

Kronik Böbrek Yetmezliğinde G-6-PD Enzim Aktivitesi ve Glikozile HbA_{1c} Düzeyleri

(DOKTORA TEZİ)

Yıldız KOÇYİĞİT

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Belkıs AYDINOL

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER	3-28
MATERYAL VE METOD	29-33
BULGULAR	34-45
SONUÇLAR	46-47
TARTIŞMA	48-56
ÖZET	57
SUMMARY	58
LİTERATÜR	59-62

TEŞEKKÜR

YetiŖmemde büyük katkıları olan rahmetli hocam Prof.Dr.Güneri ERDEM'i saygıyla anıyorum.Her zaman olduğu gibi Doktora tezimin hazırlanmasında yardım ve uyarılarını esirgemeyen danıŖman hocam sayın Doç. Dr.Belkıs AYDINOL'a saygılarımı sunarım,ayrıca ilgi ve yardımlarını gördüğüm Biyokimya Ana Bilim Dalı BaŖkanı,hocam sayın Prof.Dr.Turhan ÖZDEN'e, ğretim yelerinden Yrd.Doç.Dr.Nuriye METE,Yrd.Doç.Dr.Nilüfer DEMİREL ve Yrd.Doç.Dr.Abdurrahman KAPLAN'a saygılarımı sunarım.

Biyokimya alıŖma arkadaşlarıma da teŖekkr ederim.

Yıldız KOÇYİĞİT

GİRİŞ VE AMAÇ

KBY'de sinir, endokrin, kardiovasküler, sindirim ve hemopoetik sistemlerle ilgili değişik bozukluklar meydana gelir. Bu belirtilerden moleküler yapıları henüz tartışma konusu olan bazı toksik maddeler sorumlu tutulmaktadır(2). Bu metabolik artıkların (Üre, kreatinin, guanidin ve guanido süksinik asit gibi) canlı için çok gerekli bir grup enzim üzerine etki yaptığı ve hücrenin biyolojik fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir(40).

KBY, renal fonksiyonların ileri derecede kaybı sonucu gözlenen klinik bir sendromdur. Glomerüler filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak vücutta biriken metabolizma artıkları diyaliz programlarıyla temizlenir. KBY'de K.H. metabolizmasının bozulduğu gözlenmiştir. Glukohemoglobin(HbA₁, Glikozile Hemoglobin) diyabetli hastalarda yükselen minör Hb komponentleridir. KBY hastalarının kan şekerleri ile HbA₁ değerleri arasındaki ilişki konusunda literatürlerde farklı görüşler vardır. Bazı araştırmacılar, üremililerde HbA₁ oluşumunda yüksek kan şekerinden başka faktörlerin de etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ve üremideki HbA₁ artışının kan üre azotuyla orantılı olduğunu göstermişlerdir(1,2,4,5,6,8,14,16,25,32,33,42,43,47). Böylelikle 120 günlük eritrosit ömrü içinde oluşan HbA₁ nasıl glisemik kontrolün belirteci ise, karbamile hemoglobin de üremik durumun bir belirtecidir denebilir(2).

Glukohemoglobin oranı, primer olarak, eritrositin yaşına ve ortamdaki glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. Glukohemoglobin bir kez oluştuğundan sonra yaşam süresi boyunca eritrositin içinde kalmaktadır(1).

Glukohemoglobin, eritrositin yaşam süresince yavaş ve devamlı olarak teşekkül eder(42).

KBY'li hastaların büyük sorunlarından biri de anemidir. KBY anemisinin gelişmesinde iki önemli sebep vardır. Biri, toksik inhibisyon veya eritropoetin eksikliğine bağlı yetersiz eritropoez diğeri de hemolizdir. Ancak bu iki sebep dışında, kanama eğilimi, diyet demirinin düşüklüğü, hiperfosfatemiye kontrol altı-

na almak için kullanılan alüminyum hidroksit gibi ilaçların demiri bağlayışı ve hemodiyaliz aygıtına bağlanışta gelişen kan kaybı nedeniyle demir eksikliği de gelişebilir. Diğer taraftan kan transfüzyonları ve eritrosit yarı ömrünün kısalışı demir depolarını yükleyebilir. Demir eksikliğinin derecesi kişiden kişiye değiştiği ve aneminin demir yetmezliğinden başka faktörlere de bağlı olması nedeni ile vücut demir depolarınının durumunun bilinmesi gerekir (11).

G-6-PD,HMP yolunun hız kontrol kademesini katalize eden bir enzimdir. Bu enzimin aktivitesi eritrositlerin yaşı ile ilişkilidir. Genç eritrositlerde daha yüksek aktivite göstermektedir(40).

Biz bu çalışmada,eritrositlerde yaşamsal görevi olan G-6-PD enzimi ve Glukohemoglobin'in minör komponentlerinden biri olan Glikozile HbA_{1c} 'nin (GHbA_{1c}) KBY'deki değişimlerinin ve bunların glikoz,üre,kreatinin,Hb ve Htc ile birbirleri arasındaki korelasyonlarının anlamlı olup olmadığını,KBY'nin tanı ve tedavisinde rutin testler arasında yerini alıp almayacağını araştırmak istedik.

Ayrıca hasta grubundaki bazı parametreleri birbirleri arasında oranlayarak bu oranın anlamını saptamak istedik.

B Ö B R E K L E R

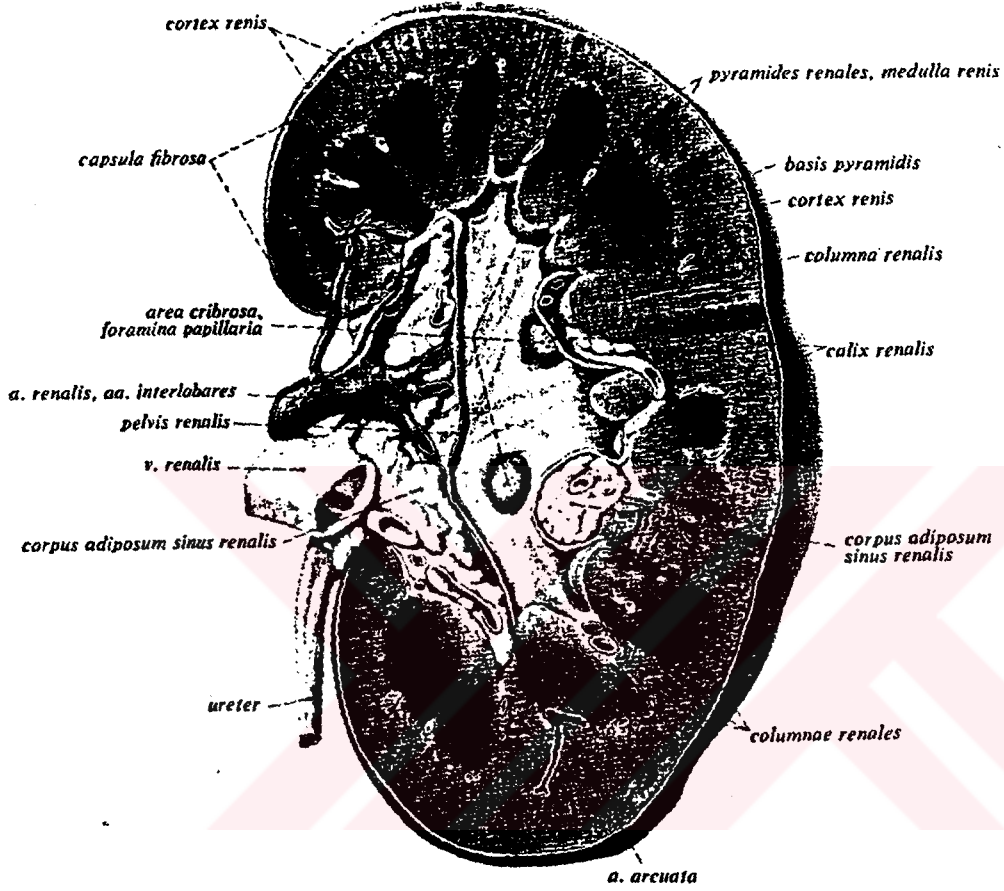
ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ :

Böbrekler omurganın 2 yanında ve periton arkasında bulunurlar. Üst uçları 12. torasikvertebra alt uçları ise 3. lomber vertebranın üst kenarı hizasındadır. Bir böbrek 11x6x2.5 cm boyutlarındadır. Sol böbrek sağ böbrekten biraz daha uzun ve incedir (10). Sağ böbreğin ön yüzü, karaciğerin alt yüzü ve sağ kolon dirseği ile komşudur. Sol böbreğin ön yüzü pankreas kuyruğu ve dalak ile komşudur. Arkada her iki böbrek, karın arka duvarıyla komşudurlar (51).

Böbrekler kolay soyulan ince bir fibröz kapsülle örtülüdür. Böbreğin şekli özeldir. Dış kenarı konveks, iç kenarı konkav olup burada hilus bulunur. Böbreğin ortasında sinüs dene bir boşluk vardır. Böbrek kapsülü hilustan sinüs boşluğuna girer, oradaki yapılar ile kaynaşır. Sinüsta yağ dokusu içine gömülmüş renal pelvis, kalixler, damarlar ve sinirler bulunur. Üç grup üst, orta, alt küçük kalixler (12 adet) birleşerek üç grup büyük kalixler yaparlar. Bunlar da birleşip 5-11 ml hacmindeki renal pelvisi oluşturur. Huni şeklindeki renal pelvis ureterle birleşir. Çanak şeklinde olan her minör kalixe 1 bazen 2 papilla uyar. Bu kalixlerin etrafında spiral şeklinde kaslar vardır. Kaslar papillanın delikli (area cribiosa) ucundaki 10 kadar büyük kollektör kanaldan (Bellini kanalcağı) sağma şeklinde idrarın çıkmasını sağlar.

Böbreğin uzunlamasına kesitinde dış kısmında 4-6 mm kalınlığında kırmızı esmer renkte ve piramitlerin tabanlarını örten kortex kısmı vardır. Kortex dokusu piramitler arasında da Bertini kolonları adı ile sinüs renalise kadar uzanır. Kortexte glomerüller, proksimal ve distal tubuluslar ve dış kortexteki nefronların henle kulpları bulunur. Medulla 1.5 cm uzunluğunda ve tabanında 0.5 cm genişliğinde olan 8-10 piramitten yapılmıştır(Malpighi piramidi). Medullada kollektör borular, Henle kulpları ve vasa rekta'lar vardır. Normalde kortexte rahat seçilmeyen interstisyel doku medullada daha belirgindir. Piramitlerin uçları papilla ismini alarak minör kalislerin içine girer.

Piramit ve onu çevreleyen kortex dokusu birlikte böbrek loblarını yaparlar. İki interlobuler arteriyol arasında kalan kollektör boru, iki yanındaki nefronlarla beraber böbrek lobülüsünü oluşturur(10). (Şekil-1)



Şekil-1 : Bir erişkinin böbreğinin ortadan frontal kesiti.

Mikroskopik olarak böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel ünitesi nefrondur. Bir nefron yaklaşık 50 mm uzunluğunda ve her iki böbrekte 2 milyon kadar bulunur. Bir nefronun yapısı glomerül, proksimal tubulus, henle kulpu, distal tubulus ve kollektör kanallardan ibarettir. Glomerüller, proksimal ve distal tubuluslar kortekste, kollektör kanallar ve henle kulpunun bir kısmı medullada bulunmaktadır (Şekil-2).

Glomerül ; Glomerülün esas fonksiyonu kanı süzerek içindeki bazı zararlı maddelerden, bazı maddelerin yıkıntılarından ve bazılarının vücut için fazla olanlarından temizlenmesidir (Ultrafiltrasyon). Yani glomerüller bir nevi filtre kabiliyeti olan kapillerlerdir. İki milyon glomerülden dakikada takriben 1-2 litre kan geçer. Ve bu kanın dakikada 120 ml.si glomerülden filtre olur. 40 A°a kadar olan partiküller molekül yükleri ile ilgili olarak ve özellikle negatif yüklü olanlar glomerülden geçerler. Daha küçük olanlar (15 A°dan küçük) serbest olarak ve yüke bağlı olmayarak filtre olurlar.

Glomerüler Filtrasyon : Pasif bir olaydır, fiziksel kurallarla oluşur. Metabolik enerjiye gereksinim göstermez (22). Glomerülden Bowman kapsülü içine süzülen sıvıya glomerül filtrat'ı (süzüntüsü) ve glomerül kapillerleri membranına da glomerül membranı denilir.

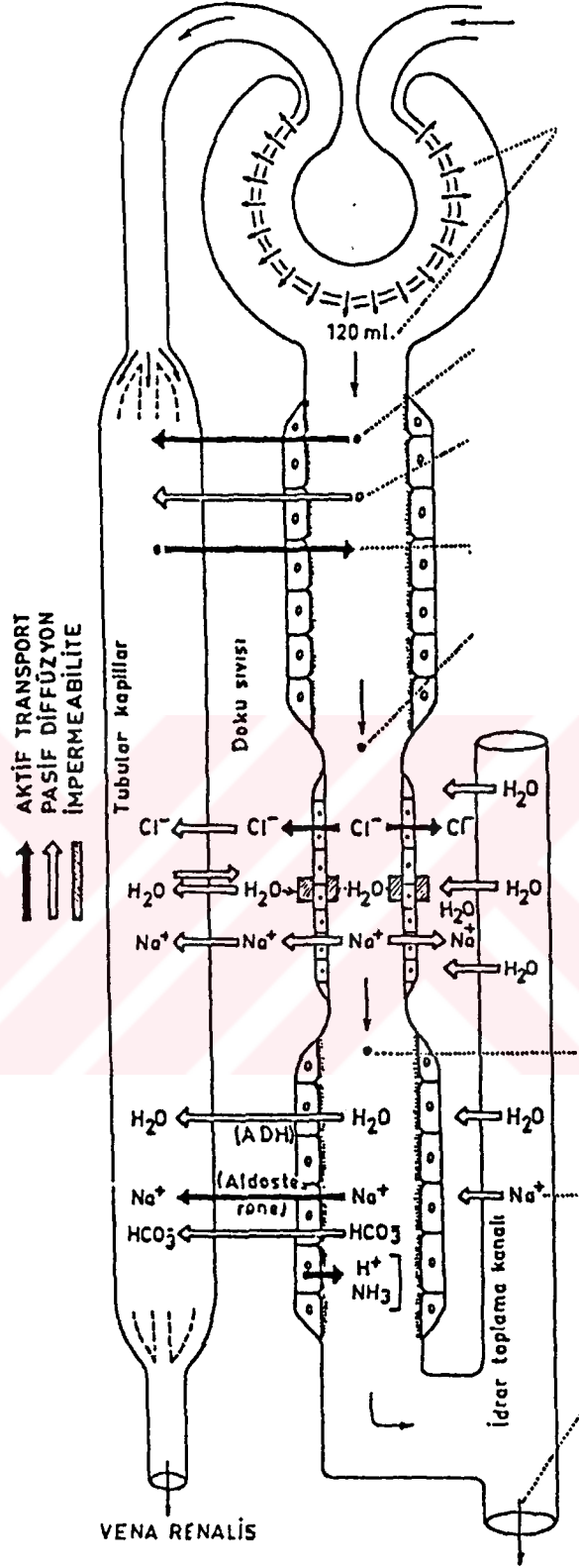
Glomerül süzüntüsü yapı bakımından, kapillerin arteryel kısmından interstisyel sıvıya süzülen sıvı ile hemen hemen tamamen aynıdır. Bu süzüntü kan hücreleri kapsamaz. Ve yaklaşık % 0.03 kadar proteini kapsar. Yani, bütün pratik yönleri ve amaçları bakımından, serum ile glomerül süzüntüsü aynıdırlar. Tek fark süzüntünün anlamlı miktarda protein içermemesidir (20).

Araştırmacılar, hidrostatik basınç altında meydana gelen glomerül filtratın, filtre edici yüzeyin genişliği, geçirgenliği, kapiller hidrostatik basıncı, filtre olan molekülün büyüklüğü ve filtre edici kuvvete karşı dirençle yakından ilgili olduğunu göstermişlerdir. Total glomerüler filtrasyon miktarı da fonksiyon gören nefron sayısı ile doğrudan orantılıdır (10).

Tübüler reabsorbsiyon ve Tübüler sekresyon :

Nefronun tüplerine giren glomerül filtratı, 1. Proksimal tüpler, 2. Henle kulpu , 3. Distal tüpler ve toplayıcı tüplerden böbrek pelvisine akar. Bu yol boyunca, çeşitli maddeler selektif olarak tüp epitellerinden tekrar emilir veya

EFFERENT ARTERİOL



Şekil - 2 : Nefronun yapısı.

salgılanırlar, sonuçta pelvise giren sıvı "İdrar " dır. İdrarın oluşmasında, geri emilim salgılanmadan daha büyük ölçüde rol oynar.

Genellikle glomerül filtratındaki suyun % 99'undan çoğu tüplerden geçiş esnasında reabsorbe edilir. Dolayısıyla, erimiş maddelerden bazıları eğer tüpler boyunca reabsorbe edilmemişlerse suyun geri emilimi nedeniyle bu maddeler 99 defa konsantre hale gelirler. Diğer taraftan, glikoz, a.asitler gibi bazı maddeler ise hemen hemen tamamen reabsorbe olurlar ve dolayısıyla glomerül sıvısı idrara dönüşmeden önce yoğunlukları çoğu zaman sifıra kadar iner. Bu mekanizma ile tüpler vücutta saklanması gereken cisimleri, idrarla çıkarılması gerekenlerden ayırırlar(20).

Böbrek bir günde 180 lt kanı filtre ederek yaklaşık 1.5 lt idrar oluşturur. Filtratın çok büyük bir kısmının tübülüsten kan akımına geri döndüğü görülür. Filtratın tübülüsten kan akımına geri dönmesi haline " tübüler reabsorbsiyon " denir.

Peritübüler kapiller kanı içinde bulunan bir maddenin buradan alınarak tübülüs içine taşınmasına tübüler sekresyon denir. Böyle bir durumda adı geçen maddenin idrar içindeki konsantrasyonu artar. Tübüler sekresyon ve reabsorbsiyon olaylarına tübüler transfer adı verilir. Aktif ve pasif olmak üzere 2'ye ayrılır(10).

Tubulus :

Proksimal tubulus ; Hücreleri kuboid olup villuslara sahiptir. Bu villuslar tubulus emilim sathını arttıırırlar. Bu hücrelerde büyük miktarda ribozom ve mitokondrialar da vardır. Proksimal tubulus hücreleri bir yandan tüplümeni diğer yandan peritübüler kapillerle temas halindedir. Suyu karşı çok geçirgendir. Küçük ve büyük iyonlara karşı da geçirgendir. Proksimal tubuluslardaki sıvı izotoniktir(13).

Glomerular süzüntüden tubuler yoluyla aktif olarak geri emilen maddelerden önemlileri glukoz, Na^+ , K^+ , PO_4^{-2} , aminoasitler , kreatin, ürik asit, askorbik asit, asetoasetik asit, beta-hidroksi bütirik asit gibi maddelerdir. Aktif taşımının çoğu proksimal tubullerde olur(38).

Henle Kulpu ; İnce inen ve kalın çıkan kısımlara sahip U şeklinde büyük kısmı medullada bulunan ve medulla hipertonsitesinin (Counter-Current) teşekkülünde önemli rolü olan bir nefron segmentidir.

Henle kulpunun çıkan kalın kısmından gerek Na^+ ve gerek Cl^- ün aktif olarak peritubuler, interstisyel sıvıya taşınmasının yanında bu çıkan kısmın suya karşı geçirgen olmayışı peritubuler medulla bölümünün hipertönik, kulpun içindeki sıvının ise hipotonik olmasına yolaçar. Bu işlemin idrar konsantrasyonunda büyük rolü vardır(13).

Ancak kanda vasopressin hormonu (ADH) mevcut olduğu takdirde suya karşı geçirgen olurlar. Esasen vücudun suya ihtiyacı olduğu zaman antidiüretik hormon salgınır, toplama kanalları permeabl hale gelirler ve su, toplama kanallarından dokular arasına, buradan da kana geçer (38).

Potasyumun bir kısmı da kalın kısımdan emilmektedir. Tubulus sıvısı bu kısımda hipotoniktir.

Distal tubulus ; Bu nefron segmenti Henle kulpunun çıkan kısmına benzer, hücresel yapıya sahip olmasına rağmen fonksiyonları çok farklıdır(13).

Sodyumun 7/8'i proksimal tubulusta geri emildikten sonra, geri kalan 1/8 in önemli kısmı distal tubulusta geri emilir. Distal tubulusta geri emilmesi, aldosteron etkisiyle vücudun ihtiyacı oranında olur. Klorun geri emilmesi, Na geri emilmesini pasif olarak izler(38).

Potasyum iyonu distal tubulusta hem emilir hem de sekrete edilir. Burada hidrojen ve amonyum sekresyonu, bikarbonat emilimi devamlı olarak cereyan eder. Üratlarda buradan sekrete edilir. Sıvı hipotonik veya izotonik karakterdedir(13).

Distal tubulus hücrelerinde NH_3 oluşur, filtrata geçer ve H^+ alarak NH_4^+ iyonu oluşturur. H_2O geri emilimi ise Antidiüretik hormonun (ADH) etkisi altında vücut ihtiyacı oranında olur (38).

Toplayıcı Kanallar : Elektrolitler buradan çok az emilir. Sodyumun Aldosteron etkisiyle aktif olarak emildiği kabul edilir. Buradaki esas ve önemli olay; ADH hormonu etkisiyle suyun reabsorbsiyonudur. Suyu karşı geçirgenliği artan hücrelerden suyun hipertönik medullaya kolayca geçmesi mümkün olur. Bunların sonucu idrarın konsantrasyonu yükselir(13).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNİN FİZYOPATOLOJİSİ

Değişik nedenlere bağlı olarak oluşan kronik böbrek hastalığında ortak özellik ilerleyici nefron kaybıdır.

Nefron harabiyeti devam ettikçe ve fonksiyon gören nefron sayısı azaldıkça böbrek fonksiyonlarında önemli değişiklikler ortaya çıkar. İleri dönem böbrek hastalığında her yönüyle böbrek fonksiyonlarında belirgin bozukluk vardır. Renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalmıştır. Glomeruler ve tubuler fonksiyonlar arasındaki denge belirgin bozulmuştur. Filtre olan solütlerin (üre, sodyum, kalsiyum, magnezyum, fosfat, ürik asid gibi) reabsorbsiyon yüzdesi azalmış, GFR/Tm oranı artmıştır. Böbreğin sodyum tutma, idrarı konsantrere ve dilue etme kabiliyeti gibi fonksiyonları bozulmuştur.

Üremi, kronik böbrek hastalığının ileri döneminde görülür. Kelime anlamı kanda idrardır. Böbreğin ekskretuar fonksiyonlarındaki yetmezlikle beraber, ortaya çıkan endokrin, metabolik ve biyokimyasal anormallikler üremik tabloyu oluşturur.

Nefronların %90-95'inin kaybına rağmen kronik böbrek hastası yaşamını sürdürebilmektedir. Bu durum geri kalan nefronlarda oluşan adaptif değişikliklerle sağlanmaktadır.

Nefron sayısının azalmasının hemen görülen etkisi, su ve total solüt ekskresyonunda azalma olmasıdır. Diyetle bir değişiklik olmaksızın nefron sayısında sürekli azalmanın iki etkisi olacaktır.

(1) Başlangıçta su ve solüt ekskresyonu azalacak ve vücut sıvılarında birikime uğrayacaklardır. (2) Sıvı ve solütler için daha önceki sürekli duruma dönebilmesi için geri kalan nefronlar su ve solüt ekskresyonunu arttıracaklardır.

Kronik böbrek hastalığında nefron kaybıyla beraber geri kalan nefronlarda oluşan adaptif değişiklikler başlıca üç şekilde olur :

(1) Bazı solütler için regülasyon yoktur. GFR'nın azalması ile beraber bu solütlerin serum konsantrasyonunda artma olur.

(2) Sınırlı regülasyon: Kronik böbrek hastalığının doğal seyri sırasında bazı solütler için etkin bir adaptasyon vardır. Fakat bu adaptasyon sınırlıdır. GFR kritik bir düzeyin altına düşerse vücut sıvılarında bu solütlerin birikimi başlar.

(3) Tam regülasyon: Kronik böbrek hastalığının son dönemine kadar bazı solütlerin serum konsantrasyonları normal sınırlarda tutulmaktadır.

Regülasyonun olmaması ; Bu gruba giren solütlere örnek üre ve kreatinindir. Her ikisinin de ekskresyon hızı GFR'a ve serum konsantrasyonuna bağlıdır.

GFR'nın azalması ile üre ve kreatinin total ekskresyon hızı düşer ve serum düzeylerinde yükselme olur.

Sınırlı regülasyon : Bu gruba giren başlıca solütler fosfat ve ürattır. GFR normalin % 25-30' una düşünceye kadar fosfat regülasyonu tamdır. Bu sağlayan başlıca adaptasyon mekanizması, artan parathormon aktivitesi nedeni ile renal tubuler fosfat reabsorbsiyonunun inhibe edilmesidir. Fosfata benzer şekilde, GFR düştükçe geri kalan nefronlardan üratın ekskresyon hızı artar ve serum konsantrasyonu normal veya sadece hafifçe yüksek tutulur. Fosfatta olduğu bu regülasyon sınırlıdır. Ve ileri dönem böbrek yetmezliğinde hiperürisemi belirgin bir hal alır.

Amonyum ekskresyonu da bu gruba ("sınırlı regülasyon") dahil edilebilir. Amonyum ekskresyonu diğer solütlerden çok farklı bir mekanizmayla olur. Amonyak renal tubül epitel hücreleri içinde sentez edilir. Ve tubuler lümen içine sekrete edilir. Burada hidrojen iyonları için önemli bir tampon olarak fonksiyon görür. Nefron sayısı azaldıkça nefron başına düşen amonyak yapımı artar. Ve Amonyak ekskresyonu/GFR oranı normaldekenden yüksek düzeylere çıkar. Bununla beraber bu adaptasyon kapasitesi sınırlıdır. Ve ileri dönemde total amonyum ekskresyonu azalır. Bu durum asidoz gelişmesinde en önemli faktördür.

Tam regülasyon ; Diyetinde normale yakın miktarlarda Na, K ve Mg içeren bir kronik böbrek hastasında bu solütlerin serum konsantrasyonu terminal döneme kadar genellikle normaldir.

Su ekskresyonu, Konsantrasyon ve Dilüsyon Mekanizmaları;

Kronik böbrek hastalığında GFR düştükçe fraksiyonel su ekskresyonu giderek artar. Böbreğin konsantrasyon fonksiyonunda bozukluk kronik böbrek hastalığının erken dönemlerinde başlar. İleri dönemde ise idrar osmolaritesi glomerül filtratın ozmolaritesiyle aynı düzeydedir. Bu nitelikteki idrara klinikte izostenürik idrar denir. Kronik böbrek hastası ise böbreğin maksimal konsantrasyon kapasitesi 300 mosm/kg civarında olduğu için aynı miktar solüt yükünü ekskrete edebilmesi için en az iki litre kadar idrar çıkarması gerekir(10).

Asid-Baz dengesinin regülasyonu ; Kronik böbrek hastalığında GFR % 50 veya daha fazla azalınca kadar arteriyel pH, serum bikarbonat konsantrasyonu ve CO₂ in parsiyel basıncı genellikle normal veya normale yakındır. GFR'nın daha fazla düşmesi ile giderek metabolik asidoz gelişir.

Hidrojen iyonlarının ekskresyonundaki net azalma vücut sıvılarında birikime uğraması üremik asidoz patogeneğinde en önemli mekanizmadır. Kronik böbrek yetmezliğinde yeterli düzeyde ekskrete edilmeyerek vücut sıvılarında birikime uğrayan fosfat, sülfat ve diğer organik anyonlar anyon gap'ının artmasına neden olurlar(10).

Potasyum sekresyonu değişiklikleri ; K^+ , bilindiği gibi glomerülden filtre olduktan sonra proksimal tubuluslarda tamamen reabsorbe olup, distal tubuluslardan sekresyonla atılmaktadır.

Normal şahıslarda potasyum yüklenmesi yapıldığında potasyum klirensi çok artarak kreatinin klirensini geçebilir. Ve bu uyum kabiliyeti aldosteron sekresyonunun ve renal tubuler Na^+-K^+ ATP az'ının artışı ile birlikte. Nefron sayısının azaldığı kronik renal yetersizlik vakalarında da böbreğin bu kabiliyetini uzun zaman koruduğu ve ağır oligo-anüri oluşuncaya kadar hastaların hiperkalemik olmadıkları görülür.

Üremide, kanda biriken çeşitli maddeler hücrelerin enzimatik reaksiyonlarını bozar. Özellikle hücrelerin mitokondriasındaki oksidatif fosforilasyonu bozması, çok muhtemelen primer metabolik defekti oluşturur. Üremik asidozda genellikle plazma bikarbonat seviyesi hafifçe düşer ve normal veya düşük plazma klor seviyesi saptanır (39).

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesini 4 döneme ayırarak incelemek mümkündür.

1. Dönem : Böbrek fonksiyonlarının yaklaşık % 50'si kaybedilmiştir. Kan üre azotu (BUN) ve serum kreatinin konsantrasyonları normalin üst sınırındadır. Bu dönemde böbreğin ekskretuar ve regülatör fonksiyonları iyi korunmuştur. Klinik belirti genellikle yoktur.
2. Dönem : Böbrek yetmezliği ortaya çıkmıştır. Hafif azotemi, böbreğin idrarı konsantre etme kapasitesinde azalma, nokturi ve hafif anemi görülür.
3. Dönem : Belirgin böbrek yetmezliği vardır. Metabolik asidoz, hiperfosfatemi, hipokalsemi, izotonik idrar, nokturi, hafif poliüri ve belirgin anemi görülür. Üriner sodyum kaybı artmıştır.
4. Dönem : Son dönemdir. Şiddetli böbrek yetmezliği vardır. Gastrointestinal, kardiovasküler, sinir sistemi, deri, hematopoietik sisteme ait klinik belirtiler görülür. Üremik belirtilerin çoğu dializ tedavisi ile düzelir(10).

ETYOLOJİ ; Kronik hastalıklar içinde en sıklıkla kronik glomerulonefrit (% 50-60) daha sonra da kronik pyelonefrit (% 25-30 oranında) bu sendroma yol açmaktadır. Birincisi erişkinlerde, ikincisi ise çocuklarda daha sıklıkla kronik renal yetmezliğe yol açarlar. Geri kalanlar ise seyrek görülen sebeplerdir.

Kronik Böbrek Yetmezliğinin Sebepleri

- En sık ; Kronik glomerulonefritler
Kronik pyelonefritler
(Çocuklarda vesico-üreteral reflüx)
(Erişkinlerde obstrüktif sebepler, taş, v.s)
- Sık ; Hipertansif glomeruloskleroz
Diabetik glomeruloskleroz
Renal amiloidoz (FMF'e bağlı, Tbc'ye bağlı)
Polikistik böbrek
Tubulo-interstisyel nefrit (Hiperürisemik nefropati)
- Seyrek ; Vaskulitis (SLE, PAN ve diğerleri)
Balkan nefropatisi
Analjezik nefropatisi
Myeloma
Hiperkalsemi

PATOLOJİ : Üremiden veya üremi ortaya çıkmadan önceki dönemde kronik nefropatiye hangi hastalık yol açmışsa ona ait renal patoloji görülür.

Fonksiyon kaybı ağırlaştıkça hiyalinize olan glomerül adedi artar, fonksiyon gören glomerul sayısı ise rakamsal olarak azalır. Azınlıkta kalan normal glomeruller hipertrofiye uğrar. Bu glomeruler hipertrofiye tubülüsler de iştirak eder (intact nefron).

Böbrek hastalığına yol açan immünolojik veya diğer sebepler önlense de bu ilerleyicilik önlenemez. Kronik nefropatilerde meydana gelen bu devamlı kötüye gidişin nedeni bugün nefroloji dünyasını en çok meşgul eden konulardan biridir (13).

Üremik belirtilerin oluşumunda rolü olduğu düşünülen maddeler şunlardır: Üre, siyanat, polipeptitler, metil guanidin, guanidosüksinik asid, alifatik aminler, glukuronik asid, piridin nükleotidler, poliaminler, aminoasidler, aril

asidler, indoller, monoamin oksidaz, diamin oksidaz, aseton, 2,3 bütülen glikol, lipokromlar, ribonükleaz, paratiroid hormon, growth hormon, gastrin, renin, beta 2-mikroglobulin, lizozom, aldosteron.

Üremide son yıllarda dikkati çeken bir nörotoksin miyoinozitol'dur. Deneysel gözlemler yüksek konsantrasyonda miyoinozitol'un sinir iletim hızında bozukluğa yol açtığını göstermiştir.

Sinir sisteminde transketolaz aktivitesindeki inhibisyonun üremik nöropati oluşumunda rolü olduğu öne sürülmüştür.

Diğer bir guanidin bileşiği olan guanidosüksinik asidin trombosit faktör III aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir.

KBY'de Karbonhidrat Metabolizması ; KBY'de insülinin renal katabolizmasında azalma olmaktadır. KBY'deki hastalarda açlık serum immunoreaktif insulin düzeyleri normal veya normalden yüksektir. Bu hastalarda proinsülinin insüline oranı artmıştır. Üremide glikoz intoleransının oluşmasında en önemli nedenin insülin rezistansı olduğunu düşündürmektedir. İnsülin rezistansı özellikle periferik dokularda olmaktadır. KBY'de Karbonhidrat metabolizması ile ilgili nadir bir anormallik spontan hipoglisemidir.

KBY'de Lipid Metabolizması ; Hipertrigliseridemi kronik böbrek yetmezliğinde sık olarak görülen bir anormalliktir. Üremik hastalarda hipertrigliseridemi K.C. de trigliserid yapımında artma, plazma trigliserid klirensinde azalma veya her iki mekanizmanın etkisiyle olabilir. Üremik hastalarda lipid klirensinde azalmanın nedeninin lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma, hepatic trigliserid lipaz eksikliği veya apoprotein C-2 eksikliği olduğu öne sürülmüştür (10).

Bunlar ateroskleroz ve koroner sklerozun normal şahıslara göre daha genç yaşta görülmesinde önemli bir risk faktörüdür. Üremik hastalarda belirgin bir hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü, yüksek veya normal kolesterol düzeyleri saptanmaktadır.

Hiperlipidemi K.C. de lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasının yanında K.H. metabolizma bozukluğu sonucu trigliserid sentezinin artmasının etkisi vardır.

er Metabolik Bozukluklar ; Günlük protein alınıcı 30-40 gramın altına indiği zamanda negatif nitrojen balansı ortaya çıkar.

Bunun dışında üremide kaslarda DNA sentezi ile lizin ve diğer a.asid konsantrasyonunun azaldığı serbest a.asidlerin K.C.e by pass'ı, yüksek glukagon seviyesi ile ilgili olarak kas a.asidlerinin K.C. de neoglikogenezinin stimülasyonu, kaslarda a.asidlerden protein yapımının bozulması gibi protein metabolizma bozuklukları da nitrojen metabolizma patolojisinde rol oynayan faktörlerdir.

Kronik renal yetersizlikte başlıca kaynağı kaslardaki kreatin fosfat olan kreatinin ekskresyonu, yapımına göre yeterli değildir. Bir kısmı ekstrarenal olarak katabolize olur. Bu nedenle plazma kreatinin tayini GFR'daki gerçek düşüklüğü tam aksettirmez.

Purin metabolizmasının son ürünü olan ürik asidin üremide artışı GFR'nın düşüşü ile paralel değildir. Bu durum üremide barsakta (ekstrarenal) purin katabolizmasının artışı ile ilgilidir.

Son yıllarda üremik vakalarda eser element serum düzeyi değişikliklerinin çeşitli üremik semptomlarla ilgisinden sözedilmektedir. Bunlar başlıca alüminyum, çinko, flour, kadmiyum, bakır, demir, nikel gibilerdir(39).

KBY'de Hematolojik Bozukluklar

Böbrek fonksiyonlarındaki bozuklukla ilişkili olarak her hastada anemi görülür. Anemi genellikle normokrom normositiktir. Retikulosit sayısı, plazma demir klerensi ve kemik iliği morfolojisi normaldir. Serum demir konsantrasyonu ve demir bağlama kapasitesi normal veya düşüktür. Eritrosit yaşam süresi kısalmıştır.

Kronik böbrek yetmezliğinde anemi patogeneğinde esas olay kemik iliğinin hipoksik uyarılara yetersiz yanıtıdır. Bu nedenle üremik hastalarda mevcut hemolizi kemik iliği kompanse edemez.

KBY'de kemik iliğinin yetersiz yanıtını açıklamak için başlıca üç mekanizma düşünülmektedir.

- 1- Eritropoetin b6brekte yapıldığı yerdeki harabiyet nedeniyle eritropoetin oluşumunda azalma. Eritropoetin, M.A. 39.000 dalton olan bir glikoproteindir. Eritropoetin yapımını ayarlayan en önemli fakt6r bu hormonun yapıldığı dokulardaki oksijen basıncıdır. Hipoksi eritropoetin yapımını uyarır.
- 2- Hb.nın oksijene affinitesindeki azalması sonucuyla dokulara daha fazla oksijen

verilmesi ve aneminin derecesine oranla doku hipoksisinin daha az oluşu : KBY'deki hastalarda oksihemoglobinin dissosiyasyon eğrisi sağa kaymıştır. Bunun nedeni asidozun etkisi ve eritrosit içindeki 2, 3 difosfogliserat konsantrasyonunun artmasıdır.

38 KBY nedeniyle hastaların plazmasında birikime uğrayan maddelerin eritropo- ezde supresyona yol açması.

Üremik hastalarda eritrosit yaşam süresi kısalmıştır. Ekstrakorpüsküler bir hemoliz vardır. Hemolizin en önemli nedeninin üremik plazmada bulunan ba- zı maddelerin eritrosit membranında sodyum pompasını inhibe etmesi olduğu dü- şünülmektedir.

Dialize olmayan KBY'deki hastalarda ve hemodiyaliz hastalarında demir eksikliği sık görülür. Kronik hemodiyaliz hastalarında da folik asid eksik- liği anemisi görülebilir.

KBY'de Kanama Bozuklukları ; Kanamaya eğilim artmıştır. Üremide gastrointesti- nal sistem mukozasında oluşan yerel veya diffüz ülserasyonlarda sızıntı şek- linde veya belirgin kanama olabilir. G.intestinal kanama üremik hastalarda ölüm nedenleri arasında önemli bir yer tutar.

KBY'de trombosit sayısı genellikle normaldir. Kanamaya eğilim ile ilgili en önemli anormallik trombosit fonksiyonlarındaki bozukluktur. Trombosit faktör III salınımında, trombosit agregasyonunda ve adhezivitesinde azalma üremik has- talarda sık görülen anormalliklerdir. Trombosit faktör III yetersizliğinden do- layı protombin tüketim, tromboplastin oluşum testleri anormaldir. Kanama zamanı uzamıştır. Üremik hastaların serumunda biriken guanidosüksinik asidin ve fenolik asidin trombosit faktör III salınımında inhibisyon neden olduğu gösterilmiştir (10).

Eskiden üremideki anormal kanamalarla ilgili araştırmalar ,kan damarlarında zemindeki renal bozukluğa yol açan süreçte benzer bir tür primer hasarın var- lığı düşüncesinde odaklaşıyordu. Bugün üremik kanamaların patogenezinde primer kan damarı hastalıklarının belirgin bir rolünün olmadığı biliniyor(44).

Üremide santral sinir sistemi belirtileri siktir. Hafıza kaybı, emosyo- nel irritabilite, dikkat azalması, uykusuzluk, depresyon, paranoid ve agres- sif kişilik değişikliği, halusinasyon, konvülziyonlar, koma üreminin başlıca santral sinir sistemi belirtileridir.

Üremide çeşitli bozukluklar ; Sık olmayarak pankreatitin klinik belirtileri ortaya çıkabilir. GİS'in hemen her yerinden kanama olabilir. Kardiovasküler ve pulmoner anormalliklerden; arteryal hipertansiyon mutad bir bulgudur.

Üremik hastalarda dolaşımdaki volüm fazlalığı vasküler konjesyona ve konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir. Pulmoner kapiller permeabilitesinin artması akciğer ödeminin oluşumunu kolaylaştırır.

GFR'ın 5-10 ml/dk altındaki hastalarda konservatif tedavi yöntemleri ile uzun süre kontrolde tutmak genellikle mümkün değildir. Bu hastalar dialize adaydır.

Hemodiyaliz, Ev hemodiyalizi, sürekli gezici periton diyalizi ve böbrek nakli uygulanan tedavi şekilleridir(10).

Reversibl faktörlerin ortadan kaldırılması, Elektrolit balansının düzenlenmesi, Diyet ve ilaç tedavisi, diyaliz ve transplantasyon öncesi kullanılan tedavidir(39).

ERİTROSİTLER

YAPISI : Eritrositler, eritrosit membranı, stroma, hemoglobin, diğer proteinler ve enzimlerden meydana gelmiştir. Eritrosit membranı başlıca 3 tabakadan ibarettir. Dış tabaka; mukopolisakkarit tabiatında olan kan grubu antijenlerini glikoproteinlerden meydana gelmiştir. Orta zon da kolesterol ile stabilize edilmiş iki tabakalı fosfolipidden meydana gelmiştir. Fosfolipidlerin iç zonundan bazı protein molekülleri içeri doğru uzanmıştır. Eritrositlerin yüzeyi negatif yüklüdür. Eritrositler, takriben % 61 su, % 28 hemoglobin, % 7 lipid, % 4 K.H, elektrolit, enzim, protein ve metabolitlerinden meydana gelmiştir. Su bir tarafa bırakılacak olursa eritrositlerin yapısının büyük bir kısmını hemoglobin oluşturmaktadır(37).

ERİTROSİT METABOLİZMASI

Eritrositler insan vücudunun metabolizması en basit olan hücreleridir. Eritrositlerin fonksiyonu, içindeki hemoglobinin fonksiyonudur. Yani Hb ile oksijenin reversibl olarak birleşmesi ve plazmada bir tampon sistemi gibi rol oynamasıdır. Eritrositlerin başlıca fonksiyonları Hb.i fonksiyon yapacak şekilde içlerinde bulundurması, hemoglobini akciğerler ve dokular arasında O₂ ve CO₂ değişimi için taşınması, akciğerlerden oksijeni alıp dokularda istendiği zaman

verebilmesidir. Bu görevleri yapabilmesi için volümüne oranla büyük yüzeyini, şeklini, iç yapılarını, membran aktivitesini koruyabilmesine ve enerjiye ihtiyacı vardır.

Eritrosit bu enerjisini aneorobik glikolitik yolla glukozdan ve oksidatif yolla pentoz fosfat yolundan temin eder.

Embden-Meyerhof glikolitik yolu ile gerekli enerji ve NADH, pentoz fosfat yolu ile de NADPH meydana getirme yeteneğindedir.

ANEOROBİK GLİKOLİTİK YOLLA GLUKOZ'DAN ENERJİ TEMİNİ

(Embden-Meyerhof yolu):

Hücreye giren glikozun % 90'ı bu yolla yıkılarak laktata kadar dönüşerek ATP ve NADH elde edilir. ATP hücre membranının bütünlüğü için şarttır. ATP sayesinde hücre içindeki fazla miktardaki Na dışarı atılır ve yüksek K^+ düzeyi korunmuş olur. Bu yolla oluşan redükte NADH, methemoglobinin redüksiyonunda rol oynar (NADH'a bağlı methemoglobin redüktaz enzimi vasıtasıyla) (37). (Şekil-3).

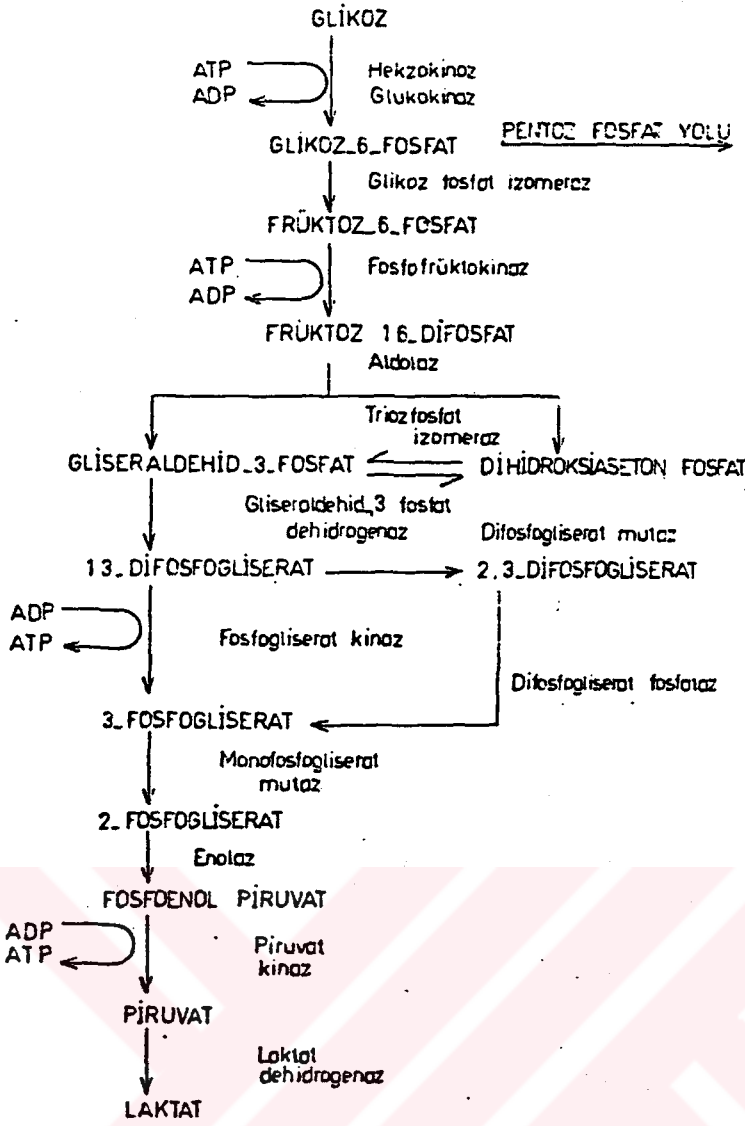
Hücrelerin glukoz kadar inorganik fosfat ve ADP ye ihtiyaçları vardır. Glukoz eritrosit membranından kolayca hücre içine girer, hücre içi glukoz konsantrasyonu enerji teminini sınırlamaz. İnorganik fosfor da hücre içine plazmadan geçer. Adenin nükleotidler ise hücre içinde sentez edilirler(41).

Hücreye giren glukozun % 10'u ise pentoz fosfat yoluna girer, bu yolda en önemli olarak redükte NADPH oluşur. Redükte NADPH ise; Glutatyon redüksiyonunda rol oynar. Bu yolda en önemli enzim G-6-P Dehidrojenaz olup eksikliğinde önemli hastalık tabloları ortaya çıkmaktadır(37). (Şekil-4).

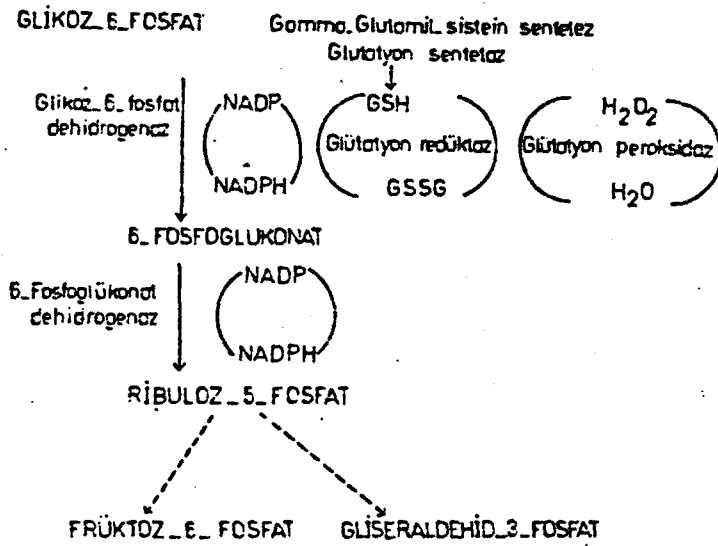
G-6-PD ENZİMİ VE KLİNİK ÖNEMİ :

G-6-PD, heksoz-monofosfat (HMP) yolunun ilk enzimidir. Metabolik bir yolun başında ve kavşak noktasında bulunan bir enzim o metabolik yolu genellikle düzenleyici bir rol oynar. Çünkü böyle bir enzimin birden fazla alt birimi vardır. G-6-PD işte bu özellikleri taşıyan bir enzimdir.

Bu enzimin substratı G-6-P ve koenzimi okside nikotinamid adenin dinükleotid fosfat ($NADP^+$)tır. Bunlar enzimin kararlı ve aktif yapısının korunması için gereklidir. Enzimin çalışması başta $NADP^+/NADPH$ oranı tarafından düzenlenir. Bundan başka, alınan besinler, hormonal denge ve enzimin genetik varyant şekli aktivitenin düzenlenmesinde etkilidir.



Şekil - 3 : Anaerobik Glikoliz (Embden-Meyerhof) Metabolik Yolu.



Şekil - 4 : Pentoz Fosfat(Heksoz Monofosfat) Yolu ve Glutasyon Metabolizması(GSH:İndirgenmiş Glutasyon,GSSG:Oksitlenmiş Glutasyon,NADP:Nikotinamid-adenin Dinükleotid Fosfat,NADPH:Nikotinamid-adenin Dinükleotid Fosfat'ın İndirgenmiş Şekli).

Enzim, NAD^+ 'i de koenzim olarak kullanabilmekte, ancak bu durumda aktivitesi normal değerin % 4-10'u kadar olmaktadır. Yani NAD^+ 'e özgülüğü daha azdır.

G-6-PD enzimi alt birimlerden yapılmış polimer bir moleküldür. Ortamın şartlarına bağlı olarak (pH, iyonik kuvvet, protein miktarı) aktif formda dimer, trimer, tetramer, heksamer şekilleri ve bunun katları ile inaktif formda monomer şekli bulunur. Yüksek pH ve yüksek iyonik kuvvet etkisinde enzim monomer şekline dönüşmektedir. Düşük iyonik kuvvet ile düşük protein konsantrasyonunda ve pH 7.2'nin altında tetramer yapı oluşmaktadır.

Memeli hücrelerinde glukozun 1/10'u HMP metabolik yolunda tam oksidasyona uğrar ve böylece NADPH ve pentoz fosfatlar sentez edilmiş olur. Asetil-CoA'dan kolesterol, steroid hormonlar ve yağ asidi gibi redüktif bileşiklerin fazlaca sentezlendiği dokularda G-6-PD enziminin aktivitesi oldukça yüksektir. Bu dokular arasında yağ dokusu, K.C, süt veren meme bezi ve adrenal korteks sayılabilir.

HMP yolu glikolitik reaksiyonlar gibi sitoplazmada cereyan eder. Buradaki reaksiyonlar dizisinde Gliseraldehit - 3-P ve fruktoz 6-P teşekkül etmekte ve bu iki molekül sonuçta G-6-P'a dönüşmektedirler. Başka bir deyişle, glikolitik yolla HMP yolunu birbirine bağlayan, adı geçen bu iki bileşiktir. Bu bağlantı glukozun direkt ve tam oksidasyonuna olanak verdiğinden, trikarboksilik asit (TCA) siklusu ile glikolitik reaksiyonlara alternatif bir yoldur. Ancak doğrudan enerji üretmek için çalışmaz. Bu metabolik yol, sitoplazmada 3, 4, 5 ve 6 ve 7 karbonlu bileşiklerin birbirine dönüşebilmesini sağlar. Bu durum ise özellikle pentoz fosfat yolu enzimlerinin sadece bir kısmının bulunduğu, memelilerin dışındaki, bazı canlılarda nükleotid ve nükleik asitlerin yapımında görev alan öncül bileşiklerin sentezine olanak verir.

Bir koenzim olan NADPH, mitokondri dışında da bir redüktif güç oluşturur. Sitoplazmada cereyan eden biyosentezlerin (kolesterol, steroidler, y.asitleri, glutatyon, methemoglobinden hemoglobin, bazı a.asitlerin sentezi gibi) gerçekleştirilmesinde bu koenzim görev alır. Aşırı enerjiye gereksinim olduğunda NAD^+ 'yi indirgeyerek elde edilen NADH'tan ATP sentez edebilmesini de sağlar. Redükte glutatyon çeşitli hücre elemanlarına göre daha kolay okside olabilmektedir. Bu özelliğinden dolayı birçok bileşiği oksidan ajanlara karşı koruyarak onların redükte halde, yani fonksiyon görür halde kalmasını sağlar.

HMP yolunun ürünlerinden olan pentoz fosfat bileşikleri de nükleotid,

RNA ve DNA sentezi için öncül olarak görev görürler.

G-6-PD enzimi eksikliğinde NADPH eksikliği olacağından GSH sentezi azalır ve buna bağlı olarak enfeksiyon ve oksidan ajanlar hemolitik anemiye sebep olur. G-6-PD ve GSH eksikliği eritrositte glutatyon peroksidaz enziminin artmasına yol açar(48).

Eritrositlerin yaşamlarını devam ettirebilmeleri için Hb nin, enzimlerin ve zarların oksitleyici etkilerden korunmasını γ -glutamik asit, sistein ve glisin a.asitlerinden meydana gelmiş bir tripeptid olan glutatyon sağlar. Glutatyonun redükte (GSH) ve okside (GSSG) şeklinde iki formu olup, redükte glutatyon, eritrosit içinde bulunan Hb, katalaz ve hücre zarındaki lipoproteinlerin sülfidril (-SH) gruplarının koruyucusu olarak önemli rol oynar. GSH, proteinlerin sülfidril gruplarına göre oksitlenmeye daha yatkın olduğundan normal hücre fonksiyonuna zarar verebilecek disülfid (-S-S-) bağlarını redükte halde tutabilmek için kendisi yükseltgen bir güç kaynağı olarak görev yapar. Çeşitli nedenlerle okside hale geçen glutatyonun görevini yapabilmesi için tekrar redükte formuna çevrilmesi gerekir. Bunu sağlayan enzim glutatyon redüktazdır (GSSGR).

GSSGR (Okside glutatyon oksido redüktaz) okside glutatyon ile redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) arasındaki reaksiyonu katalize eder.



GSSGR enziminin genel fonksiyonu, hücre içindeki GSH'u yüksek bir seviyede tutmaktır. Bunun yanı sıra, hücre bölünme siklusunda ve hücre seviyesinde oluşacak streslere karşı adaptasyon gibi ilave görevleri de vardır. Glutatyonun redükte formda tutulması NADPH ile mümkündür. NADPH ise eritrositlerde glukozun oksidasyona uğradığı heksozmono fosfat yolundan elde edilir(50). Bu yolun en önemli enzimi G-6-PD'dir.

G-6-PD enziminin organizmada eritrositlerde bulunuşu özellikle klinik açıdan son derece önemlidir. Eritrosit G-6-PD aktivitesi çeşitli hastalıklara ve durumlara bağlı olarak normalden sapmalar gösterebilir.

Pernisyöz anemide yaklaşık 3 kat artarken idiopatik trombositopenik purpurada hafif yükselmeler gözlenir. Yine hiperparatiroidizm, viral hepatit, miyeloid lösemi ve miyokardial enfarktüs sonrasında da aktivite değerleri

yükselmektedir. Şizofrenide görülen anormal aktivite yükselmesine karşılık katarakta seviyeler oldukça düşüktür. Pulmoner ve miyokardial enfarktüs sonrası serumda bu enzimin seviyesi yükselmektedir. Akut myeloblastik lösemik lökositlerde % 61 oranında düşük enzim aktivitesi görülmektedir. Miyelinli sinir liflerinde, miyelinizasyon derecesine göre, G-6-PD aktivitesi artma gösterir. Bazı tümörlerde, hipertansiyonda ve gebeliğin sonlarından laktasyon sona erinceye kadar ki sürede meme bezinde artmaktadır.

İnsanlar yaşlandıkça eritrositlerinde bu enzimin aktivitesi düşmektedir. Keza eritrositler yaşlandıkça da aktivitesi azalmaktadır

Bu enzimin klinik bakımdan asıl önemi, eksikliğinden dolayı dünyada en yaygın genetik anormaliler arasında yeralmasından dolayı ortaya çıkmaktadır. G-6-PD defekti sekse bağlı kalıtsal bir anormali olup(x) kromozomu üzerindeki mutant bir gen tarafından taşınmaktadır. Başka bir deyişle (x) 'e bağlı resesif kalıtım şekli gösteren bir enzim defektidir.

Dünyada 200 milyon kişide G-6-PD yetmezliğinin bulunduğu tahmin edilmektedir. Bunlardan günümüze kadar 200'ün üzerinde G-6-PD varyantı bildirilmiştir (14).

Bunların çoğunda varyant enzimler aşikar klinik belirti göstermez. Aktiviteleri normale yakın veya biraz düşüktür. Bir kısmında ise önemli ölçüde enzim defekti görülür. Genellikle enzim varyantlarını taşıyan şahısların 1/4'ünde alınan ilaçlara, bazı oksidan ajanlara ve diğer faktörlere bağlı olarak hemolitik krizler ortaya çıkar. Primakin, 8- amino kinolin, pamakin, kinin, plazmakin, atebrin, sülfanilamid, gartrisin, furadantin, furasin, asetanilid, fenasetin, BAL, naftalen, vit-K, kinidin, kloramfenikol gibi ilaçlar, kobalt tuzları, bakla (favizm), askorbik asit ve hipoksi bunlar arasında sayılabilir(48).

Varyantlar enzimin kinetik, elektroforetik özellikleri ve substrat spesifiteleri ile tanınmaktadır. G-6-PD varyantları 5 sınıfa ayrılabilir :

Sınıf I : Kronik nonsferositik hemolitik anemi ile birlikte görülen ciddi enzim eksikliği.

Sınıf II : Ciddi enzim eksikliği (normal aktivitenin % 10'undan daha düşük).

Sınıf III : Orta dereceden hafif dereceye kadar enzim eksikliği (normal aktivitenin % 10-60'ı kadar).

Sınıf IV : Çok hafif veya eksiklik olmayan (normal aktivitenin % 60-100'ü kadar).

Sınıf V : Artmış enzim aktivitesi (normal aktivitenin 2 katından daha çok).

Ülkemizde görülen Akdeniz varyantı sınıf II'ye girmektedir(50).

ERİTROSİTLERİN FOSFORİLASYONU :

İnsan eritrositlerinde 2, 3- difosfogliserat ara maddesifosforilatın konsantrasyonu diğer hücrelerdekinden daha fazladır. Bu bileşik hemoglobinin oksijene afinitesinde önemli rol oynar. 2, 3- difosfogliserat (2,3 DPG) 1,3 DPG den DPG-mutaz enzimi ile katalize edilen bir reaksiyonla teşekkül eder, ve 2,3 DPG fosfat ile 3- fosfogliserat'a çevrilir. Bu reaksiyonlara Rappoport-Leubering şantı adı verilir.

2, 3- difosfogliserat (2,3-DPG) eritrositlerde enerji depolar, ATP sentezini devam ettirir, eritrositin O_2 ' e afinitesini arttırır.

İnsan eritrositleri çekirdeksiz ve bikonkav görünümündedir. Eritrositin bu şekli büyük yüzey temini ile membranında gazların kolayca difüzyonunu sağlar. Hb. nin hücre yüzeyine yakın durmasını temin eder. Bundan başka eritrositin kolayca şekil değiştirmesine yardımcı olur. Eritrositin membranı da çok önemlidir. Eritrosit üzerindeki protein yapı, hücrenin şeklini korumada yardımcıdır. Herediter sferositozda hücre membran proteinlerinde anomali vardır. Protein tabası eritrosit membranının hem iç hem de plazma ile temasta olan dış yüzeyinde bulunur. Membranın diğer bir önemli bileşiği ise lipiddir. Eritrositler membran lipidini yapamazlar, fakat membran lipidlerinin bir kısmı plazma lipidleri ile eş olup plazma lipid artması eritrosit membran lipid artmasına da neden olur. Bu membranda ekstra artma yüzey büyümesi eritrositlerin gayri muntazamlaşması, şekil bozukluklarına yol açar. Bu şekil plazma kolesterol-fosfolipid oranı ile yakın ilişkilidir. Diğer taraftan lipid azalması eritrosit membran kaybına, yüzey azalmasına ve hücrenin küre biçimine dönüşmesine neden olur. Böyle hücrelerde fragilite artması görülür.

Eritrosit volümü, içindeki su miktarı ile sıkı ilişkilidir. Plazma osmotik basıncı ile hücreninki dengededir. Eğer eritrositler hipotonik ortama konursa, su hücre içine girer, bu osmotik basınç hücre içinde ve dışında eşit olunca ya kadar devam eder. Bununla birlikte hücre içi ve dışındaki iyonların konsantrasyonunda belirgin bir farklılık vardır. Bu konsantrasyon gradientinin hücre zarı tarafından korunamaması halinde su ile birlikte iyonlar da hücre membranından geçer ve böylece hücre volüm değişmelerine neden olur.

Eritrositler glukoz'suz bir ortamda inhibe edilirse, hücrenin ATP'si gittikçe azalır ve hücre sferik hale gelir. Glukoz verilerek enerji temin edilirse ATP yükselir ve hücre şekli de normalleşir. Bu değişmelerin bazısı su ve Na^+ için özel olabilir, membranda değişme ve sodyumun girip çıkışı bozulabilir.

Eritrositlerin şekil değiştirebilme özellikleri vardır. Çaplarından daha dar damarlardan (dalak pulpası ve sinüsoidler) şekillerini değiştirerek geçebilirler. Eritrositlerin membranı rijit olur ve hücre yassılaşıma ve incelme eğilimi gösteremezse, tutuldukları organda tahribe uğrarlar. Eritrositlerin şekillerini değiştirebilme içlerindeki sıvının tabiatına da bağlıdır. Sickle cell anemilerde olduğu gibi Hb.nin presipitasyonu, veya Heinz cismi oluşumunda olduğu gibi Hb denatürasyonu küçük kapillerde eritrositlerin kolay yakalanmalarına neden olur. Bundan başka eritrosit içindeki farklı iyon konsantrasyonu da eritrosit şeklinde etkin rol oynar. Eritrosit içi sodyum konsantrasyonu plazmadan düşük, potasyum ise plazmadakinden yüksektir. Hücre membranında ATP nin azlığı ya da inhibisyonu nedeniyle intrasellüler potasyum kaybı, buna karşı Na^+ artışına yol açar. Hücre içi sodyum artışı suyu da hücre içine sürükleyerek hücrenin şişmesine neden olur. Şişen hücre osmotik olarak frajildir ve hemolize eğilimi artmıştır.

Hemoglobinin fonksiyonu hem'deki redükte demire (Fe^{++}) ve redükte globin zincirine bağlıdır. Eritrosit membranının fonksiyonu ise, üzerinde redükte durumdaki bileşiklere dayanır. Membrandaki unsature y.asitleri ve proteinin -SH grupları fonksiyonda en etkin bileşiklerdir. Hb.nin oksijen molekülü ile reversible birleşebilmesi için hem kısmının su molekülünden korunması gereklidir. Sulu ortamlarda ferro+ hem bileşimi eritrosit içindeki yüksek oksijenle ferric +hem (methem)e okside olur. Halbuki globulinle birleşmiş hem'in methemoglobine oksidasyonu çok az orandadır. Globindeki -SH grupları hem'i oksidasyondan korur, ve hemoglobinin solubl şekilde durmasına yardımcı olur. Hem'in oksidasyonu, protein yıkım ürünleri, peroksit'ler, okside edici ilaç ve kimyevi maddelerle olabilir ve redükte methemoglobin oluşmasına yol açabilirler.

Normal şartlarda yalnız NADH-methemoglobin reduktaz methemoglobin oluşunda önemli bulunmaktadır. Glikolitik yolda meydana gelen NADH methemoglobini redükte etmede kullanılır. Bu enzimin konjenital eksikliğinde "herediter methemoglobinemi" hastalığı olur.

Bu olgularda kan methemoglobini % 40 a erişir. Konjenital methemoglobinemi anormal Hb yapısı nedeniyle de olabilir. Methemoglobinin daha sık görülen nedenleri, fenacetin, sülfamid, primaquin gibi ilaçlarla, anilin, mürekkep, nitrobenzen, nitrik ve nitratlar gibi endüstri maddeleri, okside edici ajan olarak Hem-Fe⁺⁺'ü okside ederek Hem-Fe⁺⁺⁺'e sonra da methemoglobine çevirerek " edinsel methemoglobinemi " neden olurlar.

Methemoglobinin redüksiyonu için yardımcı etkenler de vardır. Bunlardan askorbik asit enzimatik olmayan bir yolla methemoglobini redükte edebilir. Aynı yolla redükte glutatyon'da (GSH) redükte edicidir.

Hemoglobinin Oksijenlenmesi :

Normal eritrositlerdeki HbA akciğerlerde oksijenle tama yakın satüre olur, eritrositler dokulara geldiğinde ise oksijenin büyük bir kısmını dokulara verir. Hemoglobinin O₂'e affinitesinin azalması akciğerde eritrositin tam oksijenlenmesini önler. Halbuki Hb.nin O₂' e affinitesinin artması ise dokulara oksijenin bırakılmasını azaltır. O₂ nin konsantrasyonu ve Hb.nin oksijenlenmesinin derecesi arasındaki ilişki " O₂ dissosiyasyon eğrisi" ile gösterilir. Oksijen basıncının 60 mm Hg üzerinde olması Hb.nin O₂ affinitesini arttırır. Buna karşın 5 mm Hg gibi düşük O₂ basıncı dokularda O₂ nin verilmesini yavaşlatır. Eritrositlerde bulunan 2,3- difosfogliserat (2,3-DPG) Hb.nin O₂ affinitesini azaltıcı etki yapar. Dokular seviyesinde eritrosit 2, 3 DPG artması O₂ affinitesini azaltarak dokulara fazla O₂ verilmesini sağlar. Buna karşın HbF 2,3 DPG 'dan etkilenmez. Fizyolojik şartlarda 2,3 DPG varlığında HbA, HbF'e O₂ verir. Fetüste doğum sırasında O₂ sağlanmasını ve fetüsün korunmasına yardımcı olur. Depo kanlarında 2,3 DPG düşük seviyede bulunur. Bu nedenle depo kanı eritrositleri Hb.nin O₂ afinitesi yüksek olduğundan alıcıya verilen donör kanın 4-5 saate kadar dokulara O₂ verme olanağı çok zayıftır.

Hb.nin O₂ 'e affinitesini azaltan diğer faktörler arasında kan CO₂ düzeyinin yükselmesi, kan pH sının düşmesi, ve kan ATP konsantrasyonu artışıdır.

ERİTROSİTLERİN YAŞAM SÜRELERİ VE YIKIMLARI

Kemik iliğinde son olgunlaşma devresindeki polikromatofil normoblastların çekirdeklerinin kaybı ile retikülositler oluşur. Bunlar 2 gün daha ilikte kaldıktan sonra periferik kana geçerler. Retikülositler iki günde periferik

kanda dolaştıktan sonra eritrosite dönüşürler. Eritrositlerin ömrü 120 gün kadardır (14).

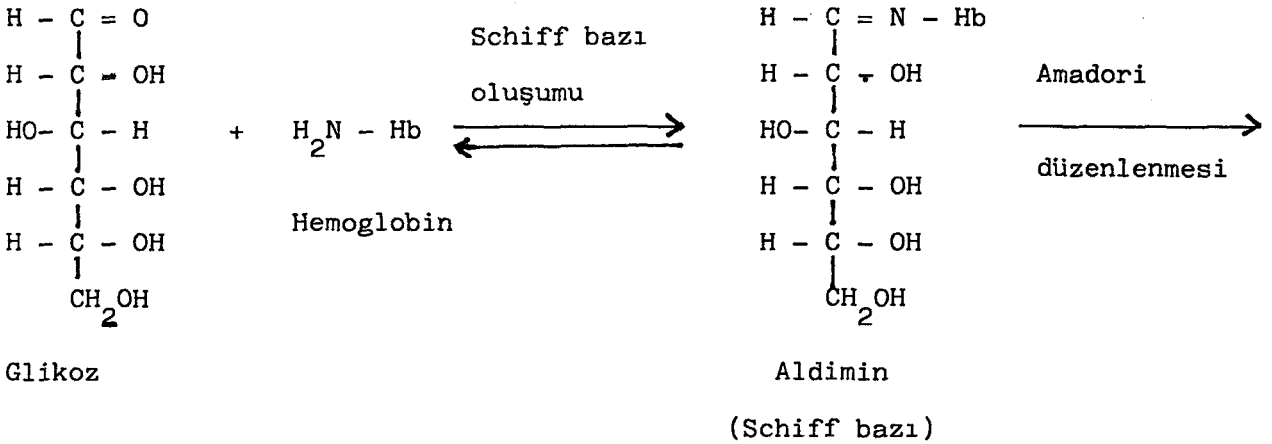
O halde; hergün dolaşımda bulunan total eritrositlerin takriben 1/20 si hemoliz olmakta ve o kadarı tekrar yapılmaktadır. Bu da 20 cc kana teka-bül eder.(37).

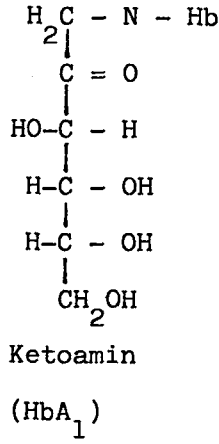
Eritrositlerin yaşamında genç eritrosit, yaşlı eritrosite farklılık gösterir. Genç eritrositlerde ATP, hexokinaz , ve G6PD enzimleri ve glutamik oksalasetik transaminaz: (SGOT) yaşlı hücreye göre daha bol bulunur. Enzim eksikliğine bağlı hemolitik anemilerde enzim eksikliği olduğu halde genç hücre popülasyonunun fazla olması,nedeniyle enzim eksikliği kamufle olabilir. Yaşlanmış ve yaşam süreleri sonuna gelmiş eritrositler özellikle dalak ve K.C. de parçalanırlar(41).

GLİKOZİLE HEMOGLOBİN'İN OLUŞUMU VE YAPISI

Glikozile hemoglobin (HbA_1),enzimatik olmayan bir süreç ile, Hb molekülü ve glikozun, keton-amin veya aldehit-amin bağlantısı yapması ile oluşur. Hemoglobinin glikozilasyonu, enzimatik olmayan labil HbA_1 (aldimin) ara ürünü üzerinden stabil HbA_1 'e (ketoamin) dönüşen bir reaksiyondur. Stabil HbA_1 eritrositlerin yaşam süreleri boyunca (ortalama 100-120 gün) stabil kalır. (3,6,16,19,29).

Hemoglobin zincirinin N-terminal aminoasidi olan Valin'in amino gruplarıyla, glikozun posttranslasyonel ve nonenzimatik olarak kovalent bağlanması sonucu HbA_{1c} oluşur. Reaksiyon Amadori çevrilmesi diye bilinir(3,29).





Şekil- 5 ~ HbA₁ 'in oluşma mekanizması -

Hemoglobin türleri arasında hemoglobin A başta gelir. Normal bir erişkinde Hb.nin % 90'ını bu Hb oluşturur. Glikozillenmiş hemoglobinler negatif yüklü olduklarından, katyon değiştirici reçineler üzerinde daha hızlı hareket ederler.

HbA₁ 'in 4 minör fraksiyonu vardır:

HbA_{1a1} : β - zincirinin N - terminal a.asidine fruktoz 1,6 difosfat bağlanmıştır.

HbA_{1a2} : β - zincirinin N - terminal a. asidine glikoz 6-P bağlanmıştır.

HbA_{1b} : Yapısı henüz pek bilinmiyor.

HbA_{1c} : β - zincirinin N - terminal a.asidine glikoz bağlanmış.

Bu dört fraksiyondan en önemlisi kuşkusuz Hemoglobin A_{1c} dir. HbA_{1c}, Hemoglobin A'nın % 3-6 sını oluşturur. Bu dört fraksiyonun toplamı Hemoglobin A'nın % 6-8 'ini oluşturmaktadır. Ancak HbA₁ ve HbA_{1c} değerleri çok yakın korelasyon gösterdikleri için, bu iki parametrenin teşhisteki önemi aynıdır(24, 29).

HbA_{1c} fraksiyonunda hemoglobin 2 beta zincirindeki serbest terminal amino grupları glikoza bağlanır. Bu serbest amino gruplarındaki blokaj, proteinin yapısında değişmeye ve izoelektrik noktasında hafif kaymaya sebep olur. İşte bu özellikler HbA₁ veya HbA_{1c} 'nin çeşitli tekniklerle ölçülmesine imkan verir (16,17,23,29).

Glikozillenmiş hemoglobinlerinin de labil ve labil olmayan alt fraksiyonları vardır. Labil fraksiyonlar birkaç saat veya birkaç hafta içinde, glikoz seviyesindeki önemli yükselişlerden etkilenirler. Labil olmayan fraksiyonlar ise çok daha yavaş değişmeler gösterirler(18,19,28,29).

ÇEŞİTLİ HASTALIKLAR VE GLUKOHEMOGLOBİN

Nemoglobin A'nın minör komponentleri olan HbA_{1a} , HbA_{1b} ve HbA_{1c} ilk defa 1958'de tanımlanmıştır(14,27,47). Bu minör komponentlerin tümüne birden glukohemoglobin veya HbA_1 adı verilir(43). Kromatografik sistemlerde birlikte ölçülürler(7, 42,46). Glukohemoglobin konsantrasyonu, eritrosit yaşına ve ortamdaki glukoz konsantrasyonuna bağlıdır(1,10,26,33,39). Normoglisemik şahıslarda, total hemoglobin % 6-8'ini glukohemoglobin oluştururken, hiperglisemik hastalarda ise bu oran % 10-20 ye kadar yükselebilir(34,42). Diabetik hastalarda minör komponentlerin tümünün oranlı olarak arttığı gösterilmiştir(34,42).

HbA_1 'in yükseldiği durumlarda doku oksijenasyonu azalmaktadır. Glukohemoglobin, eritrositin yaşamı süresince yavaş ve devamlı olarak teşekkül eder (7). Glukohemoglobin stabil formu bir kez oluştuktan sonra eritrosit içinde yaşam süresi boyunca kalır. 2-3 aylık süreler içindeki ortalama kan glukoz konsantrasyonunu, glukoz tolerans testinden daha iyi aksettirir(7,15,42). Bu nedenle diabetik hastaların uzun aralıklarla izlenmesinde ve iyi diabetik kontrol kriterlerinin sağlanmasında glukohemoglobin tayinleri önem kazanır(4,9,42).

Eritrosit değişiminin hızlandığı durumlarda HbA_1 değerleri düşer. Hemolitik hastalarda ve sık kan alınan hemakromatozisli hastalarda düşük değerler bildirilmiştir. Bazı çalışmalar sonucu üremide hem HbA_{1c} ve hem de HbA_1 değerleri yüksek bulunmuş ve üremide oluşan glukoz intoleransına bağlanmıştır. Bununla beraber bu değerlerin düşük bulunduğu çalışmalar da vardır (15,42). Kronik böbrek yetmezliğinde, plazma kan glukoz değerleri normal olduğu halde HbA_1 değerlerinin yüksek olabileceği bildirilmiştir(32). Bir başka çalışmada (15,42), kan üre yüksekliğine bağlı olarak hemoglobin karbamilasyonunun olduğu ve bu karbamil bileşiğinin, kromatografik sistemde HbA_1 hızına uyar tarzda hareket ettiği ve fizoelektrik noktaları birbirine yakın olduğundan) yanlış olarak glukohemoglobin (HbA_1) değerlerini yükselttiği rapor edilmiştir(14). HbA nın karbamil bileşiği de, glukohemoglobin gibi eritrosit içinde yaşam boyu kalmakta ve 2-3 aylık süreler içindeki ortalama BUN konsantrasyonunu aksettirmektedir (14,42).

HbA_1 değerleri bazı hastalıklara bağlı olarak değişebilir. Elbetteki bu durumda ölçülen HbA_1 değerlerinin uzun bir dönemdeki ortalama glikoz değerlerini yansıttığı söylenemez.

Bu hastalıklar;

- 1- Eritrosit yaşam süreleri değişmiş hemolitik anemiler
- 2- Hemoglobinopatiler (HbF, HbS v.s)
- 3- Kronik renal yetmezliklerdir(16,29).

Haftada iki kez diyaliz uygulanan 30 hastada HbA₁ 'in belirgin artış gösterdiği bulunmuştur.

Flückiger ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hemoglobin α ve β zincirlerinin N- terminalindeki karbamilasyonun kolon kromatografisindeki HbA₁ artışından sorumlu olduğunu göstermişlerdir. Üremideki HbA₁ artışının kan üre azotuyla orantılı olduğu gösterilmiştir(14,29). Üreden spontan dissosiyeye olan siyanat ile hemoglobin arasında karbamile hemoglobinin oluşumu aşağıdaki reaksiyonda gösterildiği gibidir;



Karbamile Hemoglobin

Şekil-6- Üreden siyanat oluşumu ve siyanatın amino gruplarıyla reaksiyonu

1.reaksiyonda amonyum katyonu ve siyanat meydana gelir. Siyanat 2. reaksiyonda gösterildiği gibi hemoglobinin aminogrubuyla birleşerek karbamile hemoglobin oluşturur(29).

M A T E R Y A L V E M E T O D

I - ÖRNEKLERİN SAĞLANMASI :

a) Bu çalışmamızda deney grubunu 27.12.1990-28.3.1991 tarihleri arasında D.Ü.Tıp Fakültesi Araştırma Hastahanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı-Nefroloji kliniğinde yatan 30 Kronik Böbrek Yetmezliği tanısı konan hastalar teşkil etmiştir.

b) Kontrol grubu olarak 20 sağlıklı kişi seçilmiştir.

II - KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER :

- 1- Spektronik 160-UV (Schmadsu)
- 2- Etüv (nüve-FN 500)
- 3- Spektrofotometre (Bausch-Lomb 20)
- 4- Su banyosu
- 5- Mikrokolonlar
- 6- Santrifüj (Beckman)
- 7- Cam deney ve santrifüj tüpleri,pipetler
- 8- Otoanalizör
- 9- Otomatik pipet (Oxford)

GLİKOZİLE HEMOGLOBİN'İN MİKRO-KOLON KROMATOĞRAFİSİ YÖNTEMİYLE KANTİTATİF

TAYİNİ :

Prensip : Hazırlanan hemolizatın katyon değişimli reçineye uygulanması sonucu hemoglobinler tutulur. HbA_{1c},HbA_{1a+b} fraksiyonu yıkanarak (Sodyum fosfat tamponuyla) atıldıktan sonra 415 nm.de spektrofotometrede okunmasıyla spesifik olarak elde edilmiş olur.

HbA_{1c} Kit İçeriği :

- 1) Reaktif 1 (5 ml Potassium biphtalate 50 mmol/L,detergent,pH: 5.0)
- 2) Reaktif 2 (50 ml Phosphate buffer 48 mmol/L,pH: 6.5,sodyum azide 1 g/L)
- 3) Reaktif 3 (375 ml Phosphate buffer 72 mmol/L,pH: 6.4,sodium azide 1 g/L)
- 4) Mikrokolonlar (1 x 20 mm)
- 5) EDTA (1 g/dL)

Nümune : EDTA'lı kan

İŞLEM :

1) Hemolizatın hazırlanması : 0.2 ml EDTA (% 1'lik) konulmuş tüpler 60 C'lik etüvde tutularak sıvı kısım tamamen uçuncaya kadar bekletilir. Bu tüplere 2 ml hasta veya kontrol kanı konduktan sonra iyice karıştırılarak EDTA'nın tamamen çözünmesi sağlanır. Daha sonra test tüpüne 50 μ l EDTA'lı kan alınarak üzerine reaktif I ilave edilerek iyice karıştırılır ve oda sıcaklığında 10-15 dakika bekletilerek hemolizat elde edilmiş olur.

2) Kolonun Hazırlanması : Kolonun önce üst kapağı sonra alttaki kapağı açılarak bağıtle filtre yavaşça reçineye doğru itilir. Kolonun iyice süzülmesi beklenerek süzüntü atılır.

3) Numunenin Uygulanması : Mikrokolon filtresinin üzerine hazırlanan hemolizattan 50 μ l yavaşça damlatılarak kolonun üst kısmından tamamen emilmesi beklenir, sonra 200 μ l fosfat tamponu (reaktif-2) ilave edilerek kolondan toplanan bütün süzüntü atılır.

4) HbA_{1a+b} fraksiyonunun ayrılması : 2 ml fosfat tamponu (reaktif 2) mikrokolon üzerine yavaşça ilave edilerek elde edilen süzüntü atılır. Bu HbA_{1a+b} dir.

5) HbA_{1c} fraksiyonunun elde edilmesi : HbA_{1a+b} fraksiyonu tamamen süzüldükten sonra, kolon başka bir test tüpünün (16 x 160 mm) üzerine konarak 4 ml fosfat tamponu (reaktif 3) ilave edilerek bütün süzüntü toplanır.

6) Total Hemoglobin'in bulunması : Bir test tüpüne 50 μ l hemolizat ve üzerine 12 ml fosfat tamponu (reaktif 3) ilave edilerek karıştırılır.

7) Okuma ve Hesaplama : Elde edilen HbA_{1c} ve hazırlanan total hemoglobin fraksiyonlarının bulunduğu tüpler iyice çalkalanır ve her ikisinin O.D.si (Absorbansı) 415 nm de distile suya karşı okunur.

NOT : Bu metod sıcaklığa bağımlı olduğundan 21-26 °C arasında çalışılması önerilir. Hangi sıcaklıkta çalışılmış ise sıcaklık düzeltme cetvelinden HbA₁ değerleri düzeltilir.

Hesaplama :

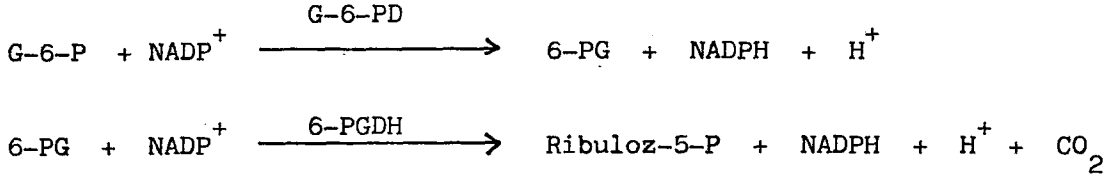
$$\% \text{HbA}_{1c} = \frac{\text{Abs. (HbA}_{1c})}{\text{Abs. (Hb-Total)}} \times 100$$

Normal düzeyler : %4.2 - 6.2

GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROJENAZ'IN KANTİTATİF OLARAK TAYİNİ :

Prensip : G-6-PD enzimi pentoz fosfat yolundaki ilk kademede G-6-P'ı 6-P-Glukonat'a çevirir. Bu arada NADP'ıda NADPH'a indirger.

NADPH oluşum hızı G-6-PD aktivitesiyle orantılıdır ve NADPH'ın 340 nm. de absorbans artışıyla ölçülebilir. Bu yolda 2.NADPH,6-P-Glukonat'ın 6-PGDH enzimiyle etkileşmesinden oluşur. Bu ikinci NADPH oluşumu maleimid (G-6-PD inhibitörü) ile engellenir.Reaksiyonlar aşağıdaki gibidir.



Numune : EDTA'lı kan (numuneler alınır alınmaz bir saat içinde çalışıldı).

KİT İÇERİĞİ :

- 1) G-6-PD reaktifi ; NADP 1.5 mmol/L
Maleimide 12 mmol/L (Tampon içinde)
- 2) G-6-PD substrat solüsyonu ;
G-6-P 1.05 mmol/L tamponu içinde ve magnezyum tuzu ile birlikte
% 0.1 Sodyum azid (koruyucu olarak)

DENEYİN YAPILIŞI :

- a) Herbiri tek deneylik olan G-6-PD reaktif şişesine 1 ml deiyonize su konarak iyice karışması sağlanır. Bunun üzerine de 0.01 ml kan örneği konarak yine karıştırılır ve oda sıcaklığında (18-26 °C) 5-10 dakika bekletilir.
- b) 2.0 ml G-6-PD substrat solusyonu ilave edilerek birkaç kez yavaşça çalkalanır.
- c) Bütün bu karışımlar test küvetine aktarılarak 30 °C'lık su banyosunda 5 dakika inkübe edilir.
- d) 5 dakikanın hemen sonunda 340 nm de deiyonize suya karşı absorbansı okunur. Bu,başlangıç A dır.
- e) İlk okumadan 5 dakika sonra absorbansı deiyonize suya karşı 340 nm. de absorbansı okunur. Bu,Final A dır.

Hesaplama :

$$\Delta A/\text{dak.} = \frac{\text{Final A} - \text{Başlangıç A}}{5}$$

$$G-6-PD \left(U/10^{12} \text{ RBC} \right) = \frac{\Delta A/\text{dak.} \times 3.01 \times 10^{12} \times \text{TCF}}{0.01 \times 6.22 \times (N \times 10^6) \times 1000} \text{ den}$$

$$G-6-PD \left(U/10^{12} \text{ RBC} \right) = \Delta A/\text{dak} \frac{48,390}{N} \times \text{TCF} \text{ şeklinde kısaltılır.}$$

Not : G-6-PD aktivitesi 10^{12} eritrosit sayısı başına ünite olarak verilir ($U/10^{12}$ RBC).

TCF = Sıcaklık düzeltme faktörü (30°C da 1'dir)

3.01 = Total reaksiyon volümü (ml)

10^{12} = Hücredeki aktivitenin ifadesi için kullanılan faktör (10^{12} eritrosit başına)

0.01 = Örnek hacmi (ml)

6.22 = 340 nm.de NADPH'ın milimolar absorbtivitesi

$N \times 10^6$ = Eritrosit sayısı (eritrositler/ mm^3)

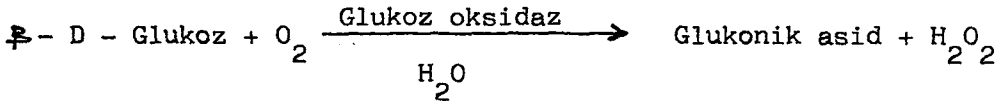
1000 = Eritrosit sayımının mm^3 ten ml.ye(cm^3) çevrilme faktörü.

Not : Hesaplama $\Delta A/\text{dakika}$ değeri 0.060 dan büyükse kan örneği 10 ml yerine 5 ml alınır ve sonuç 2'le çarpılır,

Normal Düzeyleri :

$$G-6-PD \left(U/10^{12} \text{ RBC} \right) = 146 - 376$$

GLUKOZ TESTİ : Astra-8 otoanalizöründe glükoz oksidaz metodu ile serum glüköz değerleri ölçüldü.

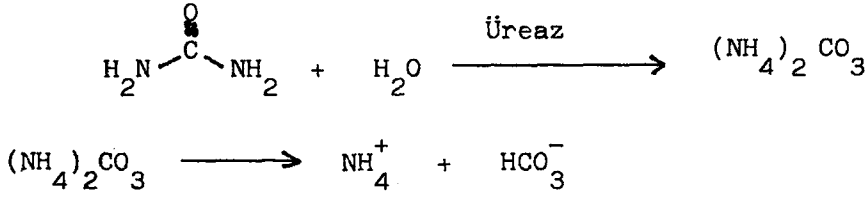


Normal Düzeyler : 80-120 mg/dL

KREATİNİN TESTİ : Astra-8 otoanalizöründe "Jaffe" metoduyla ölçüldü. Proteinini uzaklaştırılmış plazma filtratındaki kreatinin'in alkalik ortamda pikrik asitle verdiği renk kolorimetrik olarak belirtilir.

Normal düzeyleri : 0.5-1.4 mg/dL

ÜRE TESTİ : Astra-8 otoanalizöründe üre tayini,enzimatik iletkenlik metoduna dayanmaktadır. Üre,ürez enzimi ile amonyum karbonata parçalanmaktadır. Solüsyon içerisinde oluşan amonyum karbonat miktarı ile solüsyonun iletkenliği değişmekte ve bu değişiklik hassas bir elektrodla tayin edilmektedir.



Normal Düzeyleri : 10.7 - 53.5 mg/dL

HEMOGLOBİN MİKTAR BELİRTİMİ :

Prensibi (Sahli metodu) : Kan HCl ile hematin klorür haline çevrilir. Bu da sulandırılarak Sahli aletindeki standart renk ile kıyaslanır. Değer çizgiden okunur.

Yapılışı : Özel tüpüne ; 0.1 N HCl konulur, 0.02 ml sahli pipeti ile kan ilave edilir, karıştırılır. 5' beklenir. Cam çubukla karıştırılır. Damla damla distile su ilave edilir, karıştırılır, renk aynı olunca bırakılır.

Normal Düzeyleri : Kadında ; 12.8 - 15.9 ortalama 14.4 g.

Erkeklerde : 14.2 - 17.4 " 16 g.

HEMATOKRİT ÖLÇÜMÜ (Mikro-hematokrit yöntemi) : Parmak ucundan heparinli tüpe alınan kan (tüpün yaklaşık 3/4'ü kan ile doldurulmalıdır) tüpün ağzı kapandıktan sonra santrifüje yerleştirilir ve 10.000 devir/dk olmak üzere, 5 dk. santrifüj edilir. Santrifügasyon işlemi tamamlandıktan sonra şekilli element kısmının bittiği yerde görülen rakam kanın hematokrit değerini verir.

Normal Düzeyleri :

Erkeklerde ; % 42

Kadınlarda ; % 38

Yaklaşık % 40 - 50 normal kabul edilir.

Sonuçlar, ortalamalar arası grubu test eden student's t testi, korelasyon katsayısı metodu uygulanarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

B U L G U L A R

A - KONTROL GRUBU :

Kontrol grubu olarak seçtiğimiz 20 sağlıklı kişinin 13'ü kadın,7'si erkek ve yaşları 16 ile 50 arasında değişmekteydi. Bunların yaptığımız tetkiklerinde patolojik bir bulguya rastlanmadı. Kontrol grubunun, Glikozile HbA_{1c}, Üre, Glukoz, Kreatinin, G-6-PD, Hb ve Htc düzeyleri (Tablo - 8) de gösterilmiştir.

B - KBY'Lİ HASTA GRUBU :

Yaşları 16 ile 72 arasında değişen 30 KBY'li hastanın Glikozile HbA_{1c}, Üre, Glukoz, Kreatinin, G-6-PD, Hb ve Htc düzeyleri (Tablo - 9) da gösterilmiştir.

C - Kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki istatistiksel ilişki aşağıda belirtilmiştir.

(Tablo- 1): KBY'li hasta grubunun GHbA_{1c} değerlerinin kontrol grubu değerleriyle karşılaştırılması

	n	\bar{x}	SD	t	
I - GHbA _{1c}	Kontrol	20	5.12	0.869	6.83 (P < 0.001)
	Hasta	30	8.27	2.46	

(Tablo- 2) KBY'li hasta grubunun Glukoz değerlerinin kontrol grubu değerleriyle karşılaştırılması

	n	\bar{x}	SD	t	
II - Glukoz	Kontrol	20	94.6	7.748	2.046 (P < 0.05)
	Hasta	30	117.66	60.99	

(Tablo- 3) KBY Hasta Grubunun Üre Değerlerinin Kontrol Grubu Değerleriyle İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

	n	\bar{x}	SD	t
Kontrol	20	25.45	+ 6.30	9.953 (P < 0.001)
Hasta	30	182	+ 85.89	

3 - Üre

(Tablo- 4) KBY Hasta Grubunun Kreatinin Değerlerinin Kontrol Grubu Değerleriyle Karşılaştırılması

	n	\bar{x}	SD	t
Kontrol	20	0.915	+ 0.25	8.207 (P < 0.001)
Hasta	30	10.14	+ 6.149	

4 - Kreatinin

(Tablo- 5) KBY Hasta Grubunun G-6-PD Değerlerinin Kontrol Grubu Değerleriyle Karşılaştırılması

	n	\bar{x}	SD	t
Kontrol	20	235.30	+ 53.49	2.927 (P < 0.01)
Hasta	30	300.88	+ 103.74	

5 - G-6-PD

(Tablo- 6) KBY Hasta Grubunun Hb Değerlerinin Kontrol Grubu Değerleriyle Karşılaştırılması

	n	\bar{x}	SD	t
Kontrol	20	13.73	+ 0.39	25.69 (P < 0.001)
Hasta	30	8.16	+ 1.087	

6 - Hb

(Tablo - 7) KBY Hasta Grubunun Htc Değerlerinin Kontrol Grubu Değerleriyle Karşılaştırılması

	n	\bar{x}	SD	t
Kontrol	20	41.4	$\bar{+}$ 2.23	17.55 (P < 0.001)
Hasta	30	25.56	$\bar{+}$ 4.12	

7 - Htc

D - Glikozile HbA_{1c} - Glikoz

" - Üre

" - Kreatinin

G-6-PD - Hb

" - Htc

" - Glikozile HbA_{1c}

" - Üre

" - Kreatinin değerleri arasında yapılan korelasyon

(Tablo-10) da gösterilmiştir.

E - Hasta grubu ile kontrol grubu arasında

Glukoz/GHbA_{1c}

Üre/GHbA_{1c}

GHbA_{1c} /Kreatinin

G-6-PD/GHbA_{1c}

" /Hb

" /Htc oranları bulunup student's t testi ile değerlendiril-

di (Tablo-11).

Hasta grubu ve kontrol grubunun parametreleri arasındaki oranlar Tablo-12 ve Tablo-13'de gösterilmiştir.

(TABLO - 8) KONTROL GRUBU BULGULARI

İgu No	Adı Soyadı	Yaş	Cins	Glikozile % HbA _{1c}	Glukoz mg/dL	Üre mg/dL	Krea- tinin mg/dL	G-6-PD (U/10 ¹² RBC)	Hb g/dL	Htc %
1	M.Ö.	31	K	5.7	97	36	0.8	194.97	13.8	40
2	Y.K.	29	K	4.42	95	25	0.6	202.77	14.25	41
3	F.Ş.	50	K	7.08	103	18	0.8	262.38	13.5	42
4	S.İ.	27	K	6.0	84	23	0.5	211.93	14.1	40
5	M.D.	20	E	4.16	89	34	0.6	229.2	13.5	38
6	H.A.	45	K	3.70	105	16	0.9	161.7	13.5	40
7	G.E.	16	K	3.70	79	14	1.2	193.56	13.05	44
8	S.N.	18	K	5.63	93	24	1.1	165.57	13.95	42
9	L.T.	35	K	4.44	90	26	1.2	181.30	13.5	40
10	B.K.	21	K	5.09	88	19	0.8	165.90	13.95	40
11	F.Ç.	35	K	5.7	87	28	0.9	292.65	13.65	41
12	Ö.A.	19	E	5.84	93	33	1.1	326.13	13.8	40
13	Ü.T.	33	K	5.55	102	23	1.3	215.80	13.5	45
14	H.T.	21	E	3.88	106	34	1.2	323.36	13.2	44
15	H.B.	20	K	5.07	98	18	0.7	213.35	14.85	45
16	S.Ç.	18	K	5.73	87	26	0.6	290.34	13.65	39
17	C.G.	49	E	5.2	93	25	1.3	278.54	13.5	40
18	M.D.	38	K	5.33	95	27	1.1	240.87	13.8	46
19	N.A.	27	E	5.47	106	29	0.8	247.04	13.65	40
20	M.K.	30	E	4.76	102	31	0.8	308.7	13.95	41
Genel Ortalama (\bar{x})				5.12	94.6	25.45	0.91	235.3	13.73	41.4
SD				0.869	6.30	7.74	0.25	53.49	0.39	2.23

(TABLO - 9) KBY'Lİ HASTA GRUBU BULGULARI

gu	Adı Soyadı	Yaş	Cins	Glikozile %HbA _{1c}	Glukoz mg/dL	Üre mg/dL	Krea- tinin mg/dL	G-6-PD U/10 ¹² RBC	Hb g/dL	Htc %
	M.K.	43	K	7.52	87	94	5.4	432.87	8.25	30
	M.A.	56	K	7.2	90	184	8.8	378.43	9.30	30
	M.P.	24	E	13.58	82	78	8.3	352.78	8.85	28
	M.U.	20	E	13.58	107	319	20	183.19	7.95	25
	A.Y.	22	E	7.19	85	251	15.9	325.18	7.05	25
	M.H	72	K	7.9	301	179	6.1	365.6	6.75	23
	K.E.	20	K	8.11	174	182	18	212.29	9.45	30
	M.B.	65	E	6.25	228	65	2.5	382.78	7.5	28
	F.K.	23	K	7.1	87	152	6.8	326.22	7.8	23
0	H.Ç.	45	E	6.66	82	310	18.1	505.89	6.75	20
1	B.A.	45	K	7.14	126	93	4.8	284.4	8.1	23
2	O.A.	38	E	12.96	103	234	8.9	214.29	8.25	25
3	R.E	40	K	8.11	109	74	2.4	201.30	7.5	25
4	F.K.	32	K	8.57	98	189	5.4	193.56	10.20	28
5	H.K.	35	E	5.8	84	277	16.3	251.99	7.95	24
6	A.T.	34	E	6.25	94	255	12	339.76	7.8	25
7	M.K.	22	E	9.59	94	139	7.3	321.56	8.25	30
8	F.G.	50	K	6.83	84	81	6.1	241.20	9.0	35
9	V.D.	27	K	6.52	80	122	5.4	300.35	6.9	21
0	B.A.	35	K	10.5	74	86	3.2	497.09	6.0	15
1	R.D.	60	K	10.13	83	207	12.4	193.56	10.20	25
2	Ö.E.	16	K	8.16	143	97	4.8	512.62	6.6	20
3	M.Y.	16	E	6.06	77	134	4.8	162.25	10.35	34
4	O.K.	47	E	9.59	316	313	18.3	184.49	9.0	24
5	A.O.	19	E	5.37	111	266	10.7	159.14	7.65	23
6	P.K.	40	K	6.35	82	185	12.4	257.35	8.1	25
7	V.Y.	49	K	14.07	137	282	20.7	339.30	7.8	24
8	K.A.	45	E	5.97	105	67	3.1	401.95	8.4	25
9	R.M.	37	E	7.05	100	228	11.7	312.30	8.25	26
0	H.T.	39	E	8.14	107	322	23.6	192.95	9.0	28
GENEL ORTALAMA (\bar{x})				8.27	117.66	182.16	10.14	300.88	8.165	25.56
SD				2.46	60.99	185.89	6.149	103.74	1.087	4.12

(Tablo-10) KBY'li Hastalarda Değişik Parametreler Arasındaki Korelasyon Katsayısının Değerlendirilmesi

	r	t	
Glikozile HbA _{1c} - Üre	0.17	0.91	P > 0.05
" - Glukoz	0.047	0.248	P > 0.05
" - Kreatinin	0.271	1.49	P > 0.05
G-6-PD - Hb	-0.615	4.12	P < 0.001
" - Htc	-0.41	2.378	P < 0.05
" - Kreatinin	-0.287	1.594	P > 0.05
" - Üre	-0.345	1.945	P > 0.05
" - Glikozile HbA _{1c}	-0.065	0.344	P > 0.05

(Tablo - 11) Parametreler Arası Oranların Önem Kontrolü

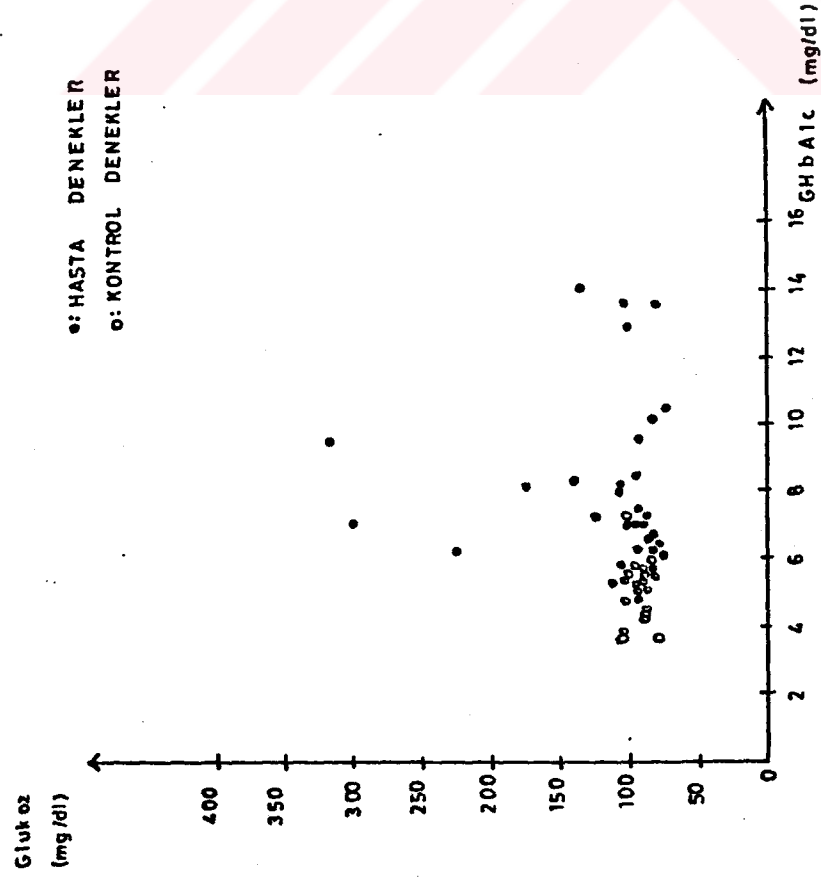
	HASTA GRUBU		KONTROL GRUBU		t	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD		
Glukoz/GHbA _{1c}	15.03	+ 7.97	19.00	+ 3.84	2.344	(P < 0.05)
Üre/GHbA _{1c}	23.27	+ 12.35	5.08	+ 1.52	7.979	(P < 0.001)
GHbA _{1c} /Kreatinin	1.16	+ 0.79	6.10	+ 2.26	9.39	(P < 0.001)
G-6-PD/GHbA _{1c}	39.04	+ 16.38	46.86	+ 12.45	1.9	(P > 0.05)
G-6-PD/Hb	38.56	+ 17.52	17.16	+ 4.02	6.44	(P < 0.001)
G-6-PD/Htc	12.43	+ 6.26	5.69	+ 1.34	5.70	(P < 0.001)

(TABLO - 12) KONTROL GRUBUNUN PARAMETRELER ARASI ORANLARI

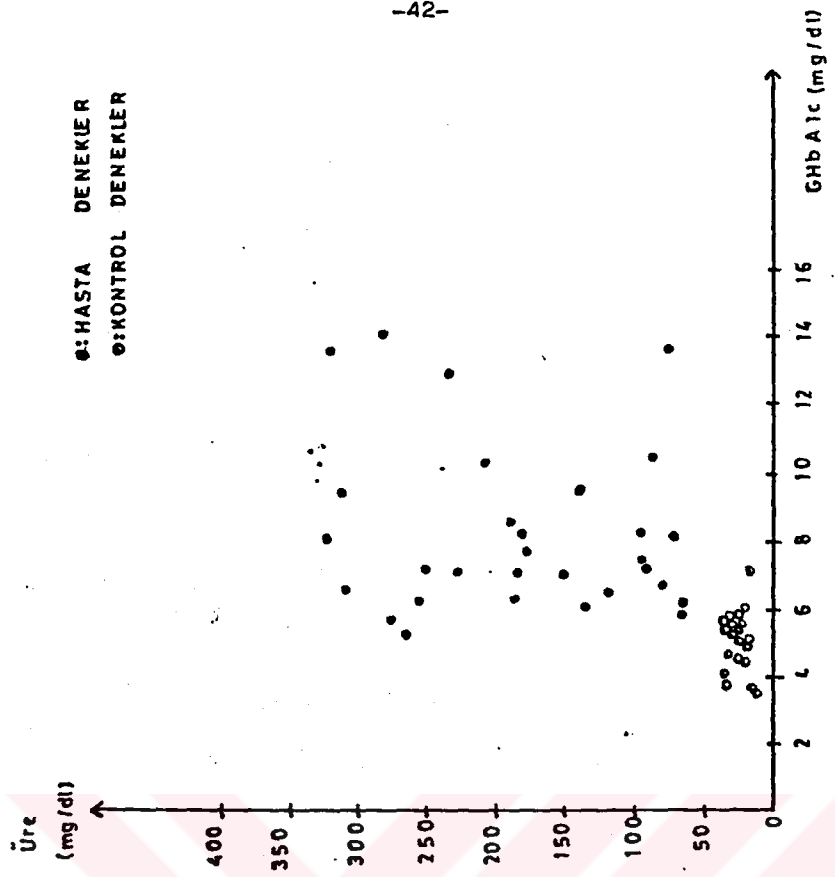
Olgu No	Üre/ GHbA _{1c}	Glukoz/ GHbA _{1c}	GHbA _{1c} / Kreatinin	G-6-PD/ GHbA _{1c}	G-6-PD/ Hb	G-6-PD/ Htc
1	6.3	17	7.12	34.20	14.12	4.87
2	5.65	21.49	7.36	45.87	14.23	4.94
3	2.54	14.54	8.85	37.06	19.43	6.24
4	3.83	14	12	35.32	15.03	5.29
5	8.17	21.39	6.93	55.09	16.97	6.03
6	4.32	28.37	4.11	43.70	11.97	4.04
7	3.78	21.35	3.08	52.3	14.83	4.39
8	4.26	16.5	5.1	29.40	11.86	3.94
9	5.85	20.27	3.7	40.83	13.43	4.53
10	3.73	17.28	6.36	32.59	11.89	4.14
11	4.9	15.26	6.33	51.34	21.44	7.13
12	5.65	15.92	5.3	55.84	23.63	8.15
13	4.14	18.37	4.27	38.88	15.98	4.79
14	8.76	27.3	3.23	83.34	24.49	7.35
15	3.55	19.33	7.24	42.08	14.36	4.74
16	4.53	15.18	9.55	50.67	21.27	7.44
17	4.80	17.88	4	53.56	20.63	6.96
18	5.06	17.82	4.84	45.19	17.45	5.23
19	5.30	19.37	6.83	45.16	18.09	6.17
20	6.5	21.42	5.95	64.85	22.13	7.53
\bar{x}	5.08	19.00	6.10	46.86	17.16	5.69
SD	1.52	3.84	2.26	12.45	4.02	1.34

(TABLO - 13) KBY'Lİ HASTALARIN PARAMETRELER ARASI ORANLARI

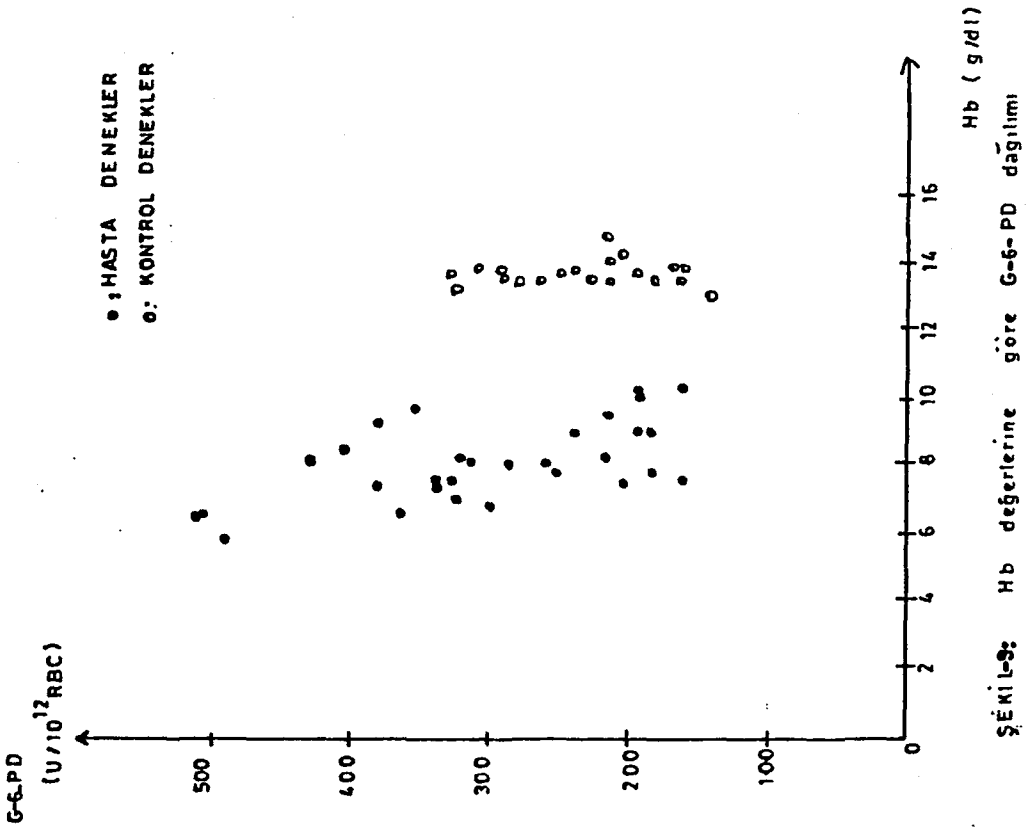
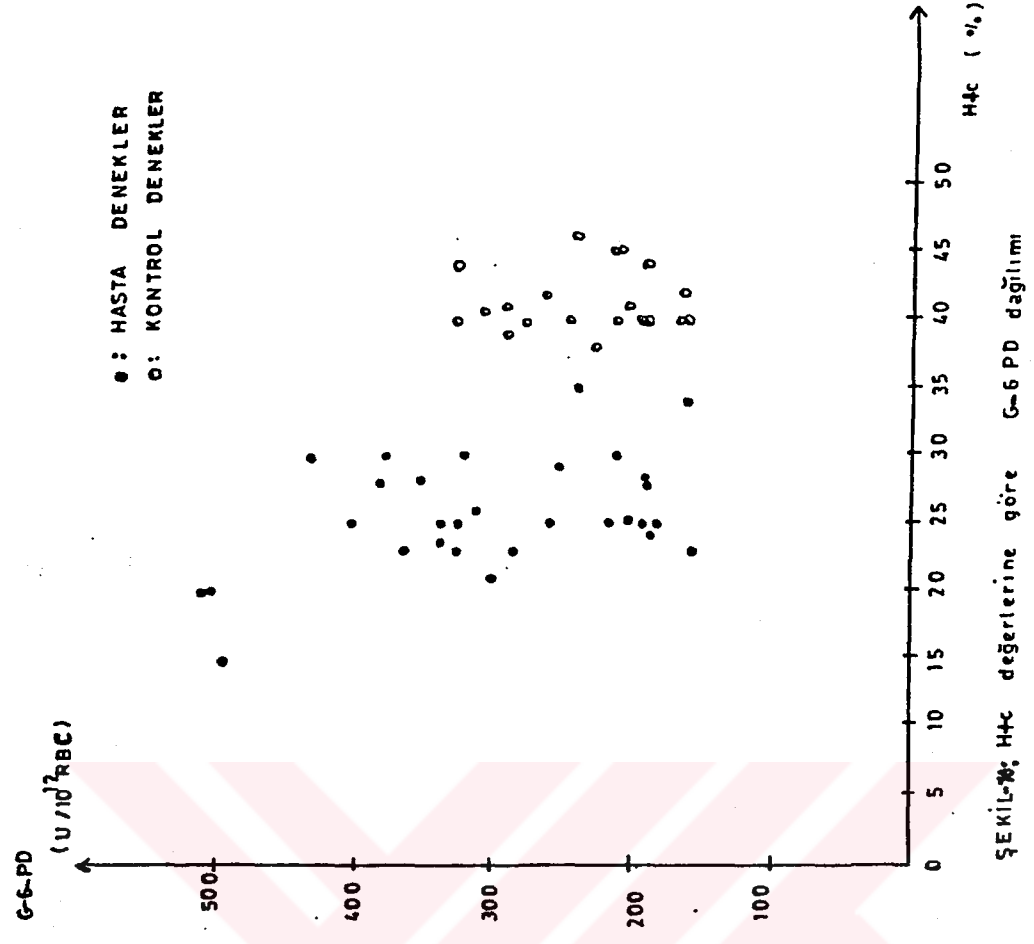
Olgu No	Üre/ GHbA _{1c}	Glukoz/ GHbA _{1c}	GHbA _{1c} / Kreatinin	G-6-PD/ GHbA _{1c}	G-6-PD/ Hb	G-6-PD/ Htc
1	12.5	11.57	1.39	57.56	52.46	14.43
2	25.5	12.5	0.8	52.56	40.69	12.6
3	5.74	6.0	1.6	25.97	39.86	12.59
4	23.49	7.88	0.679	13.49	23.04	7.32
5	34.9	11.82	0.45	45.22	46.12	13
6	22.65	38.1	1.29	46.2	54.16	15.89
7	22.44	21.45	0.45	26.17	22.46	7
8	10.4	36.48	2.5	61.2	51.03	13.67
9	21.4	12.25	1.04	45.9	41.82	14.18
10	46.54	12.3	0.36	75.96	74.94	25.29
11	13.02	17.64	1.48	39.83	35.11	12.36
12	18.05	7.94	1.45	16.53	25.97	8.57
13	9.12	13.44	3.38	24.82	26.84	8.05
14	22.05	11.43	1.58	22.58	18.97	6.9
15	47.75	14.48	0.35	43.44	31.69	10.5
16	40.8	15.04	0.52	54.36	43.55	13.6
17	14.9	9.8	1.3	33.53	38.97	10.7
18	11.86	12.29	1.1	35.3	26.8	6.89
19	18.7	12.26	1.2	46.06	43.52	14.3
20	8.19	7.04	3.28	47.34	82.8	33.14
21	20.43	8.19	0.8	19.1	18.97	7.74
22	11.88	17.52	1.7	62.82	77.67	25.63
23	22.1	12.7	1.26	26.77	15.67	4.77
24	32.6	32.95	0.52	19.23	20.49	7.68
25	49.53	20.6	0.50	29.6	20.8	6.9
26	29.1	12.9	0.50	40.52	31.77	10.29
27	20.04	9.7	0.68	24.1	43.5	14.13
28	11.22	17.58	1.92	67.3	47.85	16.07
29	32.34	14.18	0.60	44.29	37.85	12
30	39.55	13.14	0.34	23.7	21.43	6.89
\bar{x}	23.27	15.03	1.16	39.04	38.56	12.43
SD	12.35	7.97	0.79	16.38	17.52	6.26

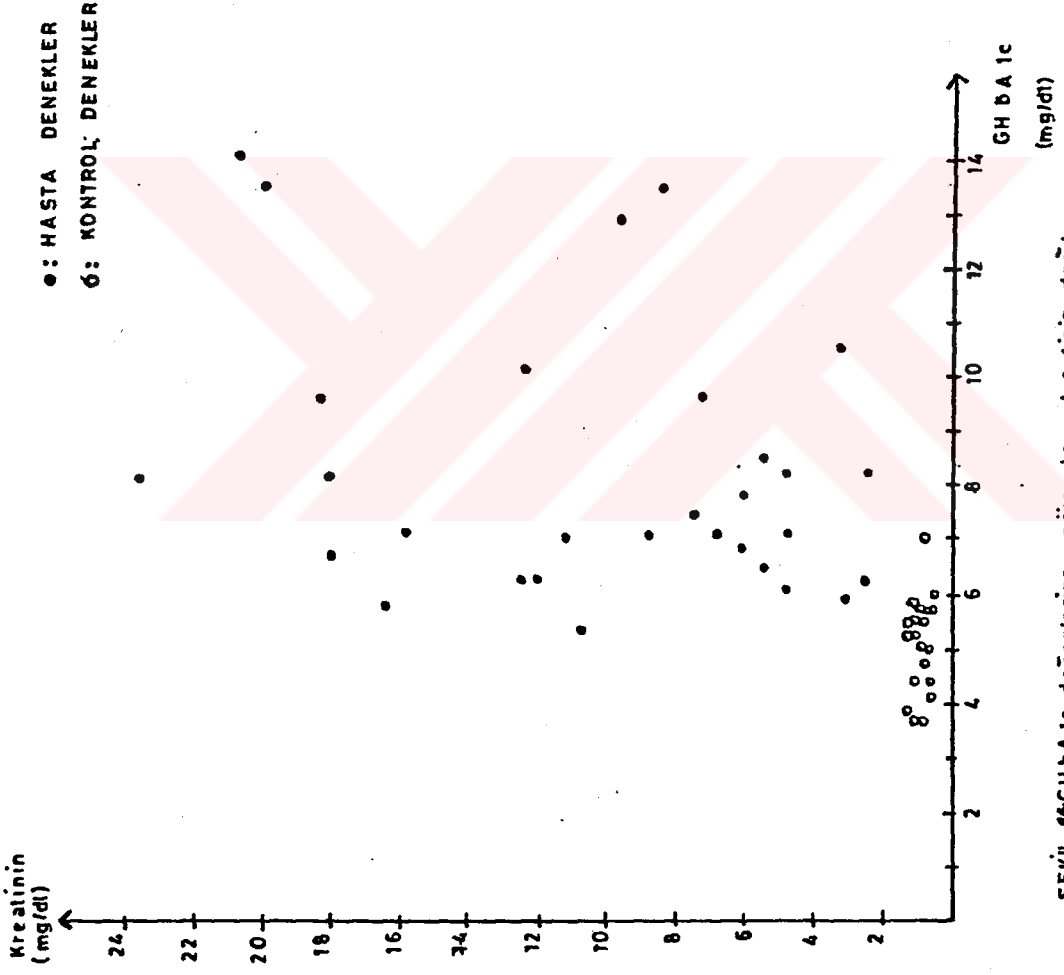


ŞEKİL-7: GHbA1c değerlerine göre kan glukoz dağılımı

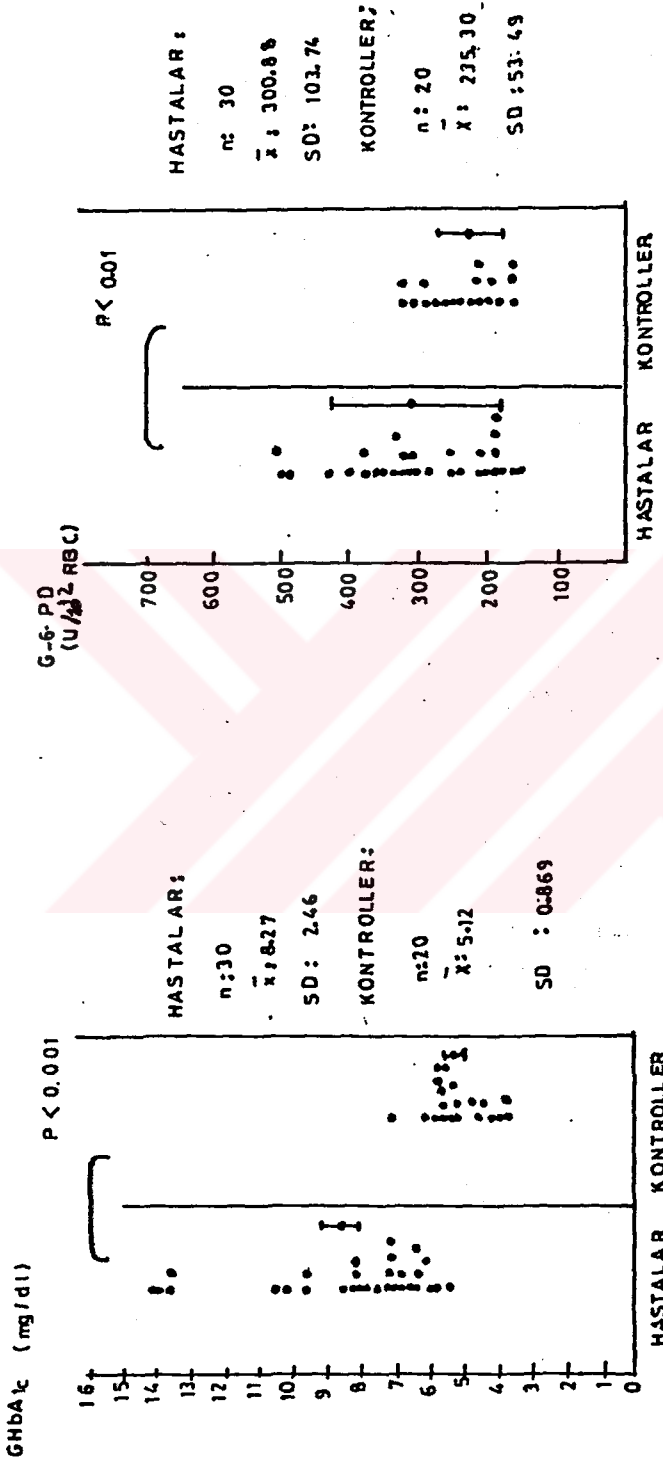


ŞEKİL-8: GHbA1c değerlerine göre kan üre dağılımı





ŞEKİL-14 GHBA1c değerlerine göre kan kreatinin dağılımı



ŞEKİL-12) GHbA_{1c} değerlerinin dağılımı

ŞEKİL-13) G-6-PD değerlerinin dağılımı

S O N U Ç L A R

Olgularımızdan elde edilen bulgular istatistiksel olarak değerlendirildiğinde şu sonuçlar çıkmaktadır.

- 1 - KBY'li hasta grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Glikozile HbA_{1c}, Üre, Kreatinin düzeyleri önemli derecede yüksekti ($P < 0.001$) (Tablo-1,3,4).
- 2 - KBY'li hasta grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak G-6-PD düzeyi yüksek ($P < 0,01$) bulunmasına rağmen sonuçlar normal sınırlar içindeydi (Normal düzey : $146 - 376 \text{ U}/10^{12} \text{ RBC}$; Hasta grubu : $300.88 \text{ U}/10^{12} \text{ RBC}$; Kontrol grubu : $235.3 \text{ U}/10^{12} \text{ RBC}$) (Tablo-5).
- 3 - Hasta grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Htc, Hb düzeyleri önemli derecede düşük bulunmuştur ($P < 0.001$) (Tablo-6,7).
- 4 - Hasta grubu ve kontrol grubuna ait Glikoz bulguları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ($P < 0.05$) düzeyinde yüksek bulunmasına rağmen sonuçlar normal sınırlar içindeydi (Normal düzey : $80 - 120 \text{ mg/dL}$; Hasta grubu : 117.66 mg/dL) (Tablo-2).
- 5 - Glikozile HbA_{1c} - Kreatinin
" - Üre
" - Glikoz
G-6-PD - Üre
" - Kreatinin
" - GHbA_{1c} düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı, hiçbirinde önemli bir korelasyon saptanamadı ($P > 0.05$) (Tablo-10). Ayrıca (Şekil- 7,8,11)'de dağılım grafikleri gösterilmiştir.
- 6 - G-6-PD - Hb arasında ise ($P < 0.001$) gibi yüksek düzeyde negatif bir korelasyon bulunmuştur (Tablo-10), (Şekil- 9)'de dağılım grafikleri gösterilmiştir.
- 7 - G-6-PD - Htc arasında ($P < 0.05$) düzeyinde negatif bir korelasyon bulunmuştur (Tablo-10), (Şekil- 10)'de dağılım grafikleri gösterilmiştir.
- 8 - Kontrol grubuyla hasta grubu arasında Glukoz/GHbA_{1c} oranı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ($P < 0.05$) düzeyinde önemli bulunmuştur (Tablo-11).
- 9 - Kontrol grubuyla hasta grubu arasında GHbA_{1c}/Kreatinin, Üre/GHbA_{1c}, G-6-PD/Hb, G-6-PD/Htc oranı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ($P < 0.001$) gibi ö-

nemli düzeyde anlamlı bulunmuştur (Tablo-11).

10 - Kontrol grubuyla hasta grubu arasında G-6-PD/GHbA_{1c} oranı istatistiki olarak karşılaştırıldığında önemli bir farklılık bulunamamıştır. ($P > 0.05$) (Tablo-11).

11 - Kontrol grubuyla hasta grubunun

Glikozile HbA_{1c}

G-6-PD dağılımı (Şekil-12,13)'de gösterilmiştir.



T A R T I Ş M A

Çalışmamızda 30 KBY'li hasta grubunda GHbA_{1c} ve G-6-PD seviyelerini ölçerek aralarındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık.

1958'de Schroeder, Allen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda izole ettikleri HbA₁ insan Hb'ninin en önemli minör komponentidir. HbA₁'in HbA_{1a1}, HbA_{1a2}, HbA_{1b} ve HbA_{1c} gibi fraksiyonları bulunmaktadır. Bu fraksiyonların oksijen ilgileri fazladır. Ve Oksijen dissosiasyon eğrisine olan etkileri invitro olarak gösterilmiştir(43).

Total glukohemoglobinin(HbA₁) asıl glukohemoglobin fraksiyonu olan HbA_{1c} ile çok kuvvetli korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir. HbA_{1c} deki yükseliş ve düşüşlerin HbA_{1a} ve HbA_{1b} deki değişmelerle orantılı olduğu gösterilmiştir(42).

Glukohemoglobin, glukoz ile hemoglobin arasında irreversibl reaksiyon sonucu oluşur. Glukohemoglobin oranı primer olarak eritrositin yaşına ve ortamdaki glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. Glukohemoglobin bir kez oluştuktan sonra yaşam süresi boyunca eritrositin içinde kalır. Glikozilasyon işlemi çok yavaş bir işlem olup HbA₁ ölçümleri kan glukoz konsantrasyonundaki dakikalık değişimlerle değişmez. Fakat günler veya haftalarca mevcut olan glukoz düzeylerinin ortalamasını yansıtır. Eritrositin ömrü 120 gün olarak kabul edildiğinde normoglisemik şahıslarda hemoglobinin % 6-8'i, hiperglisemik hastalarda ise % 10-17'si veya daha fazlası glikozile şekilde bulunur(1).

HbA₁ diabetten başka, birçok fizyolojik ve patolojik durumda değişiklikler gösterir(Hamilelik, demir eksikliği anemisi, hemokromatosis ve renal yetmezlik gibi). Renal yetmezlikte kısalan eritrosit ömründen dolayı düşük HbA₁ seviyeleri beklenebilir. Diğer taraftan yükselmiş HbA₁ seviyelerinin de gözlenmesi muhtemeldir. Bunun nedeni renal yetmezlikte K.H. metabolizmasının bozulması olabilir. Diabetik nefropatili hastalarda yapılan araştırmalarda birçok araştırmacı yüksek HbA₁ gözlerken bir kısmı da azalmış değerler rapor etmiştir. Nondiabetik ve diabetik kronik renal yetmezlikte yapılan bir araştırmada kontrollere göre düşme gözlenmiştir(2).

Lund ve arkadaşları ise nondiabetik üremik hastalarda HbA_{1c} değerlerini normallerden farklı bulmamışlardır. HbA_{1c} ile yaş arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptamışlardır. HbA_{1c} tayininin üremik diabetik hastalarda glisemi kontrolü için faydalı olacağını ileri sürmüşlerdir(33).

Çalışmamızda glukohemoglobin değerleri yüksek bulunmuştur(Tablo-1). Glukoz düzeyleri ise normallerden istatistiki olarak farklı bulunduğu halde normal sınırlara girmiştir. Glukohemoglobini bizim paralelimizde yüksek bulan araştırmacılar da mevcuttur(42).

Bir başka çalışmada kan üre yüksekliğine bağlı olarak hemoglobin karbamilasyonunun oluştuğu ve bu karbamil bileşiğinin kromatografik sistemde HbA_1 hızına uyar tarzda hareket ettiği ve yanlış olarak glukohemoglobin(HbA_1) değerlerini yükselttiği rapor edilmiştir(14,47).

HbA_1 'in karbamil bileşiği de glukohemoglobin gibi eritrosit içinde yaşam boyu kalmakta ve 2-3 aylık süreler içindeki ortalama BUN konsantrasyonunu aksettirmektedir.Kromatografik metod dışında kimyasal metotta ise sadece HbA_1 ölçülmektedir. Karbamil Hb işe girmemektedir. Fakat bu konuda da birbiriyle uyumsuz birçok yayınlar mevcuttur(8,14,33,42,47).

Özer ve arkadaşları,hemodializ yapılmamış böbrek hastalarında HbA_1 değerlerini kromatografik metodla ölçmüşler ve düşük olduğunu gözlemişlerdir. Kan üresinin normalin üzerinde olması HbA_1 düzeylerini etkilememiştir(42). Aynı grup hemodializ yapılan böbrek hastalıklarında total HbA_1 değerlerini yüksek bulmuştur. Hemodializ grubunda kan üresi de normallerin çok üzerinde bulunmuştur.

Smith ve arkadaşları ise geniş bir grup böbrek hastasında(Hemodializ ve Kronik Böbrek Yetmezliği,vs.) sadece Karbamil Hb ölçümü yapmıştır. Glukohemoglobinin diyabetteki yararı kadar,Karbamil Hb'nin üremik durumların değerlendirilmesinde bir indikatör olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Üre ile Karbamil Hb arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır(47).

Hemodializ hastalarında Karbamil Hb değerlerini diğer böbrek hastalarına nisbeten düşük bulmuşlardır. Benzer üre ve kreatinin konsantrasyonlarına rağmen hemodializ hastalarında üre ve kreatininin,karbamil hemoglobinle ilgisi daha az bulunmuştur. Kısalmış eritrosit ömründen dolayı hemodializ hastalarında karbamil Hb seviyeleri düşebilir. Fakat ilerlemiş üremisi olan ve di-

alize girmeyen hastalarda da aynı durumun olması beklenebilirdi. Muhtemel bir açıklama ; predializ esnasında ve post dializ süresinde bir pike ulaşan üre konsantrasyonu üzerine hemodializin ossilatör etkisi olabilir. Bu yüzden tek bir rastgele alınan kan numunesi ortalama kan üresinin temsilcisi olamaz. Dialize girmeyen kronik renal yetmezlikli hastalarda üre nisbeten daha stabildir. Tek bir kan numunesi denge halindeki bir üre konsantrasyonunu yansıtabilir. Bu çalışmada karbamile Hb bir tek anlık üre ve kreatinin konsantrasyonu ile korele edilmiştir. Karbamile Hb'nin klinik rolünün tam tesbit edilebilmesi için seri halde tayin edilecek üre ve kreatinin konsantrasyonlarının ortalamasının alınmasının daha yararlı olabileceği ileri sürülmüştür.

Araştırmacılar, kan üresinin ortalama değerinin bir yansıması olarak, Karbamile Hb'nin, üremik hastalarda uzun süreli kontrolü için kullanılabileceğine, bunun birçok durumlarda klinik bir değeri olabileceğini belirtmişlerdir. Örneğin, akut böbrek yetmezliğini, kronik böbrek yetmezliğinden ayırmada (renal fonksiyonların bozulma derecesini anlamada) protein kısıtlama tedavisine karar vermede ve dializ işleminin etkinliğinin değerlendirilmesinde rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Araştırmacılar göre karbamile Hb'nin patofizyolojik olarak bir rolü mevcuttur. Örneğin, orak hücre hastalığında hemoglobin karbamilasyonu oksijen affinitesini arttırarak eritrosit ömrünün uzamasını sağlamaktadır. Fakat invivo olarak bu durum sadece Hb nin amino grubuyla kısıtlı kalmayıp daha başka enzim sistemleri de etkilenmektedir. Etkilenen enzim sistemleri bulantı, kusma, letargy ve periferel nöropatiyi indükleyen enzim sistemleridir. Enteresan olarak bulantı, kusma, letargy ve periferel nöropati gibi durumlar ilerlemiş üremide de karşımıza çıkmaktadır. Dolayısıyla karbamile Hb'nin üremik durumlarda klinik faydasının yanısıra patofizyolojik anlamı da olduğu ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda HbA_{1c} ile glukoz değerleri, Üre ve kreatinin değerleri arasındaki ilgi istatistik olarak incelenmiş ve aradaki ilgi önemsiz çıkmıştır (Tablo-10).

Kan glukoz değerleri kontrol grubumuza göre yüksek, fakat normal sınırlar içindeydi (Tablo-2).

Kan üre değerleri kontrollere göre yüksekti (Tablo-3).

Kan kreatinin değerleri kontrollere göre yüksekti (Tablo-4).

Literatürde HbA_1 ile glukoz ve postprandial kan şekeri arasında önemli korelasyonlar gösterildiği gibi önemsiz korelasyonlarda rapor edilmiştir. Aynı şekilde üre değerleri ile de korelasyonu incelenmiştir(2).

Casparie ve ark. üremik hastalarda kan glukoz değerleriyle HbA_{1c} arasında ilgi bulmamışlardır. Bir tek glukoz değerinin glukoz metabolizmasını aksettirmedeği öne sürülmüştür(8).

Akay ise serum üresi ile kromatografik yöntemle tayin ettiği HbA_1 'in korelasyon gösterdiğini, kolorimetrik yöntemle tayin ettiği HbA_1 'in ise korelasyon göstermediğini açıklamıştır(2).

Stanton ve ark. HbA_1 değerlerini orta derecede hiperglisemi ile uyumlu yüksek hiperglisemi ile uyumsuz bulmuştur. HbA_1 değerleri beklenen değerlerin altında bulunmuş, eritrosit yaşam süresinin kısılmasına bağlanmıştır.

Flückiger ve ark. yaptığı çalışmada karbamile Hb düzeylerinin 2-3 aylık ortalama BUN düzeyleriyle korelasyon gösterdiği, ancak HbA_1 değerlerinin kan glukoz değerleriyle korelasyon göstermediği gösterilmiştir(14). Çalışmamızda

Glukoz/ $GHbA_{1c}$, Üre/ $GHbA_{1c}$, $GHbA_{1c}$ /Kreatinin için oranlar da hesaplanmıştır.

Hasta :	Glukoz/ $GHbA_{1c}$	\bar{x} : 15.03 \pm 7.97	(Glukoz metabolizmasını aksettirmek yönünden faydalı olabilir).
Kontrol:	"	\bar{x} : 19.00 \pm 3.84	
Hasta :	Üre/ $GHbA_{1c}$	\bar{x} : 23.27 \pm 12.35	($GHbA_{1c}$ ve Üre arasındaki ilginin bir belirteci olarak yararı olabilir).
Kontrol :	"	\bar{x} : 5.08 \pm 1.52	
Hasta :	$GHbA_{1c}$ /Kreatinin	\bar{x} : 1.16 \pm 0.79	
Kontrol :	"	\bar{x} : 6.10 \pm 2.26	(Tablo- 12,13)

Hasta grubunda ve Kontrol grubunda bulunan oranlar student's t testi ile değerlendirilmişlerdir. Bu oranlar arasındaki fark önemli bulunmuştur (Tablo-11). Literatürde bu şekilde oranlara rastlanmamıştır. Tek bir $GHbA_{1c}$ ölçümü yerine yukarıdaki oranların yararı olup olamayacağının anlaşılması için bu paralelde yapılacak birçok araştırmalara ihtiyaç olacaktır. Ayrıca HbA_1 ölçüm şeklinin iyi seçilmesi gerekmektedir. Elektroforetik, Kromatografik ve Kolorimetrik yöntemler çeşitli araştırmacılar tarafından kullanılmıştır(2,21).

HbF'in yüksek olduğu vakalarda kromatografik metodun güvenilirliğinin azaldığı ileri sürülmüştür. Çünkü HbF, $GHbA_{1c}$ fraksiyonuyla beraber sürüklenmekte ve bulunan değeri yükseltmektedir. Anormal Hb (HbS gibi) taşıyan hastalarda ise

GHbA_{1c} değerleri düşük bulunmaktadır. Bu durum eritrosit içinde bulunan normal ve anormal Hb lerden sadece normal Hb'nin glikasyonunun ölçülmesinden kaynaklanmaktadır.

Diabetli hastalarda glikozile Hb seviyeleri hem kromatografik hem de kolorimetrik yöntemle ölçüldüğünde iki yöntem arasındaki korelasyon önemli çıkmıştır. Diabette her iki yöntemin GHb ölçümü için kullanılabileceği ileri sürülmüştür (21).

Sonuç olarak;

1) KBY'de glisemik durumun belirteci olarak GHb ölçümünün, üremik durumun belirteci olarak ta karbamile Hb'nin ölçümünün uygun olacağı kanısına vardık.

2) Ayrıca Glukoz/GHbA_{1c}, Üre/GHbA_{1c}, GHbA_{1c}/Kreatinin oranlarının hastalığın tanısında takip ve tedavisinde geçerliliğinin kanıtlanması için bu konuda araştırmaların yoğunlaştırılması gerekmektedir.

KBY'de glomerül filtrasyon hızı (GFH) % 30-40'ın altına düşmesi halinde anemi ortaya çıkmaktadır. Bu aneminin patogeneğinde birkaç faktör rol oynar. 1.si metabolik artıkların etkisi ile eritrositlerin dayanıklılığı azalmış ve hemoliz artmıştır. Bir diğeri de böbreklerde sentez edilen eritropoetin eksikliğidir. Bu yüzden dolaşımda genç eritrositlerin bulunacağı açıktır(40).

KBY'de K.H. metabolizmasında bozukluk olduğu birçok yayınlarda rapor edilmiştir. Üremik plazmada biriken bazı toksik maddelerin eritrosit K.H. metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir(30,31,40).

Bu etki bilhassa glikoliz yolunun enzimleri üzerinedir. Bilindiği gibi eritrositler yaşamlarını devam ettirebilmek için glikoliz ve pentoz fosfat yoluna gereksinim duyarlar. Bir hayli fonksiyonel ve spesiyalize olan eritrositler metabolik aktiviteleri için devamlı ATP'ye gerek duyarlar. Bunu elde etmenin tek yolu anaerobik glikolizdir. Yapılan bir araştırmada glikolitik enzim seviyeleri (heksokinaz, glukoz-6-fosfat izomeraz, fruktoz-6-fosfataz, aldolaz, gliser aldehit-3-PD ve laktat dehidrojenaz) normal kontrollere göre yüksek aktivite gösterdikleri bulunmuştur. Kısalmış eritrosit ömründen dolayı eritrositin bu enzimlerinin aktivitesinin yükseldiği ileri sürülmüştür. Eritrositlerin yarı ömrünün 12 ile 25 gün(ortalama) 18 arasında değiştiğini görmüşlerdir. Nor-

mal yaşıyan eritrositlerin yarı ömrü ise 29-32 (30) arasında değişmiştir.(35, 40).

Enzim aktivitesinin artma sebebi araştırmacılara göre genç eritrositlerde deney yapılmış olmasıdır. Dolayısıyla enzimler aktiviteleri normallerle kıyaslandığında yüksek bulunmuştur. Çünkü sağlıklı kişilerde hem genç hem de yaşlı eritrositler biraradadır. Bununla beraber intrinsik bir metabolik anormallik olabileceği göz ardı edilmemelidir. Metabolik anormalliğe sebep olan şeyde eritrosit ömrünün kısalmasıdır. Eritrositler, yaşlandıkça enzim aktivitelerinin düştüğü gözlenmektedir(45).

KBY'de pentoz fosfat yolu enzimlerinden G-6-PD enzimi de birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Bu arada transketolaz enzimi de incelemeye alınmıştır. Bizim çalışmamızda G-6-PD enzimi aktivitesi yüksek bulunmuştur. Ancak bu yükseklik yine normal sınırlar içinde kalmıştır(Tablo-5).

G-6-PD için normal sınırlar ($146-376 \text{ U}/10^{12} \text{ RBC}$) dir.

Bizim bulgularımız paralelinde ve aksi sonuç bulan araştırmacılar da mevcuttur. Giovanetti'nin çalışmaları göstermiştir ki KBY'de birçok metabolit kanda birikmektedir. Bunlardan metil guanidin (MG) hastalık semptomlarının büyük bir kısmından sorumludur. Guanidinin diğer türevleri de, guanidosüksinik asit, guanidoasetik asit, guanidopropiyonik asit benzer etkiler göstermektedir. Metil guanidin çok toksik olduğu için vücutta hangi konsantrasyona erişince toksik etkisi olabileceği bilinmemektedir. Deneyler ancak hayvanlarda yapılabilmektedir. Bu toksik maddelerin invitro olarak G-6-PD enzimi üzerine etkilerinin incelendiği bu araştırmada MG'nin ($1.8 \cdot 10^{-5} \text{ mol/L}$) konsantrasyonda G-6-PD ve transketolaz enzimlerinin aktivitesini inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu kullanılan konsantrasyon KBY'de plazmada bulunan Metil Guanidin seviyesine aşağı yukarı eşittir. Bu toksinlerin muhtemelen eritrosit membranını delerek hücre içi enzimlerin aktif merkezine etki ettikleri ve aktivitelerini düşürdüğü sanılmaktadır. Hemodiyalizli hastalarda ise bu toksinler hasta kanından uzaklaştığı için enzim aktiviteleri restore edilmektedir. O halde bu toksik maddeler enzimin aktif merkezine irreversible olarak bağlanmaktadırlar. Bu düşük mol ağırlıklı toksinlerin ayrıca tiaminin kırmızı hücrelerde birikmesine engel olduğu gösterilmiştir. Tiamin pirofosfatın (TPP) transketolaz enziminin koenzimi olduğu bilinmektedir(30,31).

Önder ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada hemodializ hastalarında G-6-PD enziminin arttığı gözlenmiştir. Getirdikleri yorum ise şöyledir ; artan enzim aktiviteleri özellikle G-6-PD için dolaşımında artan genç eritrosit sayısının yüksek olmasıdır. Çünkü olgun eritrositler çekirdek ve ribozomdan yoksun olmalarından dolayı enzim sentezleyemezler. Bu nedenle üremide, enzim aktivitesinin artması genç eritrosit ortalamasının yüksek olmasından ileri gelebilir. Aktivite artışı kandaki oksidan ajanlara karşı eritrosit bütünlüğünü korumaya yönelik bir mekanizmanın sonucu olarak ta açıklanabilir. Bu görüşü en iyi destekleyen örnek Brunetti ve ark. çalışmalarıdır(40).

Milman ; çeşitli böbrek hastalıklarında yaptığı bir çalışmada dialize girmeyen üremik hastaların G-6-PD enzim aktivitesini normallerden pek farklı bulmuşlardır. Bu sonucu KBY'de olabilecek muhtemel kan kaybına ve aneminin derecesine bağlamaya çalışmışlardır.

G-6-PD aktivitesini peritonal dializ hastalarında yüksek, hemodializ hastalarında ise daha yüksek bulmuşlardır(36).

W.Eggert ve arkadaşları KBY olan 6 çocukta G-6-PD enzim aktivitesini ölçmüşlerdir. Enzim aktivitesi 6 çocuktan toplanan (Kan pool)'unda ölçüldüğünde normallerden farklı bulunmamıştır. Tam kanda yapılan bu ölçümde hem yaşlı, hem de genç eritrositler bir karışım halindedir. Fakat genç eritrositler çoğunluktadır. Eritrositlerin olgunlaşması ve yaşlanması esnasındaki enzim değişikliklerini saptamak için ise kan havuzundan alınan tam kanı dansite gradient santrifugasyonu ile (olgunluk ve yaşa) göre ayırtmışlardır. Ve ayrılan fraksiyonların enzim seviyelerini ölçmüşlerdir.

Ayrıca eritrosit ömrü Cr^{51} ile işaretlenerek ölçülmüştür. Hastalarda eritrosit ömrü 16.5 ± 5.5 gün, kontrollerde ise 27.5 ± 30 gün arasında değişmiştir. Artan dansiteye göre ayrılan hücre popülasyonunda yaşlı eritrositler artan dansite, genç eritrositler düşük bir dansite göstermişlerdir(12).

Bu ayrılan hücre popülasyonlarında artan hücre dansitesi ile MCHC'nin arttığı retikülosit sayısının arttığı gözlenmiştir. G-6-PD aktivitesinde normallere kıyasla pek bir değişiklik olmamıştır. Fakat düşük dansiteli popülasyonda G-6-PD aktivitesinde belirli bir düşüş görülmüştür.

Genç hücrelerdeki bu durumu şöyle açıklamışlardır. Üremik eritrositlerinde normal hücreler gibi bir yaşlanma gösterdiği ama daha hızla yaşlandığı göz-

lenmiştir. Yani daha hızla dansiteleri artmaktadır. Bu durumda genç eritrositlerin hızlı yıkımının muhtemel olmadığı sanılmaktadır. Bu çalışmada daha ziyade hücre yaşlanmasının rol oynadığı görülmüştür. Zira en düşük dansiteli popülasyonda bile retikülosit sayısı düşük bulunmuştur. Araştırmacılara göre üremik çocuklarda eritrositlerde ömür kısa olduğuna göre, eritrositin yaşlanması hızlıdır. Ve eritrosit enzim aktivitesi sağlıklı kişilere göre daha hızla düşmektedir. Yani düşüş hızı eritrosit ömrüne bağlıdır. Ayrıca üremik hastalarda yaşlı eritrositlerdeki enzim aktivitesinin düşüşü oksidatif ajanlarla meydana gelebilir. Ve yaşlanma süreci hızlanabilir.

Araştırmanın sonucu olarak, üremik durumlarda eritrositlerin genç olarak yıkılmadıkları, eritrositin normal fakat daha hızlı bir yaşlanma süresi yaşadıkları ileri sürülmektedir. Ve yaşlanma sonucu enzim aktivitelerinin normal sürece göre davrandıkları vurgulanmaktadır(12).

Sonuç olarak bu çelişkili bulgulara bir yorum getirilmek istendiğinde ve saptadığımız enzim yüksekliğinin sebeplerini araştırdığımızda,

- 1) Çalıştığımız materyalin çoğunluğu genç olmak üzere hem genç hem de yaşlı eritrositleri ihtiva ettiği,
- 2) Aneminin derecesi ve herhangi bir kan kaybı olup olmadığının araştırılmamış olması ,
- 3) Kandaki oksidan ajanlara karşı eritrosit bütünlüğünü korumaya yönelik bir mekanizmanın bulunabileceği gözönüne alınarak,

G-6-PD, KBY'nin günlük kontrolü ve tedavisi, hastalığın gidişinin takip edilmesinde henüz rutin tetkikler arasında yerini alamayacağı kanaatine varılmıştır. Buna rağmen G-6-PD ölçümünün KBY'li hastaları kan kaybına veya aşırı hemolize göre ayırdedebileceği ileri sürülmektedir(36).

Çalışmamızda G-6-PD enzim seviyesi ile diğer ölçülen parametreler karşılaştırılmıştır. G-6-PD ile Hb ve G-6-PD ile Htc arasındaki korelasyonlar negatif ve anlamlı çıkmıştır (Tablo-10). ($P < 0.001$, $P < 0.05$)

Bu bulgu tüm kaynaklarla uyum içindedir(12, 36, 40).

G-6-PD'in Glukohegoglobinle ilgisi araştırılmış sonuç önemsiz bulunmuştur (Tablo-10). G-6-PD'in üre ve kreatinin değerleriyle de ilgisi olmadığı tablo-10 da gösterilmiştir.

G-6-PD enziminin yüksek üre ve kreatinin değerleri ile pozitif korelas-

yon gösterdiği bazı çalışmalarda mevcuttur(36,40).

Çalışmamızda glukoz değerleri,üre ve kreatinin değerleri normal gruba göre yüksek bulunmuştur. KBY'de üre ve kreatininin yüksek olduğu bilinmektedir(2, 33,42,47).

Glukoz yüksekliği ise üremide K.H. metabolizmasının bozulmasına bağlanmaktadır. Ancak glukoz değerleri normallere göre yüksek olup,yine normal sınırlar içine girmiştir. Glukoz'un normal sınırları 80-120 mg/dL dir.

Hb ve Htc değerleri anemiden dolayı düşük bulunmuştur. G-6-PD/Hb ve G-6-PD/Htc oranları kontrol grubuna göre oldukça önemli çıkmıştır(Tablo-11).

Hasta $\bar{x} : 38.56 \pm 17.52$

G-6-PD/Hb

Kontrol $\bar{x} : 17.16 \pm 4.02$

Hasta $\bar{x} : 12.43 \pm 6.26$

G-6-PD/Htc

Kontrol $\bar{x} : 5.69 \pm 1.34$ (Tablo-12-13)

Literatürlerde bu tip oran testlerine rastlanmamıştır. KBY'de anemi ile enzim aktiviteleri arasındaki ilişkinin saptanması için bu oran belki istatistiksel olarak daha duyarlı bir kriter olabilir. Ancak bunun geçerli olması için birçok çalışmalara gerek vardır.

G-6-PD/GHbA_{1c} oranı kontrollere göre farklı bulunmamıştır(Tablo-11).

Hasta G-6-PD/GHbA_{1c} $\bar{x} : 46.86 \pm 12.45$

Kontrol " $\bar{x} : 39.04 \pm 16.38$

Her iki parametrenin (G-6-PD ve GHbA_{1c}) KBY'de eritrosit ömrüne bağlı olarak değişmesi ve KBY'de glukoz toleransının bozulduğu gözönüne alındığında bu oran bizim olgularda önemsiz çıkmasına rağmen bundan sonraki araştırmalarda ve daha çok olgu üzerinde çalışıldığında gerek KBY'nin tanısında gerekse hastalığın takibinde değeri olan bir test haline gelebilir.

Ö Z E T

KBY tanısı konmuş 30 hasta ve 20 sağlıklı kişide Glikozile HbA_{1c} düzeyi ve G-6-PD enzim aktivitesiyle diğer gerekli biyokimyasal parametreleri ölçerek birbirleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Kontrollerle karşılaştırıldığında Glikozile HbA_{1c} düzeyini yükselmiş bulduk. $GHbA_{1c}$ - Üre ;

" - Glukoz ;

" - Kreatinin arasında yaptığımız korelasyon anlamsız bulundu.

Ayrıca Glukoz/ $GHbA_{1c}$, Üre/ $GHbA_{1c}$, $GHbA_{1c}$ /Kreatinin, G-6-PD/ $GHbA_{1c}$ oranlarını test ettiğimizde G-6-PD/ $GHbA_{1c}$ dışındaki oranları istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Diabette glisemik durumun belirteci olarak $GHbA_{1c}$ ölçümünün, üremik durumun belirteci olarak da Karbamile Hb ölçümünün uygun olacağı kanısına vardık.

G-6-PD aktivitesini ise kontrollere kıyasla yüksek bulmamıza karşın normal sınırlar içinde saptadık. G-6-PD - Hb ;

" - Htc ;

" - Kreatinin ;

" - Üre ;

" - $GHbA_{1c}$ arasında yaptığımız korelasyonda G-6-PD - Hb ile G-6-PD -Htc arasındaki ilişki önemliydi. Diğer parametreler arasındaki korelasyonlar anlamsız bulundu. Ayrıca G-6-PD/Hb ; G-6-PD/Htc oranları önemli bulduk. G-6-PD'ın KBY'nin tanısı ve tedavisinde henüz rutin tetkikler arasında yerini alamayacağı ve bunun için daha fazla çalışmalara gerek olduğu kanısına vardık.

Her iki parametrenin de (G-6-PD ve $GHbA_{1c}$) üremide eritrosit ömrüne bağlı olarak değişmesi nedeniyle ilerideki araştırmalarda bu iki parametre birlikte daha çok olgu üzerinde çalışıldığında hastalığın tanısı ve tedavisine katkıları olabilecek testler arasına girebilecekleri kanısındayız.

S U M M A R Y

Glycosylated HbA_{1c}, G-6-PD enzyme activity and other biochemical parameters were measured and correlated between each other in thirty patients with CRF and twenty control subjects.

Comparison with control group showed higher HbA_{1c} level in patients with CRF. There were no significant correlations between GHbA_{1c} and urea and creatinine. Glucose/GHbA_{1c}, Urea/GHbA_{1c}, GHbA_{1c}/Creatinine, G-6-PD/GHbA_{1c} ratios were also tested.

These ratios were found significant statistically except G-6-PD/GHbA_{1c}, GHbA_{1c} was considered as an indicator of the glyce-mic state while Carbamylated Hb showed the uremic state.

G-6-PD activity was higher than in the control group but was still within the normal range.

Correlations between G-6-PD and Hb, Htc, Creatinine, Urea and GHbA_{1c} were obtained where only relationships between. G-6-PD and Hb, G-6-PD and Htc were found significant. G-6-PD/Hb, G-6-PD/Htc ratios were seen to be significant. G-6-PD is considered not to be among the routine tests for diagnosis and treatment of CRF but more investigations about that are needed. Because both parameters (G-6-PD and GHbA_{1c}) change in uremia due to life time of erythrocytes, they might be shown to help in the diagnosis and treatment of the disease when studied in more numbers of patients.

L İ T E R A T Ü R

- 1) Altınbaşak,Ş. ; Özer,G. : Tip I Diabetes Mellitus'ta Glukohemoglobin Düzeyleri.Ç.Ü.Tıp Fak.Der.Sayı:3, 262-270,1983.
- 2) Akay,N. ; Yüreğir,G. : KBY'de GHb ve Cu-Zn düzeyleri.Ç.Ü.Tıp Fak.Der.Sayı:4, 325-331,1987.
- 3) Arnbruster.D.A. : Fructosamin.Structure,Analysis and Clinical Usefullness. Clin.Chem. 33(12): 2153-63,1987.
- 4) Bernstein,R.E. : Glycosylated hemoglobin and monitoring of diabetic control. Ann Intern Med.93:380,1980.
- 5) Boden,G. ; Master,R.W. ; Gordon,S.S. : Monitoring metabolic control in diabetic out-patients with glycosylated hemoglobin. Ann Intern Med.,92:357-360, 1980.
- 6) Bunn,H.F. ; Shapiro,R. ; McManus,M. : Structural heterogenety of human hemoglobin A due to nonenzymatic glycosylation. J.Biol.Chem.254:3892-8,1979.
- 7) Bunn,H.F. : Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. Diabetes 30:613-617,1981.
- 8) Casparie,A.F. ; Miedema,K. : Glycosylated Hemoglobin in Diabetes and Renal Failure. Lancet. II;758,1977.
- 9) Compagnucci,P. ; Cartechini,M.G. ; Bolli,G. : The importance of determining irreversibly glycosylated hemoglobin in diabetics. Diabetes,30:607-612, 1981.
- 10) Çağlar,Ş. : Klinik Nefroloji.2.Baskı,Medial yayınları,Ank4-7,17-18,256-268,1986.
- 11) Derin,H. ; Özkılıç,H. ; Yeğınboy,S. ; Gürçay,B. ; Ünal,G. : KBY'de ferritin düzeyleri.E.Ü.Tıp Fak.Der. 25(3),927-928,1986.
- 12) Eggert,W. ; Scigella,P. ; Gross,J. : Changes in Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase and Phosphofructokinase Activity during Maturation and Ageing of Red blood cells in children with Chronic Renal Insufficiency. Acta Haemat.65: 164-169,1981.
- 13) Ereğ,E. : Nefroloji.3.baskı,Emek matbaası,İst.,55,255,1988.

- 14) Fluckiger, R. : Haemoglobin carbamylation in Uraemia. N. Eng. J. Med. 304:823-7, 1981.
- 15) Fluckiger, R. ; Mortensen, H.B. : Glycated Haemoglobins. J. Chromatogr. , 279-292, 429 , 1988.
- 16) Frode, E. ; Stig, E. and Bente, J. : Enzyme Immunoassay of hemoglobin A_{1c} : Analytical characteristics and clinical performance for patients with Diabetes Mellitus, with and without Uremia. Clin. Chem. 35(1):93-7, 1989.
- 17) Gerhard, O. : Determination of Glycated hemoglobin by affinity chromatography. Clin. Chem. Acta, 168:81-6, 1987.
- 18) Gould, B.J. ; Hall, P.M. ; Cook, J.G.H. : A sensitive method for the measurement of glycosylated plasma proteins using affinity chromatography. Ann. Clin. Biochem. 21:16-21, 1984.
- 19) Gragnoli, G. ; Signorini, A.M. ; Tangarelli, I. : Glycosylation of serum proteins, glycemia and HbA in diabetics. Minerva Ens. 7:123-127, 1982.
- 20) Guyton, A.C. : Fizyoloji Ders Kitabı. 5. baskı, Güven kitabevi yayınları, Ank., 77-95, 1978.
- 21) Gülbahar, K. ; Gezer, S. ; Severcan, F. : GHbA₁ düzeylerinin kolon kromatografisi ve kolorimetrik yöntem ile değerlendirilmesi. Anadolu Tıp Der. 11(2), 65-71, 1989.
- 22) Hallaç, P. : Böbrek Fizyolojisi. 2. Baskı, Erler matbaası, İst., 1, 16, 97, 1979.
- 23) Hammons, G.T. : Evaluation of Three Minicolumn Procedures of Measuring Hemoglobin A₁. Clin. Chem. 28:1775, 1982.
- 24) Hatemi, H. : Diabetes Mellitus. Dergah Tıp Yayınları, İst., 1-6, 1988.
- 25) Hocken, A.G. : Haemolysis in chronic renal failure. Nephron. 32:28-31, 1982.
- 26) İşbir, T. ; Yüreğir, G. ; Müftüoğlu, A. : Hemodialız öncesi ve sonrası ATP'az enzim sisteminde gözlenen değişimler. Doğa bilim dergisi. 9(2) : 159-167, 1985.
- 27) Javanovic, L. ; Petterson, C.M. : The Clinical Utility of Glycosylated Hemoglobin. Am. J. Med. 70:331-338, 1981.
- 28) Jerntop, P. ; Göran, F. and Jan-Olof, J. : Clinical Utility of Serum Fructosamine in Diabetes Mellitus Compared with Hemoglobin A_{1c}. Clin. Chem. Acta. 175: 135-142, 1988.
- 29) Kaplan, A. : Diyabetli Hastalarda Kan Glikozu, Fruktozamin ve Hemoglobin A₁ ilişkileri. Doktora tezi, D. Bakır-1990.

- 30) Koczynski,Z. ; Dryl,T. ; Chmiel,J. : Studies on the effect of low-mole-
cule üremic toxins on the activity 3-phospho-D-gliserol aldehyde dehydrogena-
se in human erythrocytes.Acta Physiol.Pol. 35;539-547,1984.
- 31) Koczynski,Z. and Dryl-Rydzynska,T. : Studies on the effect of Low-Mole-
cule üremic toxins on the activity of G-6-PD (E.C.1.1.1.49) and Transketola-
se (E.C.2.2.1.1) in Human Red Blood Cells.Acta Physiol.Pol.,39;4,1988.
- 32) Kumar,S. ; Mangal,B.D. ; Alam,S.M. ; Vajpeyi,G.N. and Garg,S.K. : A study
of glycosylated haemoglobin in renal failure. J.Assoc.Phys.India. 31:69-71,1983.
- 33) Lund,L. ; Mourits-Andersen,T. ; Sorensen,P.J. : Hemoglobin A_{1c} and Uremia.
Departments of Clinical Nephrology and Clinical Chemistry,Aalborg Sygehus Syd,
DK-9000.Aalborg, 161-162,Denmark,1988.
- 34) McFarland,K.F. : Glycosylated hemoglobin.Arch.Int.Med,141:712,1981.
- 35) Melissinos,K.G. ; Delidou,A.Z. ; Varsau,A.G. : Serum and erythrocyte glu-
tathione reductase activity in chronic renal failure.Nephron. 28:76-79,1981.
- 36) Milman,N. : Erythrocyte Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase in Chronic Renal
Failure and after Renal Transplantation. Scand.J.Haematol. 24,307-314,1980.
- 37) Müftüoğlu,E. : Klinik Hematoloji,D.Ü.Tıp Fak.Yayınları;D.Bakır,12-15,1986.
- 38) Noyan,A. : Fizyoloji Ders Kitabı.6.Baskı,Meteksan yayınları,Ank.,620-623,1989.
- 39) Öbek,A. : İç Hastalıkları.Güneş kitabevi ,İst.,542-547,1990.
- 40) Önder,E. ; Şermet,A.; Güler,M. : Hemodiyaliz Hastalarında Eritrosit G-6-
PD ve Glutatyon Redüktaz Aktiviteleri. Anadolu Tıp Der. 11(1) , 127-140,1989,
- 41) Özer,A. : Pratik Hematoloji.Lab.Klinik ve Tedavi. 2.baskı,Ege Üniv.Yayın-
ları,İzmir,227-229,233,1980.
- 42) Özer,G. ; Akoğlu,E. ; Altınbaşak,Ş. ; Akkurt,A. : Renal Yetmezlikte Gluko-
hemoglobin.Ç.Ü.Tıp Fak.Der.sayı:3, 233-244,1986.
- 43) Patnaik,B.C. ; Patnaik,S.R. ; Mahakur,A.C. ; Tripathy,U.C. ; Sahu,H. ; Mis-
ra,S.C. : Glycosylated haemoglobin(HbA₁) in Renal Failure. JAPI, 35 (5) , 360-
362,1987.
- 44) Rabiner,S.F. : Üremic bleeding.Prog.Haemost.Thromb. 1:233-50,1972.
- 45) Rodriguez-Commez,J.L. ; Taberner,J.M. ; Martin-Vasallo,P. ; DeCastro,S.
and Battaner,E. : Metabolism of Red Blood Cells in Chronic Renal Failure.Neph-
ron.24:21-24,1979.
- 46) Sigma Technical Bulletin.No:440, Sigma Chemical Company,Saint louis,U.S.A.,
1981.

- 47) Smith,W.G.J, ; Holden,M. ; Benton,M. and Brown,C.B. : Carbamylated haemoglobin in chronic renal failure. Clin.Chim.Acta.,178:297-304,1988.
- 48) Soysal,T. ; Bakan,E. : G-6-PD enzimi,kinetik parametreleri ve klinik önemi. Doğa bilim der., 8(1),150-154,1984.
- 49) Tietz,N.W. : Texbook of Clinical Chemistry,W.B.,Saunder Company,Philadelphia,London,Toronto,1495-1588,1986.
- 50) Yenson,M. : İnsan Biyokimyası.İst.Üniv.Yayınları,İst.,473-476,1981.
- 51) Yücel,G. ; Alıçığüzel,Y. ; Aksu,A. ; Gümüşlü,S. : Serik orijinli bir ailede asidik pH'da yüksek aktivite gösteren G-6-PD varyantı.Akdeniz Üniv.Tıp Fak. Der.4(2), 1989.
- 52) Zeren,Z. : Sistematik İnsan Anatomisi.1.baskı,Sermet Kitabevi,İst.,676-687, 1971.

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi