Gerçekten yoğunlaştırma defekti olan hastalarda su kısıtlaması ile dehidratasyon ve hipernatremi gelişir. Su kısıtlama testi hastanede yapılmalıdır. Test öncesi üç gün sabah idrarında osmolarite, bir defa da plazma sodyum ve osmolalitesine bakılır. Eğer bir kez konsantre idrar gözlenir ve plazma sodyum ve osmolalitesi normale yoğunlaştırma defekti olasılığı çok azdır ve ileri invaziv işlem yapmak gereksizdir.

Su kısıtlama testi yapılmadan önce GFR'nin normal olduğunun gösterilmesi, yaygın tübüler disfonksiyon düşündürecek plazma elektrolit bozukluğunun ve diabetes mellitus, hiperkalsemi gibi böbrek dışı poliüri nedenlerinin ekarte edilmesi gerekir. Normalde plazma osmolalitesinin 290 mosm/kg H₂O, plazma sodyumunun 145 mmol/L'nin üzerinde olması 900 mOsm/kg H₂O' dan daha konsantre idrar çıkarılmasına yol açar. Su kısıtlama testi sırasında iki yaşından büyüklerde idrar osmolaritesinin 900'ün, yeni doğanlarda ise 400 mOsm/kg H₂O'nun üzerine çıkması gerekir. Eğer test sırasında yaşa uygun değerlere ulaşılabiliyorsa hem idrar yoğunlaştırılmasının hem de ADH salınımının normal olduğu anlaşılır. Yaşa uygun değerlere ulaşamayan durumlarda 10-40 mikrogram DDAVP intranasal verilerek takiben idrar örneği alınır. DDAVP'ye yanıt alınamazsa vazopressine dirençli diabetes insipitus, dehidratasyona yanıt alınamadığı halde DDAVP'ye yanıt varsa hiperozmolariteye yetersiz ADH yanıtı (santral veya hipotalamik diabetes insipitus) olduğu kabul edilir. %3-5 oranında kilo kaybı, hipernatremi, serum osmolaritesinde yükselme veya konsantre idrarın elde edilmesi durumlarında test sonlandırılır ^{10,20}.

Renal tübüler asidifikasyon yeteneğinin değerlendirilmesi: Normalde distal tübül idrar pH'sı 2-3 oluncaya kadar (100 -1000 katlık bir yoğunluk farkına karşı) H⁺ salgılayabilir. Sistemik asidoz durumlarında idrar da asidik olur ve idrar pH'sının 5.5'ten düşük olması distal tübüler asidifikasyon defektini ekarte eder. Bu nedenle bir hastada asidifikasyon kapasitesi araştırılmadan önce birkaç sabah idrarında pH bakılması uygun olur ve idrar pH'sı 5.5'in altında bulunursa ileri tetkik gerekmez. Spontan hiperkloremik metabolik asidozun varlığıyla birlikte diğer böbrek fonksiyonları normal ve idrar asidifiye değilse distal renal tübüler asidoz tanısı konur. Böyle bir tablonu yokluğunda vucut ağırlığının her kg'ı için ağızdan amonyum klorid (NH₄Cl) verilerek 4-8 saatlik süre boyunca kan ve idrar asit-baz parametrelerinin takip edildiği kısa asidifikasyon testi yapılır. Plazma tCO₂ <22.5 mmol/L, idrar pH'sı <5.5, plazma tCO₂ <20 mmol/L iken idrar pH'sının <5 olması gerekir. Tersisi distal renal tübüler asidozu gösterir ¹⁰.

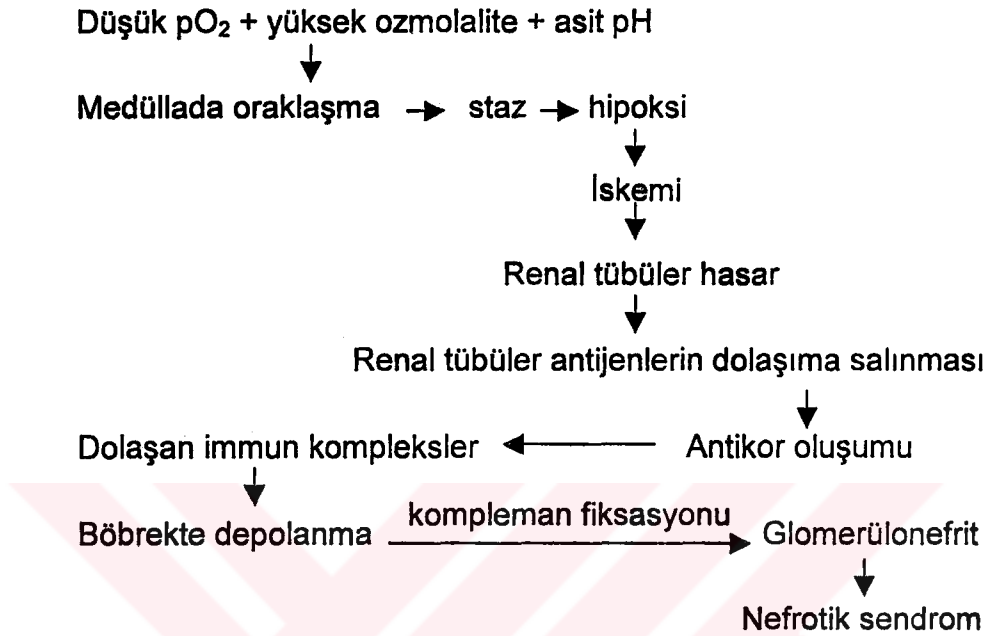
2.3. Hematolojik hastalıklarda böbrek etkilenimi

Hemopoetik sistemin gerek benign gerekse malign hastalıklarının seyrinde böbrek fonksiyonlarında değişik derecede bozulmanın meydana çıktığı bilinen bir olgudur. Bunlardan en çok araştırılanı ve en çok bilineni orak hücre anemisi (OHA) olup hem homozigotlarda hem de heterozigotlarda böbrek fonksiyonlarında bozulma saptanmıştır.

2.3.1. Orak hücre anemisinde böbrek etkilenimi

Orak hücre anemisinde bulunan hemoglobin S, deoksijenasyon sırasında kolayca polimerize olup internal viskoziteyi artırır. Sonuçta dolaşım için ihtiyaç duyulan fleksibilitesini yitirmiş düzensiz orak hücrelerin oluşumuna neden olur. Polimerizasyonun olduğu koşullardan en iyi bilinenleri düşük oksijen basıncı, hiperozmolalite ve artmış prostoglandin E₂ düzeyi olup bunların hepsi böbrek medullasında mevcut olduğundan bu bölge oraklaşma için özellikle eğilim oluşturur. Sonuç olarak medüller fonksiyonlarda (özellikle idrarı yoğunlaştırmada) bozulma, papiller veya medüller nekroz, fokal skarlaşma ve intersisyel fibrozis gelişir. Bu

hastalarda klinik bulgu olarak artmış idrar hacmine sekonder gelişen enürezis, hipostenüri, idrar asidifikasyonunda yetersizlik, hematüri, proteinüri, nefrotik sendrom ve seyrek olarak da kronik böbrek yetmezliği gelişmektedir. Aşağıda orak hücre anemisinde böbrek hasarının olası mekanizması verilmiştir ⁴⁹.



Şekil 3. Orak hücre anemide varsayılan glomerülonefrit oluş mekanizması

Böbrekleri etkileyen diğer bir hematolojik hastalık grubu hemopoetik sistemden kaynaklanan neoplazmlar olup bunlar aşağıdaki yollardan biri veya birkaçıyla böbrek fonksiyonlarını etkilerler ³⁸.

- 1) Böbreğin, böbrek kan damarlarının ve üreterlerin direk olarak tümör tarafından invazyonu
- 2) Tümörün neden olduğu su, sodyum, potasyum, hidrojen iyonu, kalsiyum fosfor, magnezyum ve ürik asit metabolizması bozukluğu
- 3) Glomerüler hastalığın tümör tarafından indüksiyonu

4) Tümör tedavisinin renal komplikasyonları

Böbreklere en çok yayılım gösteren neoplazmlar lenfomalar ve lösemiler olup etkin sitotoksik tedavinin kullanımından önce yapılan otopsilerde lösemide böbreklerin lösemik infiltrasyonu %67 olarak bildirilmiştir. Lenfomalar için bu oran tipe bağlı olarak %15-%45 arasında değişmektedir. Sıvı ve elektrolit dengesinde bozukluk tümör ürünleri ve metabolitleri ile oluşabileceği gibi tedavi yöntemlerinin ve komplikasyonlarının sonucu olarak da oluşabilir. Bunlardan en çok korkulanları antilösemik tedavinin başlangıcından 24-72 saat sonra lösemik hücrelerin yıkılmasıyla dolaşıma fazla miktarda fosfat ve potasyumun salındığı, fosfatın nefrokalsinozise ve hipokalsemiye yol açacak şekilde çökelti oluşturarak böbrek fonksiyonlarını bozduğu "tümör lizis sendromu" ile akut böbrek yetmezliğiyle sonlanabilen artmış nükleoprotein döngüsünün sonucu olarak gelişen hiperürisemidir³⁸.

2.3.2. Talassemi majorda böbrek etkilenimi

Multipl transfüzyonlar ve ineffektif eritropoezin arttırdığı barsaktan demir emiliminin yol açtığı yaygın demir depolanmasının karaciğer, pankreas, kalp ve retiküloendotelyal sistem üzerine olan etkileri β -talassemi majorlu hastalarda iyi bilinmektedir. Ancak muhtemelen talassemide böbrek tutulumunun genellikle terminal döneme kadar klinik bulgu vermemesinden dolayı demir birikiminin böbrekler üzerindeki etkileri iyi bilinmemektedir^{27,50}

Yapılan çalışmalarda böbrek dokusunda ağır hemosiderin birikiminin ve nefrokalsinozisin geliştiği bunun distal tübüllerde devamlı hasara yol açarak renal tübüler asidoz şeklinde bir kliniğe yol açtığı görülmüştür. Böbrek fonksiyonlarında bozulma bildirilmekle birlikte renal tutulumun prevalansını ve şeklini gösteren sistemik çalışmalar yoktur. 1976'da yayınlanan bir çalışmada 6-10 yaş arası 4 hastada fosfor dengesi incelenmiş ve yüksek renal fosfat atılımının fosfor dengesinde negatif balansa yol açarak hastalarda fosfor eksikliğine neden olduğu gösterilmiştir. 1985'te Mısır'da yapılan bir çalışmada ise incelenen 45 β -talassemili

hastanın %67'sinde hematüri belirlenmiştir. 1998'de yayınlanan Tayland kaynaklı çalışmada ise incelenen hastaların tümünde kontrol gruba göre yüksek oranda proteinüri saptanmış, hastaların 1/3'ünde amino asidüri görülürken, hasta grubunda sabah idrarı osmolaritesi düşük, idrar NAG ve MDA değerleri yüksek bulunmuştur. Belirtilen anormallikler ile aneminin ağırlığı arasında korelasyon saptanarak renal hasarın anemi ve aşırı demir birikiminin yol açtığı artmış oksidasyon nedeniyle olduğu yargısına varılmıştır. Yapılan başka bir çalışmada proksimal renal tübüler hasarı gösteren, idrarda NAG ve β_2 -mikroglobülin(β_2 -M) düzeyinin arttığı görülerek bir kısmında serum ferritin düzeyi ile bu maddeler arasında korelasyon saptanmıştır^{21,27,35,3741,50}.

a) Talassemide böbrek hasarının patofizyolojisi

Talassemili hastaların böbrek fonksiyon testlerinin incelenmesinde rastlanan bozukluklar ve NAG, β_2 M gibi proksimal tübüler hasarı gösteren maddelerin artmış olması, düşük molekül ağırlıklı proteinlerin ve amino asitlerin idrarla kaybının artması hastalarda proksimal tübüler hasarın geliştiğini göstermektedir. Talassemili hastaların idrarı konsantre etme yeteneklerinin azalmış olması, DDVAP ile yapılan konsantrasyon testlerinin bozuk bulunması hastalarda distal tübüler fonksiyon bozukluğunun da eşlik ettiğine işaret eder.

Talassemide böbrek fonksiyon bozukluğunun mekanizması kesin bilinmemekle birlikte öne sürülen nedenler şunlardır^{16,35,41,50},

1-Demirin renal tübüler hücre lizozomlarında birikerek lizozomal hasar oluşturması ve lizozomal enzimlerin serbestleştirerek doku hasarı oluşturması. Lizozomal bir enzim olan NAG'ın idrarda serum ferritin düzeyi ile paralel bir şekilde artması bu görüşü desteklemektedir.

2-Demirin hücre içinde H_2O_2 'den O_2^- ve OH^- gibi oksijen radikallerinin üretimini başlatarak hücrede hasar yapması.

3-Demirin katalize ettiği poliansatüre yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu

sonucu oluşan MDA ve 4-hidroksinoneal (4-HNE) gibi yüksek reaktiviteye sahip aldehitlerin oluşumu, bunların proteinler fosfolipidler ve DNA ile kovalent bağlar oluşturması. Hastalarda MDA düzeylerinin bakıldığı çalışmalarda gerek plazmada gerekse idrarda MDA yüksek bulunmuştur. Ayrıca renal proksimal tübüler rat hücreleri ile yapılan deneylerde de bu görüş desteklenmiştir.

4-Renal kan akımının artmış olması ve buna bağlı olarak idrarın konsantre edilmesinde önemli rolü olan zıt akım mekanizmasının bozulması. Bu durum, özellikle idrarın yoğunlaştırılma defektinin yorumu açısından önemli bulunmaktadır. Artmış renal kan akımı anemiye eşlik eden hiperkinetik sirkülasyon ile açıklanmaktadır. Artmış renal kan akımının vaza rektalardan fazla miktarda kanın akışına yol açarak zıt akımın etkinliğini bozduğu ve medüller hiperozmolariteyi azalttığı öne sürülmektedir. Konsantrasyon defekti ile ilgili olarak öne sürülen diğer iki neden de zıt akımı düzenleyen nefron segmentinde organik hasar varlığı ve medüller fibrozistir ^{35,41}.

b) Böbrek hasarının histopatolojisi

Landing ve arkadaşları tarafından otopsi uygulanmış 18 talassemik hastanın böbrek dokuları incelenerek aşağıdaki bulgular kaydedilmiştir;

Glomerüller bulgular: 18 hastadan 17'sinde glomerüllerde hücre ve glomerüler mezenşiyal matriks artışı, bir erişkin hastada fokal global glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis saptanmıştır. Glomerülün visseral epitelyal hücrelerinde, daha az oranda da mezenşiyum ve Bowman kapsülünün parietal epitelyal hücrelerinde hemosiderin görülmüş, visseral epitelyal hücrelerde hemosiderin miktarı 16 yaşında en yüksek düzeyde bulunmuştur. Khalifa ve ark.nın yaptığı 5 böbrek biyopsisinde de glomerülde fokal ve segmental hücre proliferasyonu gözlenmiştir. Buhl ve ark.ı tarafından bildirilen 13 yaşında akut böbrek yetmezliği gelişen hastanın yapılan biyopsisinde ise glomerüllerde mezenşial matrikste ve hücresel elemanlarda orta derecede artışın yanısıra kapiller ağır bazal membran bölgesinde ve mezenşial matrikste granüler hemosiderin birikimi gösterilmiş, bowman kapsülündeki ağır

hemosiderin birikimi önde gelen patoloji olarak değerlendirilmiştir ^{7,21,27}.

Tübüler bulgular: Yukarıda anılan çalışmalarda proksimal ve distal tübüllerde, toplayıcı kanallarda değişik yoğunlukta ferritin ve hemosiderin birikimi bazı hastalarda tübüllerde atrofi ve sayıca azalma, epitelyal desküamasyon ve normal morfolojik yapının kaybolduğu görülmüş intrasitoplazmik hemosiderin birikimi ve peritübüler bölgede kalsiyum depolanması bildirilmiştir.

Vasküler bulgular: Arkuat arterlerde ve kapillerlerde intimal veya medial kalınlaşma saptanmıştır.

İnterstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu ve medüller fibrozis bildirilen diğer renal patolojik değişikliklerdir ^{21,27,35,50}.

Yukarıda belirtildiği gibi talassemi majorlu hastalarda hastalığın seyri boyunca böbrek hasarı oluşmakla birlikte seyrek olarak klinik bulgulara yol açmakta olup, hastalarda genellikle böbrek dışı komplikasyonlar öne çıkmaktadır. Geliştirilecek yeni tedavi stratejileriyle hastaların yaşam sürelerinin daha da uzatılmasıyla böbrek hasarının klinik önemi göreceli olarak artabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 1998 ile Kasım 1998 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalında yapıldı. Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında düzenli olarak izlenen 45, Antakya Devlet Hastanesi Kalıtsal Kan Hastalıkları Merkezinde izlenen 25 hasta dahil edildi.

3.1. Hastalar

Çalışmaya hemoglobin elektroforezinde Hb F düzeyleri % 20'nin üzerinde olup düzenli kan transfüzyonuna gereksinim gösteren talassemi major tanısı almış 70 hasta ile hepatit proflaksisi nedeniyle Sağlam Çocuk Polikliniğine başvuran herhangi bir sağlık sorunu olmayan 14 sağlam olgu alındı. Hastaların yaşı 1.5-20 yıl (ortalama 9.6 ± 5.0 yıl) olup, 28'i (%40) kız, 42'si (%60) erkek, kontrollerin yaşı 3.5-23 yıl (ortalama 10 ± 4.7 yıl), sekizi (%57) erkek, altısı (%43) kızdı.

3.2. Yöntemler

Hastaların tamamı poliklinikte görüldü ve fizik muayeneleri yapılarak kartlarına işlendi. Hastalar ve aileleri ile tek tek görüşülerek çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra izinleri alındı. Poliklinik takip kartlarından yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, tanı sırasındaki hemoglobin elektroforezi, kan transfüzyonuna başlama yaşı, yıllık transfüzyon sayısı, splenektomi uygulanıp uygulanmadığı, desferroksamin kullanma süresi ve dozu ile ilgili bilgiler derlendi.

Hastalardan idrar parametrelerini çalışmak için zamanlı sabah idrarları alındı, hacimleri ölçüldükten sonra tetkik için plastik tüpe örnek alınarak -20°C 'de korunmak üzere dipfrize kondu. Eş zamanlı olarak biyokimyasal incelemeler için kan örneği alınarak santrifüje edildikten sonra serumları ayrılıp plastik tüplerde -20°C 'de çalışma yapılacağı zamana kadar muhafaza edildi. Aynı gün venöz hematokrit düzeyleri ölçüldü.

Kontrol grubu herhangi bir hastalık yakınması olmayan bireylerden oluşturulduğundan bunlar için ayrı bir araştırma föyü hazırlanarak kimlik ve fizik muayene bulguları işlendi. Kan ve idrar örnekleri hasta grubuyla aynı şekilde alınarak muhafaza edildi.

BUN urease/GLDH enzimatik-kolorimetrik yöntemle, serum ve idrar kreatinini Jaffe buffrad kinetik-kolorimetrik yöntemle, serum ve idrar sodyumu ile serum ve idrar potasyumu iyon selektif elektrod yöntemiyle, serum ve idrar ürik asiti uricase/PAP enzimatik-kolorimetrik yöntemle, fosfor fosfomolibdate kinetik-kolorimetrik yöntemle, demir ve demir bağlama kapasitesi ferrozine enzimatik-kolorimetrik yöntemle, alkalen fosfataz IFCC enzimatik-kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Bütün bu ölçümlerde Urimate-Roche kiti kullanıldı ve ölçümler Cobas Mira Plus Otoanalizöründe yapıldı.

Ferritin Abbott kiti AXSYM ile mikro enzim immun assay(MEIA) metoduyla kantitatif olarak çalışıldı. İdrar proteini %3'lük sulfosalisilik asit ile Cobas Mira Plus Otoanalizöründe turbidometrik-kolorimetrik yöntemle çalışıldı. İdrarda NAG aktivitesi Boehringer Mannheim kiti kullanılarak kolorimetrik yöntemle 3-cresolsulfoftalein ile çalışıldı. MDA Okhawa ve arkadaşları tarafından tanımlanan spektrofotometrik yöntemin modifikasyonu ile tiyobarbiturik asit kullanılarak ölçüldü⁴⁰.

İdrar ozmolaritesi Osmomat 030 Kryoskopik osmometre (Gonotec GMBH, Berlin) ile ölçüldü. İdrarda protein, malondialdehit ve N-asetil glukozaminidaz değerleri sırasıyla mg/mg, nmol/mg ve Ü/gr cinsinden idrar kreatinine bölünerek değerlendirildi. Glomerüler filtrasyon hızı ölçümünde Schwartz tarafından geliştirilen formül aracılığıyla kreatinin klirensi kullanıldı.

Tübüler fosfat geri emilimi (TRP), fraksiyone sodyum atılımı (FE_{Na}), fraksiyone potasyum atılımı (FE_K) ve fraksiyone ürik asit atılımının (FE_{UA}) hesaplanmasında ikinci bölümde verilen formüller uygulandı. İdrar pH'sı triple ölçüldü.

Verilerin istatistiksel analizinde gruplar arası cinsiyet dağılımının değerlendirilmesinde Khi-Kare testi, değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Student t testi uygulandı. Student t testine uygun dağılım göstermeyen parametrelere Mann-Whitney U testi uygulandı. $P < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Birbirleriyle ilişkili olabileceği varsayılan parametreler arasında korelasyon testi yapıldı.



4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 70 talassemi majorlu olgu (Hasta Grubu) ve 14 sağlam olgunun (Kontrol Grubu) yaş, cins, boy ve ağırlık ortalama \pm standart sapma (SS) değerleri Tablo I' de verilmiştir.

Tablo I. Hasta ve Kontrol grubunun yaş, cins, boy ve ağırlık ortalama \pm SS değerleri

	YAŞ (yıl)	CİNSİYET		BOY (cm)	AĞIRLIK (kg)
		E(%)	K(%)		
Hasta	9.6 \pm 5.0	59.5	40.5	124.1 \pm 21.5	26.7 \pm 11.1
Kontrol	10.0 \pm 4.7	57.1	42.9	134.7 \pm 19.4	30.5 \pm 11.9
t	0.28	Khi-Kare=0.39		1.82	1.10
P	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05

Yaş : Hastaların yaşları 1.5-18 yıl (ortalama 9.6 \pm 5.0 yıl), kontrol grubunun ise 3.5-23 yıl (ortalama 10.0 \pm 4.7 yıl) olarak bulundu. Her iki grubun yaşları arasında istatistiksel olarak fark yoktu (t=0.28, p>0.05).

Cinsiyet : Hastaların 42'si (%59.5) erkek, 28'i (%40.5) kız, kontrollerin sekizi (%57.1) erkek, altısı (%42.9) kızlardan oluşuyordu. İki grubun cins dağılımı istatistiksel açıdan farksızdı (Khi-Kare=0.39, p>0.05).

Boy : Hasta grubunda boy ortalaması 124.15 \pm 21.5 cm, kontrollerde 134.71 \pm 19.46 cm idi. Gruplar arasındaki boy farkı anlamlı bulunmadı (t= 1.82, p>0.05).

Ağırlık: Hastalarda ağırlık değerlerinin ortalaması 26.75 ± 11.13 kg, kontrollerde 30.57 ± 11.97 kg bulundu, gruplar arası ağırlık farkı anlamlı değildi ($t= 1.10, p>0.05$).

Hastaların tümü ortalama 0.93 ± 0.63 yaşından itibaren yılda ortalama 16.9 ± 6.61 defa olacak şekilde düzenli kan transfüzyonu alıyordu. 53'ü (%75.7) düzenli olmak üzere, 65'i (%92.8) ortalama 38 mg/kg/gün dozunda Desferroksamin kullanmaktaydı. 45 (%64) hastaya daha önce splenektomi uygulanmıştı. Hasta grubundaki tedavi amaçlı uygulamaların dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. Hasta grubunda tedavi amaçlı uygulamaların dağılımı

	Kan transfüzyonu	Desferroksamin	Splenektomi	Kemik iliği nakli
Uygulanan (%)	100	92	64	0
Uygulanmayan (%)	0	8	36	100
	Yıllık sayısı 16.6 ± 6.6	Dozu(mg/kg/gün) 38.0 ± 10.7		
	Başlama yaşı (yıl) 0.93 ± 0.63	Süresi(yıl) 4.0 ± 3.3		

Her iki grubun hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin ortalama değerleri Tablo III' de gösterilmiştir.

Hematokrit (Htc): Htc değerleri hastalarda ortalama $\%21.7 \pm 4.3$, kontrollerde $\%37.8 \pm 3.3$ bulundu. Gruplar arası fark anlamlıydı ($t=15.45, p<0.001$).

Demir (Fe): Serum demiri hastalarda ortalama 172.8 ± 83.5 mg/dl, kontrollerde 70.5 ± 25.6 mg/dl idi. Gruplar arası fark önemli bulundu ($t=8.45, p<0.001$).

Tablo III. Hasta ve kontrol grubunda hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ortalama \pm SS değerleri

	Hasta Ort \pm SS	Kontrol Ort \pm SS	t	p
Htc (%)	21.7 \pm 4.3	37.8 \pm 3.3	15.45	<0.001
Fe (mg/dl)	172.8 \pm 83.5	70.5 \pm 25.6	8.45	<0.001
Transferrin Saturasyonu (%)	51.9 \pm 17.0	21.2 \pm 6.6	11.31	<0.001
Ferritin (ng/dl)	3608 \pm 2794	28.2 \pm 23.1	10.71	<0.001
BUN (mg/dl)	11.92 \pm 3.26	11.28 \pm 1.59	1.10	>0.05
Cr (mg/dl)	0.43 \pm 0.11	0.50 \pm 0.14	1.65	>0.05
Na (mmol/L)	136.9 \pm 4.4	135.0 \pm 3,0	1.89	>0.05
K (mmol/L)	4.48 \pm 0.49	3.93 \pm 0.33	5.00	<0.001
Ürik asit (mg/dl)	4.60 \pm 0.94	3.46 \pm 0.63	5.61	<0.001
P (mg/dl)	5.50 \pm 1.02	4.48 \pm 0.70	3.63	=0.001
ALP (Ü/L)	196 \pm 74	259 \pm 111	2.04	=0.05

Transferrin Saturasyonu: Hastalarda transferrin saturasyonu ortalama %51.9 \pm 17.0, kontrollerde %21.2 \pm 6.6 olarak bulundu ve gruplar arası fark anlamlı

idi ($t=11.31$, $p<0.001$).

Kan Üre Azotu (BUN): Kan üre azotu hastalarda ortalama 11.92 ± 3.26 , kontrollerde 11.28 ± 1.59 mg/dl olarak bulundu. İki grup arasındaki fark önemli bulunmadı ($t=1.1$, $p>0.05$).

Kreatinin (Cr): Hastalarda serum kreatinin düzeyleri ortalaması 0.43 ± 0.11 mg/dl, kontrollerde 0.50 ± 0.14 mg/dl bulundu. Gruplar arasındaki Cr ortalamaları farkı anlamlı bulunmadı ($t=1.65$, $p>0.05$).

Sodyum (Na): Serum Na düzeyi hastalarda ortalama 136.9 ± 4.4 mmol/L, kontrollerde 135.0 ± 3.0 mmol/L olarak bulundu. Her iki grup ortalamaları arasında fark istatistiksel açıdan önemsiz bulundu ($t=1.89$, $p>0.05$).

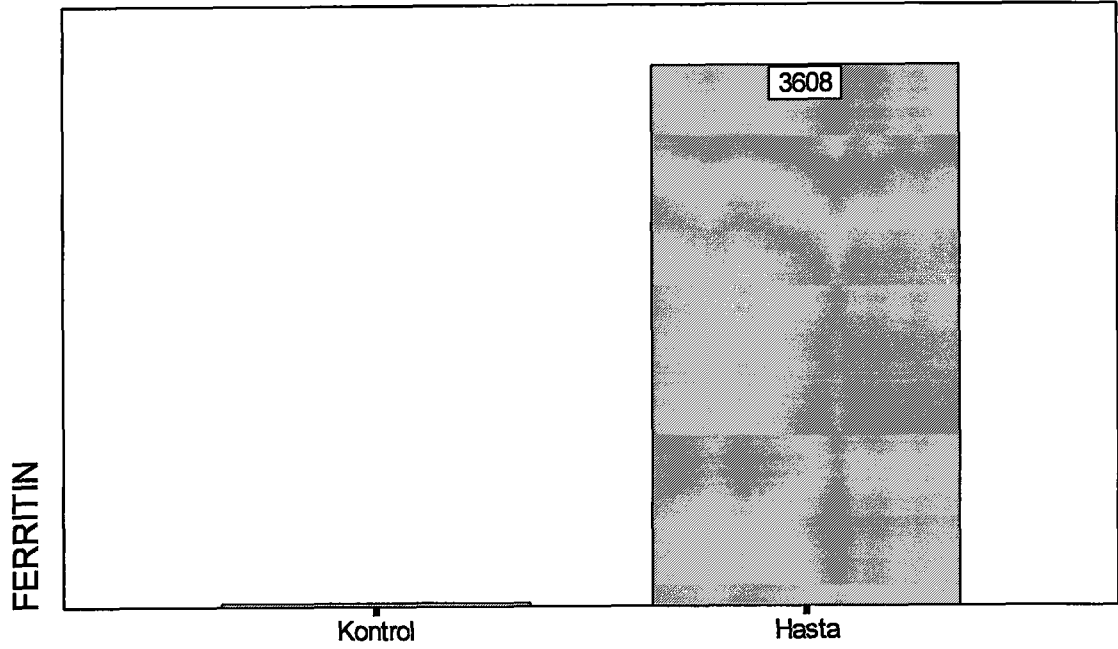
Potasyum (K): Serum potasyum değerleri ortalaması hastalarda 4.48 ± 0.49 mmol/L, kontrollerde 3.93 ± 0.33 mmol/L olarak bulundu. Aradaki fark anlamlıydı ($t=5.00$, $p<0.001$).

Ürik Asit: Hasta grubunda serum ürik asit düzeyleri ortalaması 4.60 ± 0.94 mg/dl, kontrol grubunda 3.46 ± 0.63 mg/dl olarak bulundu. Aradaki fark anlamlıydı ($t=5.61$, $p<0.001$).

Fosfor (P): Hasta grubunda serum fosfor düzeyleri ortalaması 5.50 ± 1.02 mg/dl, kontrol grubunda 4.48 ± 0.70 mg/dl bulundu. Aradaki fark anlamlıydı ($t=3.63$, $p=0.001$).

Alkalin Fosfataz (ALP): Serum ALP düzeyleri ortalaması hastalarda 196 ± 74 Ü/L, kontrollerde 259 ± 111 Ü/L bulundu. Gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($t=2.04$, $p=0.05$).

Ferritin: Hasta grubunda Ferritin değerleri ortalaması 3608 ± 2794 ng/dl, kontrol grubunda ise 28.2 ± 23.1 ng/dl olup aradaki fark önemli bulundu ($t=10.71$, $p<0.001$). Gruplardaki Ferritin dağılımı Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. Ferritinin gruplara göre dağılımı.

Tablo IV. Hasta ve kontrol grubunda idrar parametrelerinin ortalama \pm SS'ı

	Hasta Ort \pm SS	Kontrol Ort \pm SS	t	p
Hacim (ml/m ² /gün)	991 \pm 851	609 \pm 215	3.26	<0.05
pH	5.92 \pm 0.78	5.40 \pm 0.69	2.24	<0.05
Ozmolarite (mosm/kg H ₂ O)	683 \pm 270	695 \pm 291	0.15	>0.05
Protein/Cr (mg/mg)	0.66 \pm 1.01	0.25 \pm 0.20	3.02	<0.005
NAG/Cr (Ü/gr)	28.81 \pm 30.19	4.89 \pm 3.45	6.42	<0.001
MDA/Cr (nmol/mg)	29.46 \pm 27.33	6.11 \pm 2.72	6.98	<0.001

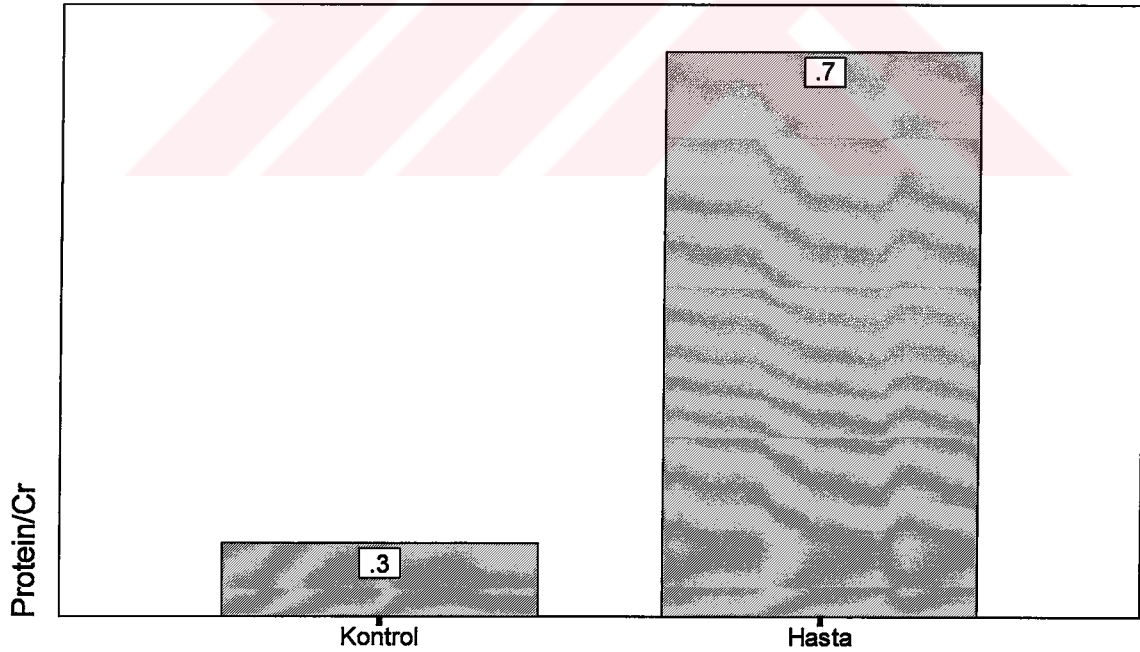
Hasta ve kontrol grubunun idrar parametrelerinin ortalama \pm SS değerleri Tablo IV'te verilmiştir.

İdrar Hacmi : 24 saatlik idrar hacmi hastalarda ortalama 991 ± 852 ml/m², kontrollerde 609 ± 215 ml/m² olarak ölçüldü. Aradaki fark anlamlı idi (t=3.26,p<0.05).

İdrar pH : Hasta grubunda ortalama idrar pH'sı 5.92 ± 0.78 , kontrol grubunda 5.40 ± 0.69 idi. Gruplar arası pH farkı anlamlı bulundu (t=2.24,p<0.05).

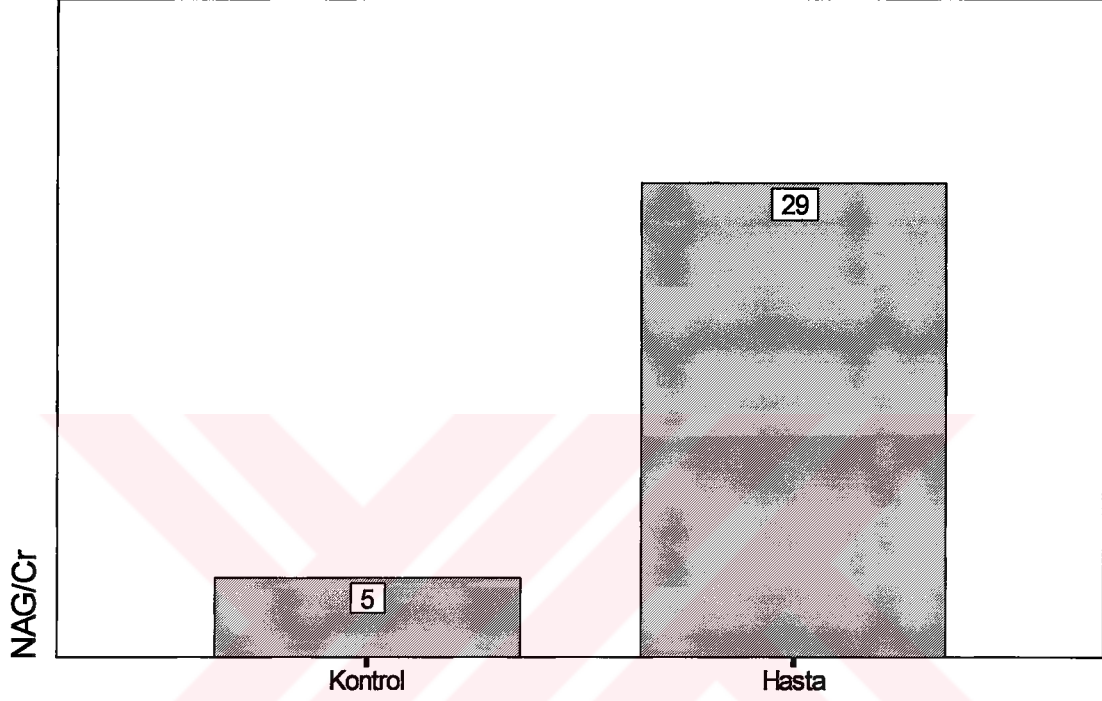
İdrar Ozmolaritesi : Hasta grubunda idrar ozmolaritesi değerleri ortalaması 683 ± 270 mOsm/kgH₂O, kontrol grubunda 695 ± 291 mOsm/kgH₂O bulundu. Aradaki fark önemsizdi (t=0.15,p>0.05).

Proteinüri : İdrarla protein atılımı protein/Cr oranı kullanılarak hesaplandı. Hastalarda idrar protein/cr oranları ortalaması 0.66 ± 1.01 mg/mg, kontrollerde 0.25 ± 0.20 mg/mg bulundu. Gruplar arası fark anlamlıydı (t=3.02, p<0.005). Gruplara göre proteinüri dağılımı Şekil 5'de gösterilmiştir.



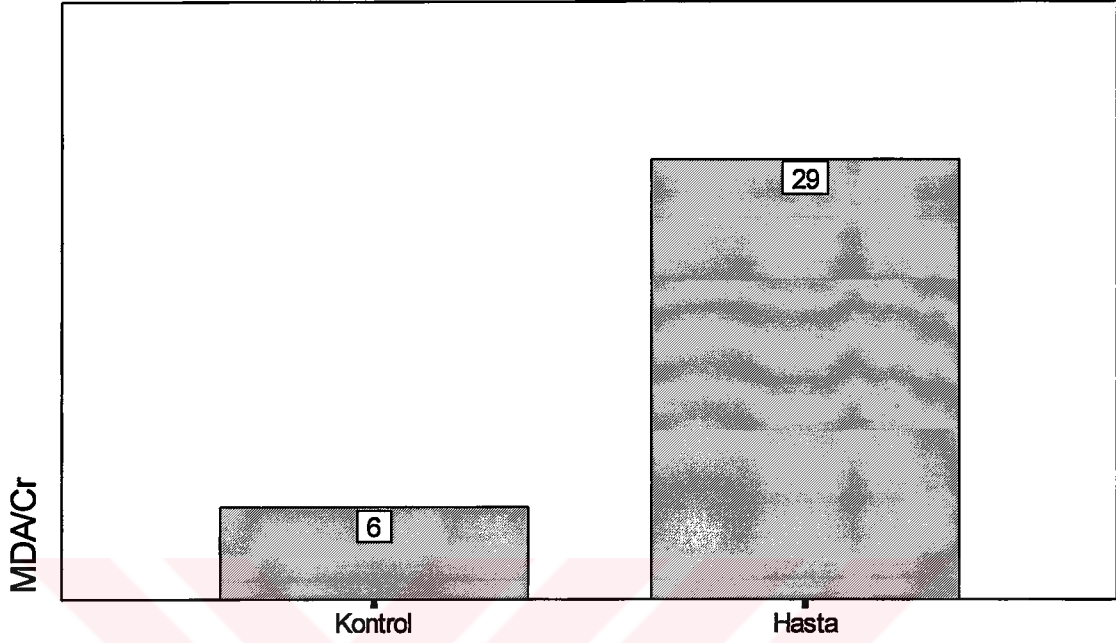
Şekil 5. Gruplara göre proteinüri dağılımı.

N-Asetil Glukozaminidaz (NAG): İdrarda NAG aktivitesi idrarda NAG/Cr ($U_{NAG/Cr}$) oranına göre hesaplandı. Hastalarda $U_{NAG/Cr}$ ortalaması 28.81 ± 30.19 Ü/gr, kontrollerde 4.89 ± 3.45 Ü/g olarak bulundu. Ortalamalar arası fark anlamlıydı ($t=6.42$, $p<0.001$). Gruplara göre $U_{NAG/Cr}$ oranları Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. İdrar NAG/Cr oranının gruplara göre dağılımı.

Malondialdehit (MDA): İdrarda MDA düzeyi idrarda MDA/Cr ($U_{MDA/Cr}$) oranına göre hesaplandı. Hastalarda $U_{MDA/Cr}$ ortalaması 29.46 ± 27.33 nmol/mg, kontrollerde 6.11 ± 2.72 nmol/mg olarak bulundu. Ortalamalar arası fark anlamlıydı ($t=6.98$, $p<0.001$). Gruplara göre $U_{MDA/Cr}$ oranları Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. İdrar MDA/Cr oranının gruplara göre dağılımı.

Grupların böbrek fonksiyon testleri Bölüm 2 ve 3'de belirtilen yöntem ve formüllerle hesaplandı. Böbrek fonksiyon testleri ile ilgili değerlerin ortalama ve standart sapmaları Tablo V'te gösterilmiştir.

Kreatinin Klirensi (Ccr): Ccr değerleri ortalaması hasta grubunda 164.4 ± 45.3 ml/dk/1.73 m², kontrol grubunda 156.5 ± 40.9 ml/dk/1.73 m² olarak bulundu. Aradaki fark anlamsız bulundu ($t=0.65, p>0.05$).

Tübüler Fosfat Reabsorbsiyonu (TRP): TRP değerleri ortalaması hastalarda $\%94.65 \pm 5.75$, kontrollerde ise $\%97.17 \pm 1.36$ olarak bulundu. Ortalamalar arası fark anlamlıydı ($t=3.24, p<0.01$).

Fraksiyone sodyum ekskresyonu (FE_{Na}): Hasta grubunda FE_{Na} ortalama

%2.21 ± 3.26, kontrol grubunda %1.37 ± 0.63 bulundu. Gruplar arasındaki fark önemsizdi (t=1.84, p>0.05).

Tablo V. Grupların Böbrek Fonksiyon Testlerinin ortalama ± SS değerleri

	Hasta Ort ± SS	Kontrol Ort ± SS	t	p
C _{Cr} (ml/dk/1.73m ²)	164.4 ± 45.3	156.5 ± 40.9	0.65	>0.05
TRP (%)	94.65 ± 4.75	97.17 ± 1.36	3.24	<0.01
FE _{Na} (%)	2.21 ± 3.56	1.37 ± 0.63	1.84	>0.05
FE _K (%)	9.8 ± 7.6	23.3 ± 26.2	1.91	>0.05
FE _{UA} (%)	10.65 ± 16.89	10.75 ± 8.13	0.02	>0.05

Fraksiyone Potasyum Ekskresyonu (FE_K): FE_K değerleri ortalaması hasta grubunda %9.8 ± 7.6, kontrol grubunda %23.3 ± 26.2 olarak bulundu. Aradaki fark anlamsız bulundu (t=1.91, p>0.05).

Fraksiyone Ürik Asit Ekskresyonu (FE_{UA}): Hasta grubunda FE_{UA} değerleri ortalaması %10.65 ± 16.89, kontrol grubunda %10.75 ± 8.13 olarak bulundu. Ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmadı (t=0.02, p>0.05).

Aralarında doğrusal bir ilişki olabilecek değişkenlere korelasyon testi uygulandı.

Htc-U_{NAG/Cr} değerleri arasında gerek hastalarda gerekse kontrollerde korelasyon saptanmadı (p>0.05).

Htc-U_{MDA/Cr} değerleri arasında da benzer şekilde her iki grupta korelasyon

yoktu($p>0.05$).

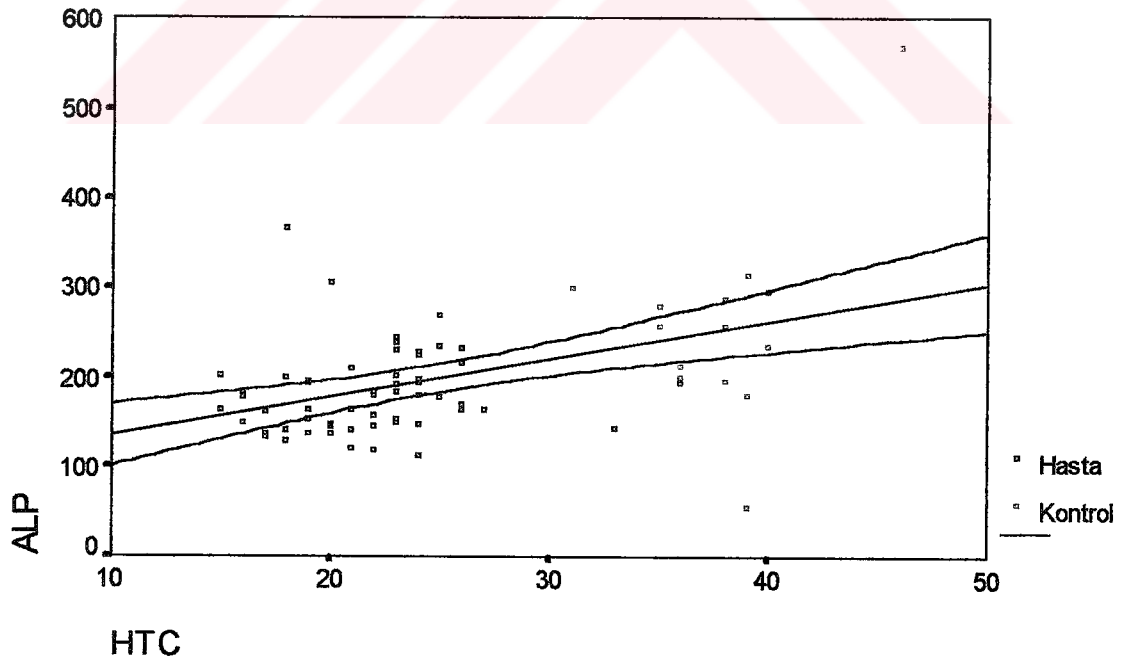
Htc-ALP değerleri arasında grupların kendi içinde bir korelasyon saptanmazken toplam popülasyonda pozitif ilişki saptandı (Şekil 8, $r=0.27$, $p<0.05$)

Ferritin-Yaş değerleri arasında hasta grubunda pozitif bir ilişki ($r=0.32$, $p<0.05$) saptanırken, kontrol grubunda böyle bir ilişki bulunamadı. Olguların Ferritin-Yaş ilişkisi Şekil 9'da gösterilmiştir.

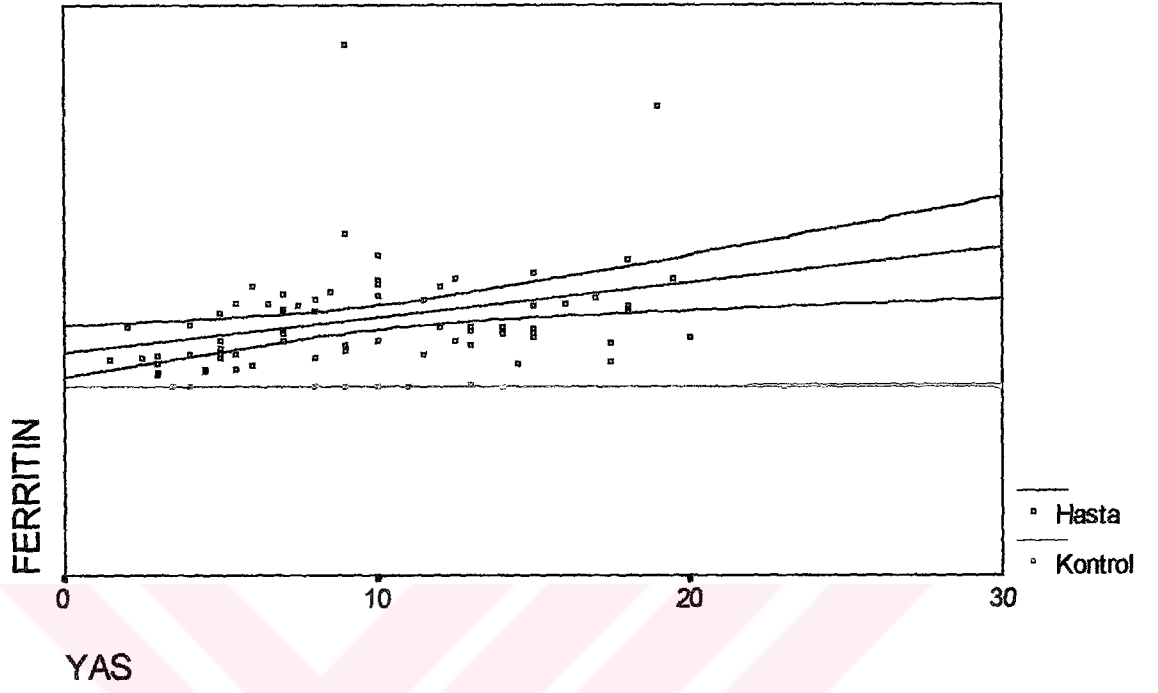
Ferritin- $U_{NAG/Cr}$ arasında hasta grubunda pozitif korelasyon mevcutken ($r=0.27$, $p=0.022$), kontrol grubunda ilişki saptanmadı. Bu ilişki Şekil 10'da gösterilmiştir.

Ferritin- $U_{MDA/Cr}$ arasında hasta grubunda pozitif ilişki mevcutken ($r=0.28$, $p=0.016$), kontrol grubunda ilişki saptanmadı. Ferritin- $U_{MDA/Cr}$ arasındaki ilişki Şekil 11'de gösterilmiştir.

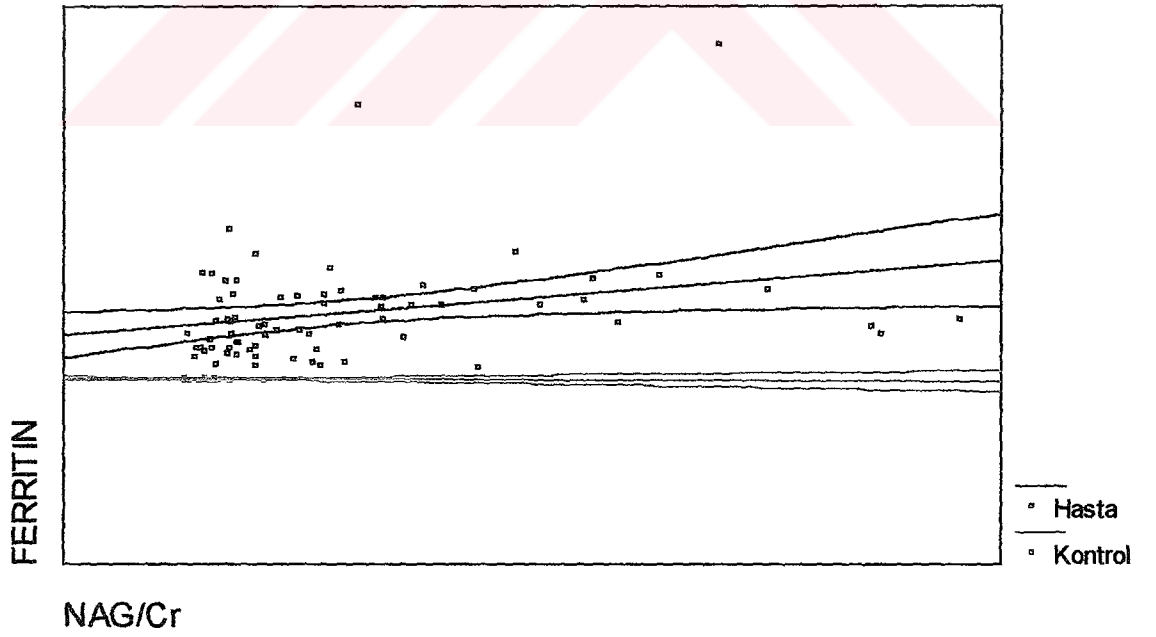
$U_{MDA/Cr}$ - $U_{NAG/Cr}$ arasında hasta grubunda güçlü bir pozitif korelasyon saptanırken ($r=0.73$, $p<0.001$), kontrol grubunda ilişki bulunamadı. Bu ilişki Şekil 12'de gösterilmiştir.



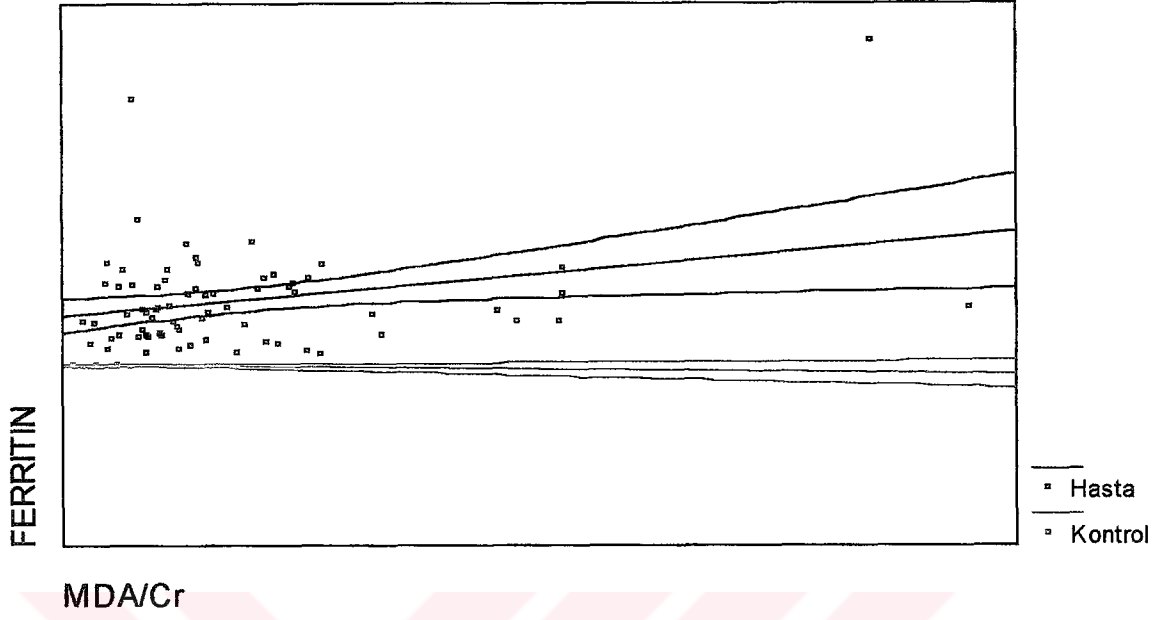
Şekil 8. Olguların Htc-ALP ilişkisi



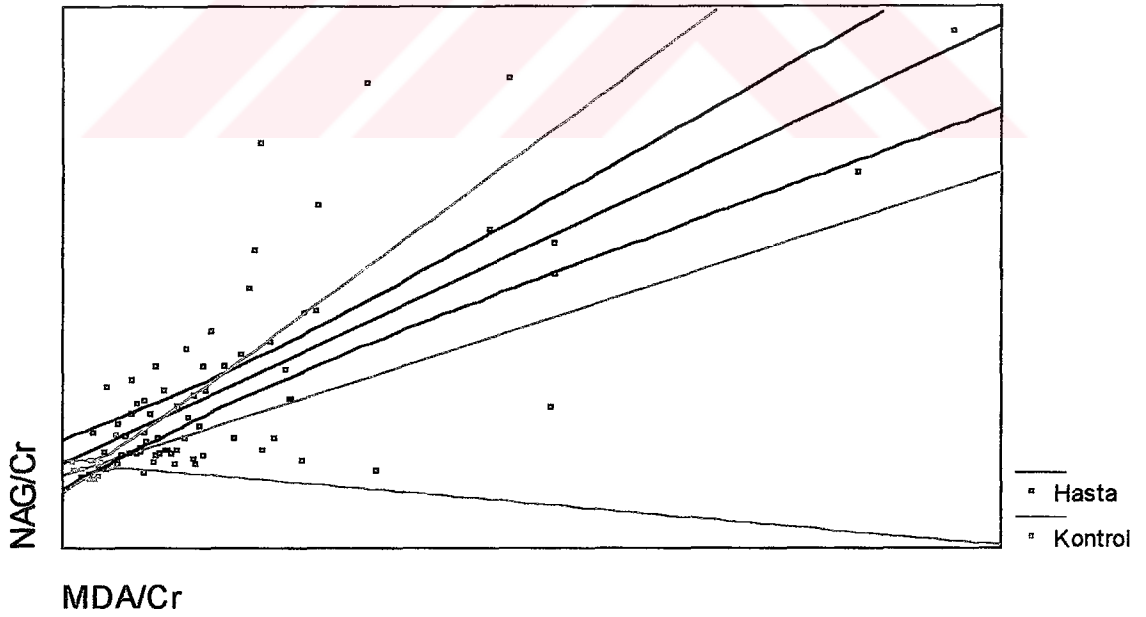
Şekil 9. Olguların Ferritin-Yaş ilişkisi



Şekil 10. Olguların Ferritin- U_{NAG/Cr} ilişkisi



Şekil 11. Olguların Ferritin- $U_{MDA/Cr}$ ilişkisi



Şekil 12. Olguların $U_{NAG/Cr}$ - $U_{MDA/Cr}$ ilişkisi

5. TARTIŞMA

Beta talassemi majorlu çocukların tedavi ve takibindeki olumlu gelişmelerin yaşam süresini uzatmasına ve yaşam kalitesini arttırmasına rağmen hastalık halen önemli bir morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Ölüm yaşı son 50 yıl içinde birinci dekattan üçüncü, hatta dördüncü dekada kadar yükselmekle birlikte miyokardiyal hemosiderozis ve ölümcül seyirli enfeksiyonlar nedeniyle hastalar kaybedilmektedir.

Hastaların artan yaşam süreleriyle birlikte ortaya çıkan demir birikiminin karaciğer, pankreas ve kalpteki etkileri çok ağır olmasına karşın, hemosiderinin ve lipofüsinin böbreklerde birikmesiyle beraber böbrek tutulumu klinik olarak ağır olmamaktadır. Bu nedenle talassemi majorda böbrek tutulumuyla ilgili yeterli sayı ve kapsamda çalışma bulunmamaktadır.²⁷

Talassemi majorlú hastalardan gerek değişik endikasyonlar nedeni ile yapılan böbrek biyopsilerinde, gerekse ölen hastaların böbrek dokusunun incelenmesinde; glomerüler mezenşiyal matrikste ve sellülaritede artış, kimi ileri yaş vakalarında fokal glomerüloskleroz, glomerülün epitelial hücrelerinde, mezenşiyumda ve bowman kapsülünün pariyetal epitel hücrelerinde hemosiderin birikimi gibi glomerüler yapıyı ilgilendiren çeşitli patolojik değişiklikler gözlenmiştir. Benzer şekilde çoğu olgunun kortikal, medüller ve kortikomedüller bileşke bölgesinde yer alan proksimal ve distal tubülüslerinde diffüz hemosiderin birikiminin olduğu görülmüştür. Medüller fibrozis, interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu ve arkuat arter duvarlarında kalınlaşma bildirilen diğer patolojik değişiklikler olup bu patolojilerin ağırlılığının yaşla birlikte arttığı öne sürülmektedir. Glomerüllerde belirgin hemosiderin birikimine rağmen glomerüler fonksiyon bozukluğuna ait bulgular preterminal dönemin dışında nadiren ortaya çıkmaktadır^{7,21,27}.

Talassemi majorlu hastalarda önde gelen böbrek patolojisi proksimal tübüler fonksiyon bozukluğu ve idrarı konsantre etme kapasitesinin azalmasıdır. Mastrangelo ve arkadaşları tarafından 10 talassemi majorlu erişkin olguda GFR,

renal plazma akımı (RPF), renal kan akımı (RBF) ve idrarı yoğunlaştırma kapasitesi araştırılmıştır. % 80 vakada GFR üst sınıra yakın şekilde normal, geri kalanlarda yüksek, RPF yüksek, RBF ise vakaların yarısında normal, üçünde düşük bulunmuştur. Çalışmacılar renal plazma akımının artışı anemiye eşlik eden hiperkinetik dolaşım ile açıklamışlardır. İncelenen hastalarda bazal koşullarda bakılan idrar ozmolariteleri 240-250 mOsm/kg H₂O arasında bulunarak susama testi ve ADH testinde maksimal idrar yoğunlaştırma kapasitesinde düşme saptanmış, neden olarak vaza rektalar üzerinden artmış kan akımının böbrek medullasındaki hiperozmolariteyi azaltarak zıt akım mekanizmasının (countercurrent multiplication) etkinliğini düşürmesi, zıt akım mekanizmasını düzenleyen nefron segmentlerinde organik lezyonlar ve medüller fibrozis tartışılmıştır³⁵. Sumboonnanonda ve arkadaşları tarafından yapılan, 27 homozigot beta talasemili olgunun da yer aldığı hemoglobinopatili 104 hastada böbrek fonksiyonlarının incelendiği çalışmada da hastaların 1/3'ünde sabah idrarında ozmolaritenin kontrollere göre düşük olduğu saptanarak medüller fibrozis sorumlu tutulmuştur⁵⁰. Benzer şekilde Beta Tal/Hb E hastalıklı erişkinlerde de bazal idrar ozmolaritesi düşük, DDAVP'ye böbrek yanıtı zayıf olarak değerlendirilerek patogeneizde yukarıdaki nedenler ileri sürülmüştür. Distal tip renal tübüler asidoz tablosu gösteren talasemik vakalar sporadik olarak bildirilmekle birlikte genellikle idrar asidifikasyonu yeteneği korunmaktadır⁴¹.

Böbrek fonksiyonlarının incelendiği bütün talasemik hastalarda GFR normal veya yüksek, serum BUN, Cr ve elektrolit değerleri normal sınırlarda bulunmuştur³⁵. Lapatsanis ve arkadaşları tarafından fosfor dengesinin araştırıldığı çalışmada günlük idrarla kaybedilen fosfor miktarının günlük net fosfor emiliminden yüksek, aynı zamanda serum fosfor düzeyinin normal olduğu saptanarak talasemik hastalarda hiperfosfatürinin negatif fosfor dengesine yol açtığı ancak, hemoliz nedeniyle serum fosforunun normal sınırlarının korunduğu öne sürülmüştür. Aynı çalışmada serum alkalin fosfataz düzeylerinin hemoglobin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği ve bunun yüksek hemoglobin düzeylerinde düzelen osteoblastik aktiviteyi yansıttığı belirtilmiştir²⁸.

Beta talassemi majorlu hastalarda proksimal tübüler hasarı ve fonksiyon bozukluğunu gösteren birçok veri mevcuttur. Bilindiği gibi NAG, β_2 -M gibi enzim-protein yapısındaki maddeler proksimal tübüler hasarın güvenilir belirleyicileri olarak kabul edilmektedir. NAG'a yer verilerek yapılan bütün çalışmalarda idrarda NAG aktivitesinin, kimi çalışmalarda benzer şekilde β_2 -M miktarının arttığı bildirilmiştir. NAG başka dokularda da bulunmakla birlikte proksimal tübüler hücrelerde yoğun olarak bulunan lizozomal bir enzim olup büyük moleküler ağırlığı nedeniyle normalde glomerüler filtrasyonu sözkonusu değildir. Bu nedenle idrarda saptanan NAG tamamen tübüler epitel kaynaklıdır. İdrarda NAG aktivitesi ile serum ferritini arasında pozitif ilişki olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur^{37,41,50}.

Beta talassemide böbrek hasarını gösteren diğer bir bulgu proteinürüdür. Bütün çalışmalarda talassemik hastalarda genellikle günde 2 gramı geçmeyen artmış idrar proteini bildirilmekte, protein elektroforezinin uygulandığı durumlarda ağırlıklı olarak düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin atıldığı gözlenmektedir. Gerek proteinürinin miktarı gerekse niteliği tübüler bir proteinürinin varlığını göstermektedir. Yaygın amino asidüri bazı çalışmalarda 1/3 oranında rastlanan diğer bir hastalık bulgusudur. Bir çalışmada %67 oranında bildirilen hematüri, genellikle bu kadar fazla olmamakla birlikte normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Hematürinin kaynağı hakkında herhangi bir yorum yapılmamaktadır^{21,41,50}.

Beta talassemi majorda böbrek tutulumunun patogenezinde anemi, kronik hipoksi ve artmış lipid peroksidasyonu gibi nedenler suçlanmaktadır. Günümüzde en çok üzerinde durulanı lipid peroksidasyonu olup, organizmada artan demir yükü fenton reaksiyonu aracılığıyla serbest oksijen radikallerinin oluşumuna yol açmakta, oluşan radikallerin değişik hücre proteinlerine bağlanarak yapısını ve fonksiyonunu bozması sonucu hücre ölümü gerçekleşmektedir. Talassemik hastaların idrarlarında bir lipid peroksidasyon son ürünü olan malondialdehitin yüksek miktarlarda bulunması böbrek hasarının oluşumunda lipid peroksidasyonunu ön plana çıkarmaktadır. Bu mekanizmayla hücre hasarı oluşumu böbreğe özgü olmayıp diğer organlarda da gösterilmiştir. Lipid peroksidasyon son ürünü olan malondialdehidin

kendisinin de dokularda yüksek yoğunluğa ulaştığında ek olarak hasara yol açtığı öne sürülmektedir^{35,41,50}.

Kendi çalışmamızda elde ettiğimiz veriler büyük oranda literatür bilgileriyle uyum göstermektedir. Çalışmaya alınan hastaların boy ortalaması kontrollere oranla 10.6 cm daha kısa bulundu. Bu fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamakla birlikte kontrol grubunun aksine Türk çocukları için belirlenen boy persentil eğrisinde % 3'ün altında kalmaktadır. Hastaların vucud ağırlığı kontrollere göre 3.8 kg daha düşük bulundu. Benzer bulgular Sumboonnanda ve ark. tarafından bildirilmiş olup takip ve tedavisi çok iyi olmayan hastalarda beklenen bir bulgudur⁵⁰.

Hematokrit düzeyleri ortalaması 21.7 ± 4.3 , kontrol grubunda 37.8 ± 3.3 , serum demiri hastalarda 172.8 ± 83.5 mg/dl, kontrollerde 70.5 ± 25.6 mg/dl, transferrin saturasyonu hastalarda 51.9 ± 17.0 , kontrollerde 21.2 ± 6.6 olarak bulundu. Bu parametrelerin hepsinde aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu. Bu hematolojik değerler iyi bir takip açısından arzu edilmemekle beraber hastalığın beklenen bulgularıdır. Ferritin hasta grubunda ortalama 3608 ± 2794 ng/dl, kontrol grubunda 28.2 ± 23.1 ng/dl bulundu. Bu değerler hastalarda transfüzyon rejiminin ve şelasyon tedavisinin yeterince etkin olmadığını göstermektedir.

BUN ve kreatinin değerleri hastalarda ve kontrollerde normal sınırlarda bulundu ve arada istatistiksel fark bulunamadı, bu literatür bilgileri doğrultusunda beklenen bir bulgudur. C_{Cr} hastalarda 164.47 ± 45.34 ml/dk/1.73 m², kontrollerde 156.50 ± 40.90 ml/dk/1.73 m² olarak bulundu. İki grup arasındaki fark anlamsızdı. C_{Cr} 'nin bu düzeylerde olması Mastrangelo ve ark.nın bulgularıyla benzerlik göstermektedir³⁵.

Serum sodyum düzeyleri ortalaması hastalarda 136.9 ± 4.4 mmol/L, kontrollerde 135.0 ± 3.0 mmol/L bulundu, her iki değer arasında istatistiksel fark önemsiz bulundu ($p > 0.05$). FE_{Na} hastalarda 2.21 ± 3.56 , kontrollerde 1.37 ± 0.63 bulundu. Gruplar arasındaki fark önemsizdi. Bu durum varolan literatür bilgileriyle benzerlik göstermektedir.

Talassemik hastalarda proksimal tübüler hasar ön planda bildirilen bulgu olmakla birlikte sodyum homeostazında herhangi bir anormallik bildirilmemiştir^{24,41}.

Serum potasyum düzeyleri ortalaması hastalarda 4.48 ± 0.48 mmol/L, kontrollerde 3.93 ± 0.33 mmol/L bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). FE_K hastalarda $\%9.8 \pm 7.6$, kontrollerde $\%23.3 \pm 26.2$ bulundu. İki grup arasında istatistiksel fark yoktu. Serum potasyum düzeylerinin her iki grupta normal sınırlar içinde olmasına rağmen aradaki fark olasılıkla hasta grubundaki hemolize bağlıdır. Ancak daha önceki çalışmalarda benzer bulgulara rastlanmamaktadır^{24,41}.

Hasta grubunda serum ürik asit konsantrasyonu ortalaması 4.60 ± 0.94 mg/dl, kontrol grubunda 3.46 ± 0.63 mg/dl olarak bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$). FE_{UA} hastalarda $\%10.65 \pm 16.89$, kontrollerde $\%10.75 \pm 8.13$ bulundu. Gruplar arasında fark bulunamadı. Homozigot talassemik hastalarda hiperürisemi bildirilmemekle birlikte S/beta talassemili olguların incelendiği bir çalışmada 1/3 oranında hiperürisemi saptanarak bu durum artmış eritrosit döngüsüne bağlanmıştır²⁴. Bilindiği gibi ürik asit pürin metabolizmasının bir ürünü olup bazı metabolik hastalıkların yanısıra hücre yıkımının arttığı durumlarda da yapımı artmaktadır. Aslında orak hücre anemisinde de ürik asit yapımının arttığı ancak organizmanın renal tübüler sekresyonunu artırarak hiperürisemi oluşumunu önlediği öne sürülmektedir. Glomerüllerden süzöldükten sonra proksimal tübüllerden geri emildiğinden proksimal tübüler hasar durumunda hipoürisemi görülebilmektedir.^{18,24} Mevcut çalışmalarda talassemi majorlu hastalarda serum ürik asit düzeyleriyle ilgili bir yorum bulunmamasına rağmen artmış eritrosit döngüsünün bizim hastalarımızdaki ürik asit farkına yol açması olasıdır.

Serum fosfor düzeylerinin ortalaması hasta grubunda 5.50 ± 1.02 mg/dl, kontrol grubunda 4.48 ± 0.70 mg/dl olarak bulundu, aradaki fark anlamlıydı ($p = 0.001$). Lapatsanis ve ark. tarafından talassemik hastalarda fosfor dengesinin incelendiği çalışmada negatif bir fosfor dengesi saptanmış, artmış fosfatüriye rağmen serum fosfor düzeylerinin normal sınırlarda olması hemolize bağlanmıştır²⁷.

Bizim hastalarımızda da TRP kontrollere göre belirgin derecede düşük bulundu (%97.17 ± 1.36'ya karşın %94.65 ± 5.75, p=0.01). Bu durum rölaf olarak artmış renal fosfor kaybına karşın yüksek serum düzeylerini göstermekte olup adı geçen çalışmada belirtildiği gibi hemolize bağılı olması olasıdır³⁵. Serum ALP düzeyleri ortalaması hastalarda 196.7 ± 74.7 Ü/L, kontrollerde 259.9 ± 111.5 Ü/L olarak bulundu, aradaki fark önemliydi. Lapatsanis ve ark.nın yaptığı çalışmada talassemik hastalarda düşük hemoglobin düzeylerine serum alkalen fosfataz değerlerinde düşmenin eşlik ettiği, hemoglobin değerlerinin 7.5 g/dl'nin üzerine çıkmasıyla birlikte ALP düzeylerinin de artma gösterdiği ve bunun yüksek hemoglobin düzeylerinde düzelen osteoblast fonksiyonunu yansıttığı belirtilmektedir. Bizim olgularımızda toplam populasyon arasında böyle bir ilişkinin varlığıyla beraber hasta grubunun kendi içinde ALP-hematokrit ilişkisi saptanmadı. Hasta grubumuzdaki hematokrit düzeylerinin belirtilen sınır değere çok yakın olması ve standart sapmasının ortalamaya yakın oluşu böyle bir ilişkinin ortaya çıkmasını engellemiş olabilir²⁵.

24 saatlik idrar volümü hastalarda 991 ± 852 ml/m², kontrollerde 609 ± 215 ml/m² olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulundu(p<0.05). Bu bulgu Mastrangelo ve ark.nın incelediği on erişkim talassemi majorlu olgu ile Kontesis ve ark.nın bildirdiği S/beta talassemili olgulardan elde edilen bulgularla benzerlik göstermektedir^{24,35}. İdrar pH'ı hastalarda 5.92 ± 0.78, kontrollerde 5.40 ± 0.69 idi, aradaki fark önemli bulundu (p<0.05). Çocukluk yaş grubunda renal asidifikasyon kapasitesinin bozulduğuna ait herhangi bir çalışma yoktur. Erişkinlerde serum bikarbonat düzeylerinde minimal düşme saptanan hastalarda da amonyum klorür yükleme testine tam yanıt alınmıştır. Bizim grubumuzda da istatistiksel farka rağmen idrar pH'ları normal sınırlardadır. Ayrıca test tekniği açısından pH'ların hassas yöntemlerle ölçülmemesi ve asit yükleme testleri yapılmaması nedeni ile bu konuda yorum yapabilmek için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Gerek günlük idrar hacminin gerekse idrar pH'sının hasta grubunda yüksek oluşu en azından renal tübüler fonksiyonların kontrol grubu kadar iyi olmadığını göstermekle birlikte tübüllerden su ve bikarbonat geri emiliminin veya H⁺ iyon salgısının değerlendirilebilmesi için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Sabah idrarında bakılan idrar ozmolaritesi değerleri ortalaması hasta grubunda 683 ± 270 mOsm/ kg H₂O, kontrol grubunda 695 ± 291 mOsm/ kg H₂O bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak önemsizdi. Bu bulgu Sumboonnanonda ve ark.nın bulgularıyla uyumlu olmasına rağmen Mastrangolo ve ark. nın bulgularından farklıdır. Mastrangolo ve ark. erişkin yaş grubunda yaptıkları çalışmada bazal ozmolarite değerlerini çok düşük bulmuşlar, ancak su kısıtlama ve ADH testine düşük de olsa yanıt alınabildiğini göstermişlerdir. Bu durum bizim hasta grubumuzun yaş ortalamasının küçük olması ve erişkin yaşta ortaya çıkacak medüller fibrozis komplikasyonunun henüz olmamasıyla izah edilebilir^{27,35,50}.

Proteinüri miktarı hasta grubunda ortalama 0.66 ± 1.0 mg/mg Cr, kontrol grubunda 0.25 ± 0.2 mg/mg Cr olarak bulundu, aradaki fark önemliydi ($p < 0.005$). Bu bulgu literatür verileri ile uyum içinde olup proteinürinin kalitatif değerlendirilmesi yapılmadığından DMAP oranı hakkında görüş belirtmek mümkün değildir, ancak proteinürinin kalitatif olarak değerlendirildiği çalışmalarda DMAP'lerin ağırlıkta olmasından dolayı hem kalitatif hem de kantitatif açıdan tübüler proteinüri ile uyumlu bulunmaktadır^{41, 50}.

$U_{MDA/Cr}$ değerleri ortalaması hastalarda 29.46 ± 27.33 nmol/ mg Cr, kontrollerde 6.11 ± 2.72 nmol/ mg Cr olarak bulundu. Gruplar arası fark önemliydi ($p < 0.001$). Bu bulgu literatür bulguları ile uyum içinde olup organizmada oksidatif stresin ve dolayısıyla lipid peroksidasyonunun arttığını göstermektedir^{41,50}.

$U_{NAG/Cr}$ değerleri ortalaması hastalarda 28.81 ± 30.19 Ü/gr, kontrollerde 4.89 ± 3.45 Ü/gr olarak bulundu ($P < 0.001$). Bu bulgu hastalarda proksimal tübüler bir hasarın varlığını göstermektedir. Benzer şekilde ong-ajyooth ve ark., Sumboonnanonda ve ark. ile Michelekakis ve ark. tarafından talassemili hastalarda idrarda yüksek NAG aktivitesi bildirilmiştir^{37,41,50}.

Ayrıca hasta grubumuzda $U_{MDA/Cr}$ oranı ile hematokrit ve yaş değerleri arasında bir korelasyon saptanmamışken, $U_{MDA/Cr}$ ile ferritin ($r=0.28$, $p = 0.0169$), $U_{MDA/Cr}$ ile $U_{NAG/Cr}$ değerleri arasında ($r = 0.73$, $p < 0.001$) korelasyon saptandı. $U_{NAG/Cr}$

değerleri ile hematokrit ve yaş arasında korelasyon saptanmazken, ferritin değerleri ile pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.27, p = 0.022$). Bu bulgular böbrek hasarının esas olarak anemiye veya yaşa bağımlı olmadığını direkt ferritin ve ferritine bağımlı oksidatif stresle ilişkili olduğunu göstermektedir.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı olguların yaş ve cins dağılımları arasında fark yoktu ($p>0.05$).
2. İki grup arasında boy ve ağırlık farkı istatistiksel açıdan önemli bulunmama ile birlikte hasta grubunda boy ortalaması aynı yaş Türk çocukları için belirlenen persentil eğrisinde 3. persentilin altında, ağırlık ortalaması 3-10. persentil değerleri arasında yer almaktadır.
3. Hasta grubunda hematokrit değerleri ortalaması kontrol grubuna göre hasta grubunda belirgin olarak düşük, serum demiri, transferrin saturasyonu ve ferritin değerleri ortalamaları yüksek bulundu ($p<0.001$).
4. BUN, Cr ve Ccr ortalamaları açısından gruplar arasında önemli fark yoktu ($p>0.05$).
5. Serum sodyumu ortalaması her iki grupta normal sınırlar içinde ve istatistiksel açıdan farksız bulundu ($p > 0.05$).
6. Serum potasyum değerleri ortalaması hasta grubunda yüksek bulundu ($p<0.001$).
7. Serum ürik asit değerleri ortalaması hasta grubunda yüksek bulundu ($p<0.01$).
8. Serum fosfor düzeyi ortalaması hasta grubunda yüksek bulundu ($p=0.001$).
9. Serum ALP düzeyleri ortalaması hasta grubunda düşük bulundu ($p = 0.01$).
10. Günlük idrar hacmi ortalamaları açısından gruplar arasında fark bulunamadı ($p>0.05$).
11. İdrar pH'sı kontrol grubunda daha düşük bulundu ($p = 0.04$).
12. İdrar ozmolaritesi ortalamaları arasında gruplararası önemli fark saptanmadı ($p>0.05$).
13. İdrarda protein/Cr oranı hasta grubunda yüksek bulundu ($p<0.005$).

14. İdrarda NAG/Cr oranı hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$).
15. İdrarda MDA/Cr oranı hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$).
16. TRP hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p = 0.002$).
17. FE_{Na} açısından iki grup arasında önemli fark bulunamadı ($p > 0.05$).
18. FE_{UA} her iki grupta benzer bulundu ($p > 0.05$).
19. C_{Cr} açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).
20. Hematokrit ile NAG/Cr değerleri arasında her iki grupta bir ilişki saptanmadı.
21. Hematokrit ile MDA/Cr arasında da herhangi bir ilişki yoktu.
22. ALP hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulundu. Toplam popülasyonda Htc-ALP arasında pozitif ilişki bulunmasına karşın aynı grup içi ilişki saptanmadı.
23. Ferritin ile olgu yaşı arasında hasta grubunda pozitif ilişki saptanırken ($r = 0.32$, $p = 0.022$), kontrol grubunda böyle bir ilişki bulunamadı.
24. Ferritin ile MDA/Cr arasında hasta grubunda pozitif ilişki mevcutken ($r = 0.28$, $p = 0.016$), kontrol grubunda bu iki değişken arasında ilişki saptanmadı.
25. Ferritin ile NAG/Cr arasında hasta grubunda pozitif bir ilişki bulunurken ($r = 0.27$, $p = 0.022$), kontrol grubunda bağlantı saptanmadı.
26. MDA/Cr ile NAG/Cr arasında hasta grubunda güçlü bir pozitif ilişki saptanırken ($r = 0.73$, $p < 0.001$), kontrol grubunda ilişki bulunamadı.

7. KAYNAKLAR

1. Angelucci E, Baronciani D, Lucarelli G : Needle liver biopsy in thalassemia: analysis of diagnostic accuracy and safety and 1184 consecutive biopsies. Br J Haematol 1995,89(4): 757-761
2. Arcasoy A, Çavdar A, Cin Ş: Türkiye talassemi ve anormal hemoglobin insidansı. TÜBİTAK Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji Ünitesi Çalışmalarından; 1987, Ankara
3. Bacon BR, Britton RS : Hepatic Injury in chronic iron overload. Role of lipide peroxidation. Chem Biol Interactions 1989, 70: 183-226,
4. Barrat T M, Crawford R. Lisozyme excretion as a measure of renal tubular dysfunction in children. Clin Sci 1970 (6):565-571.
5. Bernard A M Moreau D, Launerys R. Comparison of retinol –binding-proten and β_2 .Microglobulin determination in urine for the detection of tubular proteinuria. Clin Chem Acta 1982(126):1-7.
6. Borgna Pignatti C, De Stepano P, Zontal L, et al: Growth and sexual maturation in thalassemia major. J Pediatr 1985(106): 150-155.
7. Buhl L, Muirhead D A, Prentis P F. Renal hemosiderosis due to thalassemia: a light and elektron microscopy study with elektron probe X-ray microanalysis. Ultrastruct Pathol 1993, 17(2): 169-183.
8. Cooley TB, Lee P: Series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. Trans Am Pediatr Soc 1925, 37: 29-34
9. Costin G, Kogut MD, Hyman CB at al: Endocrine abnormalities in thalassemia major. Am J Dis Child, 1979, 133: 497-502.
10. Dalton R N, Haycock G B, Laboratory investigatin, Holliday M A . Third edition, Williams & Wilkins, Baltimore 1994, 397-420.
11. Davey P G, Gosling P. β_2 -Microglobulin instability in pathological urine Clin Chem 1982 (28): 1330-1333
12. Fung KP, Chow OK, Yven PM : Pulmonary function in thalassemia major. J Pediatr, 1987, 111:534
13. Goldsmith D I, Novello A C. Clinical and laboratory evaluation of renal function. Pediatric Kidney Disease, Edelman C M. second edition Little Brown and Company, Boston 1992,461-475
14. Gordeuk VR, Bacon BR, Brittenham G : Iron overload : Causes and consequences. Ann Rev Nutr, 1987, 7: 485-508
15. Guyton A C. Tıbbı Fیزیoloji, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. İstanbul 1996, 315-403
16. Houglum K, Filp M, Witztum J L, Chojkler M. Malondialdehyde and 4-Hydroxynonenal protein adducts in plasma and liver of rats with iron

- overload. *The Journal of clinical Investigation* 1990(86):1991-1998
17. Houser M T. Improved turbidometric assay for lisozyme in urine. *Clin Chem* 1983 (29): 1488-1493.
 18. Howell R R. Defects in metabolism of purines and pyrimidines. *Nelson Textbook of Pediatrics* Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. 15.th edition WB Saunders Company USA. 1996,405-407
 19. Jakobsen F K , Christensen C K, Morgensen C E, et al. Pronounced increase in serum creatinine concentration after eating cocked meat. *Br Med J*, 1979, 1049
 20. Kehr K K, Evaluation of renal functions, *Clinical Pediatric Nefrology*, . Kehr K K, Makker S P. First edition, McGraw Hill Inc. Singapore 1992,3-20.
 21. Khalifa A S, Sheir S, El Magd L A et al. The Kidney in beta-Thalassemia major. *Acta Haemat* 1985 (74):60
 22. Kılınç Y: Tarsus ve yöresinde hemoglobinopati ve talassemi prevalansı. *Pediatric Hematoloji Uzmanlık Tezi*, 1991, Adana
 23. Knisely AS: Iron and pediatric liver disease. *Semin Liver Dis.* 1994,14(3): 229-235
 24. Kontesis P, Symvoulidis D M, Symvoulidis A Griva I K. Renal involment in sicle Cell-Beta thalassemia *Nephron* 1992(61):10-15.
 25. Kulozik A E. β Thalassmie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*,1996(8): 850-862.
 26. Kumar S, Muchmore A. Tamm-Horsfall protein-uromodulin (1950-1990). *Kidney Int* 1990(37).1395-1301.
 27. Landing B H, Gonick H C, Nadorra R L et al. Renal lesions and clinical findings in thalassemia major and other chronic anemias with hemosiderosis. *Pediatric Pathology* 1989, 479-500.
 28. Lapastanis P, Sbyrakis S, Vretos C, et al. Phosphaturia in Thalassemia. *Pediatrics* 1976 (58):885-892.
 29. Lee GR : Microcytosis and the anemias associated with impaired hemoglobin synthesis. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Ninth edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 1993, 39; 791-807
 30. Lee GR: Storage and metabolik disorders. *Diagnostik Liver Pathology*, First edition, 1994,237-280
 31. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al: Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med*, 1991, 322: 417-412
 32. Lukens JN: The thalassemias and related disorders: Quantitative disorders of hemoglobin synthesis. *Wintrobe's Clinical Hematology* . Ninth edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 1993,39; 1120-1145
 33. Maack T, Johnson V, Kau S T , et al. Renal filtration, transport and metabolizm of low-molecular-weight proteins: a review. *Kidney Int* 1979(16):251-270

34. Makker S P. Proteinuria. Clinical pediatric nephrology. Kehr K K, Makker S P. First edition, McGraw Hill Inc. Singapore 1992,118-136
35. Mastrangelo F, Lopez T, Rizelli S et al. Function of the kidney in adult patients with Cooley's disease Nephron 1975(14):229-236
36. Mc Donagh Kevin T, Nienhuis A: The thalasseмии. Hematology of Infancy and Childhood. Nathan DG, Oski FA, WB Saunders Company, Philadelphia Fourth edition, 1993, 783-881
37. Michelakakis H, Dimitriou E, Georgakis H et al. Iron overload and urinary lysosomal enzyme levels in beta-thalassemia major. Eur J Pediatr 1997 Aug 156(8):602-604
38. Moorhy V A, Chesney R W. Renal and metabolik effects of extrarenal neoplasms Pediatric Kidney Disease, Edelman C M. second edition Little Brown and Company, Boston 1992, 1557-1567
39. Muretto P, Del Fiasco S, Angelucci E: Bone marrow transplantation in thalassemia: modifications of hepatic iron overload and associated lesions after long-term engrafting. Liver 1994(14): 14-24.
40. Ohkawa H, Ohishi N, Tagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem 1979 (95):351-358
41. Ong-ajyooth L, Malasit P, Ong-ajyooth S et al. Renal function in adult beta-thalassemia/Hb E Disease. Nephron 1998(78):156-161
42. Piomelli S, Loew T: Management of thalassemia major (Cooley's Anemia). Hematol. Oncol. Clin. North Am. 1991;5 (3): 557-567
43. Price R G. Urinary enzymes, nephrotoxicity and renal disease. Toxicology 1982(23):99-134
44. Ranney HM, Sharma V: Structure and function of hemoglobin. General Hematology . Fourth edition: 1991, 377-388,
45. Rubella P, Modell B : Transfusion requirements in patients with thalassemia major. Lancet 1991,337(2): 277-280.
46. Schwartz G J, Haycock G B, Edelmann C M, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics 1976(58): 259
47. Segel GB, Oski FA: Hematology of the newborn. General Hematology. Fourth edition, 1991,100-111
48. Sherlock S, Dooley J : Iron overload states . Disease of the Liver and Biliary System, Ninth edition, 1993,371-399
49. Straus J, Freundlich M, Zillerucio G. Sick cell hemoglobinopathy Pediatric Kidney Disease, Edelman C M. second edition Little Brown and Company, Boston 1992:1507-1521
50. Sumboonnanonda A, Malasit P, Tanphaichitr V S et al. Renal tubular function in

β - thalassemia. *Pediatr Nephrol* 1998(12):280-283

51. Travis L B. Evaluating the kidney and renal function, *Rudolph's Pediatrics*, Rudolph A M. 20.th edition, Apleton &Lange, Stamford USA, 1996,1331-1340.
52. Viberti G C , Jarred R J; Mahmud U, at al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in IDMM. *Lancet* 1982(1):1430-1432
53. Walters MC, Thomas DE: Bone marrow transplantation for thalassemia. *Am J Pediatr Oncol* 1994 16(1): 11-17.
54. Wickramasinghe SN, Hughes M :Some features of bone marrow macrophages in patients with homozygous β thalassemia. *Br J Haematol* 1978 38: 23-28.

