T.C

.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TRANSFÜZYONA BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA ERKEN DÖNEM GLOMERÜLOPATİ VE TÜBÜLOPATİ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Agageldi ANNAYEV

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ

İSTANBUL – 2014

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimimin büyük bir bölümünde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL ve Prof. Dr. Feyza DARENDERELİLER başta olmak üzere tüm Hocalarıma

Tezime basladığım ilk günden beri birlikte çalışmaktan zevk duyduğum, ihtiyaç duyduğum her durumda desteğini hissettiğim, tezimin yapılmasının her aşamasın da hep yanımda olan Hocam Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ'a

Gerek tez konumun belirlenmesinde, gerek tezin yürütülmesi sırasında hep yanımızda olan Sn Prof. Dr. Sevinç EMRE' ye

Mecidiyeköy /İstanbul Düzen laboratuvarı şube Şefi Sayın Dr. Altan Yalçınere

Eğitimime sağladıkları katkılarından dolayı tüm uzmanlarıma, eğitim hayatım boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım öncelikle dönem arkadaşlarım ve sevgili asistan arkadaşlarımıza ve kliniğimiz hemşire ve personeline ve

her zaman yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Agageldi ANNAYEV.

İstanbul 2014

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **II**
ŞEKİLLER ..... **VI**
TABLOLAR ..... **VII**
KISALTMALAR ..... **VIII**
ÖZET ..... **IX**
1. GİRİŞ VE AMAÇ. 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 Tanım ve Sınıflandırma **3**
2.2 Epidemiyoloji **3**
2.3 Patofizyoloji **5**
2.3.1- Hemoglobin yapısı ve özellikleri **5**
2.3.2-Hemoglobinin genetik kontrolü. **7**
2.3.3 - Beta talasemilerin Fizyopatolojisi **8**
2.3.4 -Alfa talasemilerin Fizyopatolojisi **10**
2.4 - Klinik bulgular ve Tanı **11**
2.4.1 - Beta Talasemilerde Klinik Bulgular ve Tanı **11**
2.4.2 - Alfa Talasemilerde Klinik Bulgular ve Tanı **12**
2.5 - Talasemi Hastalarında Komplikasyonlar. **13**
2.5.1 - Kardiyak Komplikasyonlar **13**
2.5.2 - Hepatobiliyer Komplikasyonlar **13**
2.5.3 - Endokrin Komplikasyonlar **13**
2.5.4 - Enfeksiyonlar. **14**
2.5.5 - İskelet değişiklikleri **14**
2.6 - Beta Talasemilerde Tedavi. **14**
2.6.1 -Transfüzyon **14**
2.6.2 - Splenektomi **15**
2.6.3 - Şelasyon **15**
2.6.4-Hematopoietik Kök Hücre Nakli **18**
2.7 - Demir Metabolizması. **18**
2.7.1 -Demir toksisitesi. **19**
2.8 Talasemi ve oksidatif stres **20**
2.8.1-Total antioksidan kapasite (TOAK) **21**

2.9 - Talasemi ve Böbrek **22**
2.9.1- Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi..... **24**
2.9.1.1-İdrar analizi **24**
2.9.1.2- İdrarda protein atılımı **25**
2.9.1.3-Düşük molekül ağırlıklı proteinler **25**
2.9.1.4-İdrarda elektrolit atılımı **26**
2.9.1.5-Glomerüler filtrasyon hızı (GFH). **28**
2.9.1.6- Sistatin C. **30**
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER 31
3.1-Grupların Tanımlanması ve Değerlendirilmesi **31**
3.2-Antropometrik Ölçümlerden Elde Edilen İndeksler **31**
3.3-Laboratuvar Tetkikleri. **31**
3.3.1- Kan ve İdrar biyokimyası **32**
3.3.2 Serum ferritin **32**
3.3.3-Serum sistatin C ve idrarda β-2 MG **32**
3.4- Ölçümler **32**
3.4.1-GFH. **32**
3.4.2-FENa **32**
3.5- İstatistiksel Yöntem **33**
3.6- Etik Kurul Onayı **33**
4-BULGULAR 34
4.1-Genel Özellikler **34**
4.2-Tübülopati değerlendirilmesi **35**
4.3-Glomerülopati değerlendirilmesi **35**
4.4-Tübülopati ve Glomerulopati erken dönem belirteçlerinin değerlendirilmesi **36**
4.5- Pretransfüzyon Hb -Sistatin C, β-2 MG,FENa,Ca/Kreatinin,GFH..... **38**
4.6-Yaşa göre labaratuvar değerlerinin dağılımı..... **40**
4.7-Vücut demir yükünün ve diğer parametreler ile ilişkisinin değerlendirilmesi..... **40**
4.8-Sistain C ve GFR parametreleri arasındaki ilişki **44**
4.9-Glomerulopati ve/veya tübülopati göstergeleri yüksek saptanan 30 hastanın değerlendirilmesi **44**
5- TARIŞMA **48**
6- SONUÇ..... **55**
7- ÖNERİLER **57**

8- KAYNAKLAR 58
9-ÖZGEÇMİŞ 71
10-EKLER 72
EK -1:ETİK KURUL ONAYI..... **72**
EK-2:GÖNÜLLÜ ONAM..... **73**

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: α ve β - talasemilerin dünyadaki dağılımı **4**

Şekil 2.2: Hemoglobinin yapısı..... **5**

Şekil 2.3: Hemoglobin yapımı. **7**

Şekil 2. 4 : Talaseminin patofizyolojisi..... **9**

Şekil 2.5:Vucütta normal demir dağılımı ve metabolizması **19**

Şekil 2.6: Talasemide serbest demirin oksidatif stresin oluşumunu ve hücre hasarlanması üzerindeki rolü **21**

Şekil 2.7: TBT hastalarında böbrek hasarlanmasının mekanizması. **24**

Şekil 4.1: Pretransfüzyon Hb ile idrar Ca/kre, FENa, β-2 MG,serum sistatin C ve GFH ilşiksinin değerlendirilmesi **40**

Şekil-4.2: KDY ile idrar Ca/kre,FENa,β-2 MG,serum sistatin C ve GFH ilşiksinin değerlendirilmesi **42**

Şekil 4.3: Kalp T2 * değeri ile idrar Ca/kre, FENa, β-2 MG,serum sistatin C ve GFH ilşiksinin değerlendirilmesi. **44**

Şekil 4.4: Serum sistatin C ile GFH ilişkisinin değerlendirilmesi **45**

TABLOLAR

Tablo 2.1: İdrar Kalsiyum/Kreatinin Oranı **28**

Tablo 2.2: Schawartz formülü için k sabiti değerleri **29**

Tablo 2.3: Yenidoğan, çocuk ve adolesan için normal GFH değerleri **29**

Tablo-4.1 : Hastaların demografik özellikleri **34**

Tablo-4.2 : Kontrol grubunun demografik özellikleri..... **35**

Tablo-4.3:Rutin labaratuvar verilerin referans aralık ile karşılaştırılması **36**

Tablo-4.4: β-2 MG ve sistatin C değerlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması **37**

Tablo-4.5: DFP grubunda β-2 MG ve sistatin C değerlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması **37**

Tablo-4.6: DFX grubunda β-2 MG ve sistatin C değerlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması..... **38**

Tablo-4.7:DFX dozlarına göre sistatin C ve β - 2 MG' nin kontrol grubu ile karşılaştıması..... **38**

Tablo-4.8:Serum ferritin düzeylerine göre β-2 MG ve sistatin C değerlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması..... **39**

Tablo-4.9: Pretransfüzyon Hb -sistatin C, β-2 MG ,FENa,Ca/Kreatinin,GFH **39**

Tablo-4.10: Yaşa göre labaratuvar değerlerinin dağılımı **41**

Tablo-4.11: Karaciğer demir yoğunluğu **41**

Tablo- 4.12: KDY-- sistatin C, β-2 MG,FENa,Ca/Kreatinin,GFH **41**

Tablo-4.13: Kalp demir yükü T2* değeri **43**

Tablo-4.14 : KalpT2 *- Sistatin C, β-2 MG,FENa,Ca/Kre, GFH..... **43**

Tablo-4.15: Sistatin C ile GFH ilişkisi **45**

Tablo 4.16 : Böbrek fonksiyonları etkilenen hastaların bulguları **47**

KISALTMALAR VE SİMGELER

Hb:..... Hemoglobin

α :.....Alfa

β:.....Beta

γ :.....Gama

δ:.....Delta

ε:..... Epsilon

TBT:..... transfüzyona bağımlı talasemiler

FENa..... Fraksiyonel sodyum atılımı

β-2 MG..... Beta - 2 mikroglobülin

TM:..... Talasemi majör

Tİ:..... Talasemi intermedia

NTBT :.....Transfüzyon bağımlı olmayan talasemiler

NAG:.....N-asetil beta-D glukozaminidaz

ζ:..... Zeta

ε:.....Epsilon

NTBI:.....Transferine baglı olmayan demir

KDY:..... Karaciğer demir yoğunluğu

GFH:.....Glomeruler Filtrasyon Hızı

DFO:..... Desferroksamin

DFP:..... Deferipron

DFX:..... Deferasiroks

MCV:..... Ortalama eritrosit hacmi

ÖZET

TRANSFÜZYONA BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA ERKEN DÖNEM GLOMERÜLOPATİ VE TUBULOPATİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmada**;** Transfüzyona bağımlı talasemi (TBT) hastalarında böbrek tübüler ve glomeruler fonksiyonların değerlendirilmesi, beraberinde bu duruma yol açan nedenlerin saptanması amaçlandı.
Gereç ve yöntemler: Çalışmamıza Ocak 2014-Mayıs 2014 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji – Onkoloji BD, Talasemi Merkezi'nde izlenen ve TBT hastalarından 2-45 yaş arası 28' i kız , 22' i erkek toplam 50 hasta alındı.

Çalışmamızda TBT hastalarının glomerülopati ve tübülopati açısından değerlendirildi. Bilinen böbrek hastalığı olanlar çalışmamıza alınmadı.

Bulgular: Çalışma grubuna 22 (%44.0) erkek, 28 (%56) kız olmak üzere toplam 50 hasta alındı. Grubun genel yaş ortalaması 18.4±11.8 yıl idi. Hastalarımızın ortalama ferritin düzeyi 1770,8 ± 1883 ng/mL saptanmış olup, çalışmaya alınan 50 hastanın 38 (%75.5)' si DFX , 8 (%16.3)' i DFP kullanmakta idi , 4 (%8,2) hastaya henüz şelatör tedavisi başlanmamıştı

Tübülopati göstergelerinden Fraksiyonel sodyum atılımı (FENa) normal referans değerlere göre değerlendirildiğinde hastaların %16 (n=8) ' sında yüksek saptandı . Bu hastaların yaş ortalaması 21.7±14 olup tüm hastaların yaş ortalamasından yüksekti. Yine bu hastalardan 7'si uzun süredir (6,17 ±2.3 yıl) 20-30 mg/kg/gün dozunda deferasiroks kullanmakta olup serum ferritin düzeyleri <500 ng/ml yada > 1500 ng/ ml idi.
Beta - 2 mikroglonülin (β-2 MG) ise %18 (n=9) hastada yüksek saptandı. DFP kullanan hastalar ile kontrol grup arasında fark saptanmadı, DFX kullanan hastalar ile kontrol grup arasında ise anlamlı fark olduğu görüldü. Yine DFX dozu ile idrarda β-2 MG düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. β-2 MG özellikle ferritin düzeyi <500 ng/ml ve >1000 ng/ml olan hastalarda kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
Hastalarımızın % 50 (n=25) ' sinde glomerülopati göstergesi serum sistatin C kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Demir şelatör tedavisine göre gruplandırılarak bakıldığında ise DFP kullanan hastalar ile kontrol grup arasında fark saptanmamışken, DFX kullanan hastalar ile kontrol grup arasında anlamlı fark saptandı. DFX dozuna bağlı değişim gözlenmedi. Serum sistatin C yaş ile pozitif korelasyon göstermekte idi.
Sonuçlar: Sonuç olarak TBT hastalarında subklinik seyretmekle birlikte böbrek tübüler ve glomerüler fonksiyonlarda etkilenme olduğu, bu nedenle TBT hastalarında rutin böbrek fonksiyonlarının yanında aralıklı olarak erken dönem glomerülopati ve tübülopati göstergelerinin bakılmasının ileride daha büyük fonksiyon bozukluklarını önlemede faydalı olabileceği düşünüldü.
Anahtar kelimeler: Talasemi,Tübülopati, Glomerülopati, beta- 2 MG , Sistatin C

SUMMARY

EVALUATION OF GLOMERULOPATHY AND TUBULOPATHY IN EARLY PERIOD AT TRANSFUSION DEPENDENT THALASSEMIA PATIENTS.

Aim: In this study we aimed to evaluate renal tubuler and glomeruler functions and the etiology of this condition in patients with Transfusion dependent thalassemia (TDT)

Material and method: Between June 2014 and May 2014, 2-45 year old, 28 female and 22 male, 50 TDT patients, following at İstanbul University, İstanbul Medical Faculty, Pediatric Hematology -Oncology and Thalassemia Center were include to this study. In this study we aimed to evaluate glomerulopathy and tubulopathy in early period at TDT.

Results: Fifty patients were included to this study. Median age was 18,4 ±11,8 year. Twenty two (40%) of them were male, 28 (56%) female. Patients' median serum ferritin level was 1770,8 ±1883 ng/mL. Seventy five percent of the patients (n=38) were receiving DFX, %16 (n=8) DFP and % 8 (n=4) of them were small patients and non chelated.

Tubulopathy marker FENa was evaluated according to normal referans values and %16 (n=8) of patients were found high. This patients median age was 21,7 ± 14 year , higher than groups' median age. Also 7 of this patients were receiving DFX treatment at the dose of 20-30 mg/kg/day for a long time (6,17 ±2,3 year) and their serum ferritin levels were < 500 ng/mL or >1500 ng/mL.

β-2 MG was found high at %18 (n=9) of patients. There was no statistically difference between DFP chelated and control groups' urine β-2 MG level, but statistically difference was found between DFX chelated and control group. At the same time positive correlation was observed with DFX dose and urine β - 2MG level. The association of β-2 MG and serum ferritin was evaluated, specially patients with serum ferritin <500 ng/mL or >1000 ng/mL have significantly higher urine β - 2 MG than control group.

Serum cystatın C was significantly high than control group at 50% (n=25) of patients that evaluated as glomerulopathy marker. There was no statistically difference between DFP chelated and control groups' serum cystatın C level, but statistically difference was found between DFX chelated and contol group. There was no correlation between DFX dose and cystatın C level. Also there was positive correlation between cystatın C and age.

Conclusion: In conclusion there can be subclinical renal glomerular and tubular ınjury at Transfusion dependent thalassemia patients. We suggest to evaluate intermittently early marker of glomerulopathy and tubulopathy in addition to routine renal function tests to prevent major renal injury in TDT patients.

Key words: Thalassemia,Tubulopathy, Glomerulopathy, Beta - 2 MG, Cystatın C.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemiler erişkin hemoglobin (Hb) yapısındaki globinde bir veya daha fazla zincirin azalması veya hiç yapılamaması sonucu gelişen heterojen bir grup hastalık olup otozomal resesif kalıtımla geçen ve en sık görülen tek gen hastalıklarıdır (1). Bu hastalıklar ülkemiz gibi gelişmekte olan pek çok ülkede en önemli sağlık problemlerinden birini olusturmaktadır. Türkiye genelinde β - talasemi taşıyıcılığı oranı %2 olmakla birlikte, bu sayı ülkemizin bazı yörelerinde %10'a kadar çıkmaktadır(2,3).

Talasemi defektif hemoglobin sentezi ve etkili olmayan eritropoez ile karakterize mikrositik anemiye neden olur (4).

Yapımı bozuk olan globin zicirine göre α (alfa), β (beta), y (gama), δ-β (delta-beta) ve ελδβ (epsilon-gama-delta-beta) talasemi olarak adlandırılmaktadır. Beta globin zincirinin az yapılması veya hiç yapılamaması ile giden talasemilere Beta-talasemiler adı verilmektedir(5).

Türkiye'de en sık görülen talasemi tipi olan beta-talasemi hastalığı, klinik olarak üç gruba ayrılmaktadır.

1. Düzenli transfüzyon ihtiyacı olan transfüzyona bağımlı talasemiler (TBT), Talasemi majör (TM) ve bazı talasemi intermedia (Tİ) hastaları, bu hastalar talaseminin homozigot formlarıdır.

2.Transfüzyon bağımlı olmayan talasemiler (NTBT); Homozigot formda olup da transfüzyon bağımlılığı olmayan Tİ.

3. Talasemi taşıyıcıları; Talasemilerin heterozigot formudurlar.

TM; homozigot veya çift heterezigot mutasyonlara bağlı beta-globin gen defekti sonucu tekrarlayan eritrosit transfüzyonu gereksinimi olan gruptur. Tİ; altta yatan moleküler defekt hafif veya sessiz beta talasemi mutasyonlarının homozigot veya heterozigot beraberliği olup kliniği heterojendir. Erişkin hayata kadar tamamen semptomsuz hasta olarak kalabileceği gibi transfüzyona bağımlı da olabilmektedir (6). Talasemi minor, eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz ile karakterli heterozigot hemoglobinopati olup tedavi gerektirmemektedir. Ancak düşük dereceli, kronik bir hemoliz vardır (7).

Transfüzyon bağımlı β-talasemi hastalarında eritrositlerde göreceli artan serbest alfa globin zincirlerinin yıkım ürünleri, eritroid öncül hücrelerinde ve eritrosit zarında hasar oluşturmaktadır. Etkili olmayan eritropoezis sonucu oluşan eritroid öncüller kemik

iliğinde, sert ve dehidrate eritrositler ise dalakta kolayca yıkılabilmektedir. Açığa çıkan, transferine bağlı olmayan demir serbest oksijen radikalleri oluşturarak, eritrosit zarındaki lipit ve protein gibi bileşenlere ve hücre içi organellere hasar vermektedir.

Kemik iliğindeki etkisiz eritropoezis, periferdeki hemoliz, gastrointestinal sistemden artmış demir emilimi ve tekrarlayan eritrosit transfüzyonları ile vücutta aşırı demir birikimine ve pekçok organda fonksiyonel ve fizyolojik bozukluklara neden olmaktadır (8,9).

Günümüze kadar kalp, endokrin bezler ve karaciğer gibi organlarda patolojik etkilenimler üzerinde durulmakla birlikte vücudun önemli bir organı olan böbrekler ile ilgili çalışmaların daha az olduğu görülmektedir. TBT hastalarında böbrek plazma akımında ve idrar konsantre etme yeteneğinde azalma ile renal tübüler asidozun görüldüğü ve böbrek tübül fonksiyon bozukluğunun gösterildiği vakalar ve çalışmalar bulunmaktadır (4,10).

TM grubu ile sağlıklı çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada serum sistatin C düzeyinde , idrarda Ca/kreatinin, protein /kreatinin oranında ve tübüler fonksiyon göstergesi olan beta-2 mikroglobulin (β-2 MG) atılımında sağlıklı çocuklara göre anlamlı artış saptanmıştır (11).

Mevcut bulgular glomerüler ve proksimal renal tübüler hasarı göstermekte olup bu hasarın nedeni demir yükü ve oluşan oksidatif lipid peroksidasyonuna bağlanmıştır. Bu hastalarda yaş ve eritrosit transfüzyonu sıklığı ile glomerüler ve tübüler fonksiyonlar arasında ilişki izlenmiştir(11,12).

Türkiyede yapılan bir çalışmada TM hastalarında idrarda N-asetil beta-D glukozaminidaz (NAG) ve idrar NAG/kreatinin sağlıklı gruba göre yüksek saptanmıştır (13). Böbrek plazma akımında ve idrar konsantre etme yeteneğinde azalma ile renal tübüler asidozun görüldüğü çalışmalar da bulunmaktadır (7,14,15).

Kan alan hastalarda ömür boyu süren şelasyon tedavisine gereksinim olduğu için böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir. TBT hastalarında sürekli serbest demire maruziyet sonucu oksidatif hasar oluştuğunu ve bu durumun serum total antioksidan düzeyinde azalmaya neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (16). Benzer çalışmalarda serum total antioksidan kapasitenin (TOAK) doku hasarı ile ters korelasyon gösterdiğini ve doku hasarı tahmininde kullanılabileceğini göstermiştir(17).

Bu çalışmada transfüzyona bağımlı talasemi hastalarında erken dönem glomerülopati, tübulopati açısından değerlendirilmesi ve bu duruma yol açan nedenlerin saptanması amaçlanmıştır. Literatürde bu hasta grubunun böbrek fonksiyonlarını sağlıklı grup ile karşılaştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların büyük bir kısmı 18 yaş altı grubunda yapılmış olup bizim çalışmamızda 2 - 45 yaş grubu hastalar değerlendirilmiştir.

Yaşa göre glomeruler ve tubuler fonksiyonların dağılımı da incelenmiştir. Tranfüzyon bağımlı talasemi grubun da renal komplikasyonların oluşturacağı yük azaltılarak saptanabilecek böbrek hasarları önlenerek hastaların hayat kalitesi arttırılmış olacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım ve Sınıflandırma

Talasemi, hemoglobin molekülünü oluşturan globin zincirlerinden birinin veya daha fazlasının yapılmaması ya da az miktarda yapılması ile karakterize otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalıklar grubudur (18). İlk kez 1925 yılında Thomas Cooley tarafından derin anemi, belirgin hepatomegali, büyüme geriliği ve kemik deformiteleri olan Italyan ve Yunan kökenli dört çocukta tanımlanmıştır (19).

Talasemiler yetersiz üretilen globin zincirine göre alfa (α), beta (β), delta-beta (δβ) ve gama-delta-beta (γδβ) talasemiler olarak sınıflandırılır.

α-Talasemi: Azalmıs veya bozuk α-globin sentezi ya da α-globin sentezinin olmaması ile karakterizedir.

β-Talasemi: Azalmıs veya bozuk β-globin sentezi ya da β- globin sentezinin olmaması ile karakterizedir.

δβ -Talasemi: Hem δ- hem de β-globin sentezinde azalma veya bozulma ya da hem δ- hem de β- globin sentezinin olmaması ile karakterizedir.

γδβ-Talasemi: γ, δ ve β-globinlerin hepsinin sentezinde azalma veya bozulma ya da bu globinlerin sentezinin hiç olmaması ile karakterizedir.

2.2 Epidemiyoloji

Talasemiler başta Akdeniz bölgesi olmak üzere Ortadoğu ve Hindistan dahil Güneydoğu Asya'ya kadar uzanan bölgede yaygın olarak görülmektedir. Bu bölgelerde farklı talasemi ve yapısal Hb çesitleri için gen sıklığı yüksektir. α-talasemiler özellikle Çin, Malezya, Güneydoğu Asya ve Afrika'da sık görülürken β-talasemiler Akdeniz ve Afrika kökenli toplumlarda sıktır (Şekil 2.1).

DSÖ verilerine göre dünyadaki β-talasemi taşıyıcılık oranı % 5.1 olup tüm dünyada 266 milyon tasıyıcı vardır. Bu oran ülkelere ve ülkeler içindeki farklı yerleşim birimlerine göre değişiklik göstermektedir. Örneğin İtalya'nın kuzeyi ve orta kesimlerinde bu oran %0.5-2

arasında değişirken, Güney Sardunya'da %30'lara ulaşmaktadır. Taşıyıcılık, KKTC' de %15'lerde iken, Azerbaycan'da %6.3, Bulgaristan'ın kuzeydoğu bölgesinde %30'dur (20). Günümüzde hızlı nüfus göçünden dolayı, Kuzey ve Güney Amerika ile Avrupa'da da hemoglobinopatiler yaygın olarak görülmektedir (3, 21).



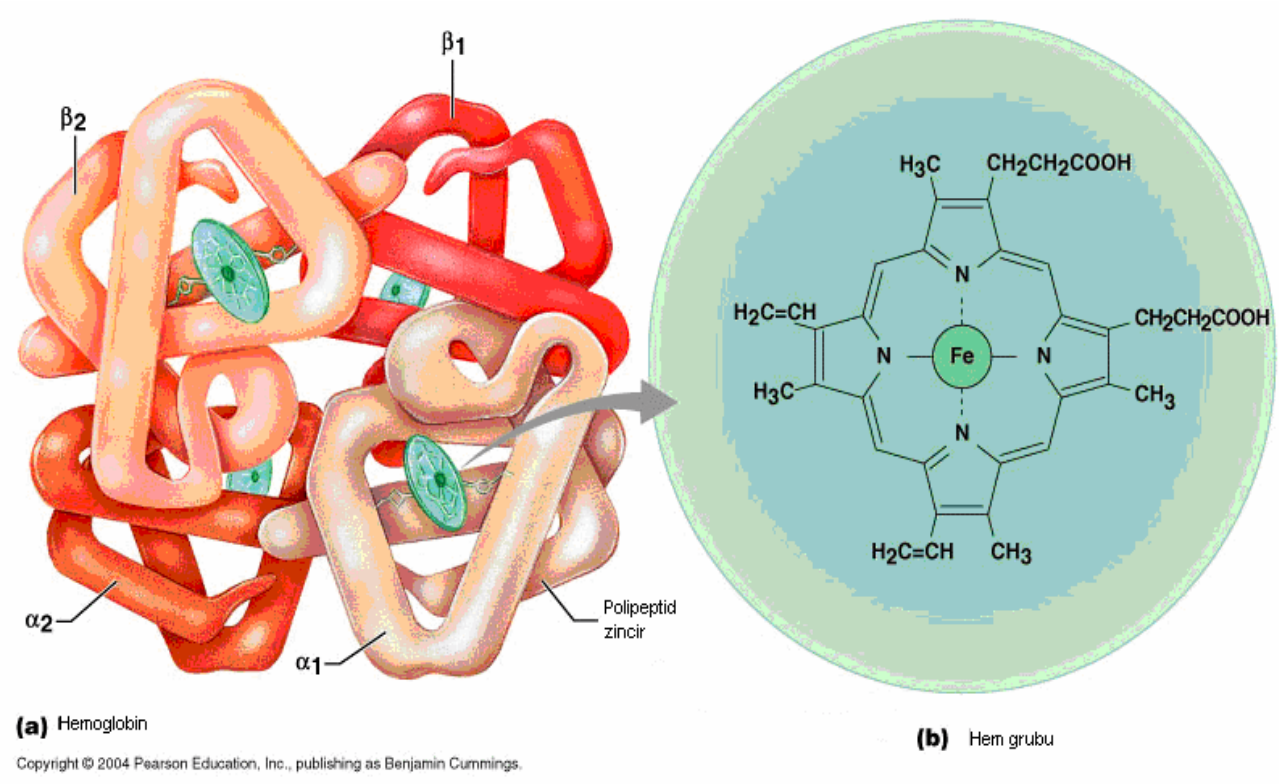
Şekil 2.1. α ve β-talasemilerin dünyadaki dağılımı (20)

Türkiye genelinde β-talasemi taşıyıcılığı oranı %2 olmakla birlikte, bu sayı ülkemizin bazı yörelerinde %10'a kadar çıkmaktadır. Hastalık, hafif klinikli β-talasemi intermedia ile, transfüzyona bağımlı β-talasemi major arasında seyreden çok geniş bir yelpazede görülmekle birlikte, Türkiye'de β-talasemi major olguları daha sık görülmektedir. Türk toplumunda şimdiye kadar 30'u aşkın mutasyon tanımlanmıştır. Bu geniş moleküler çeşitlilik, hastalığa önlem alma stratejilerini ve programlarını önemli ölçüde güçleştirmektedir (22).

2.3 PATOFIZYOLOJİ

2.3.1-Hemoglobin yapısı ve özellikleri

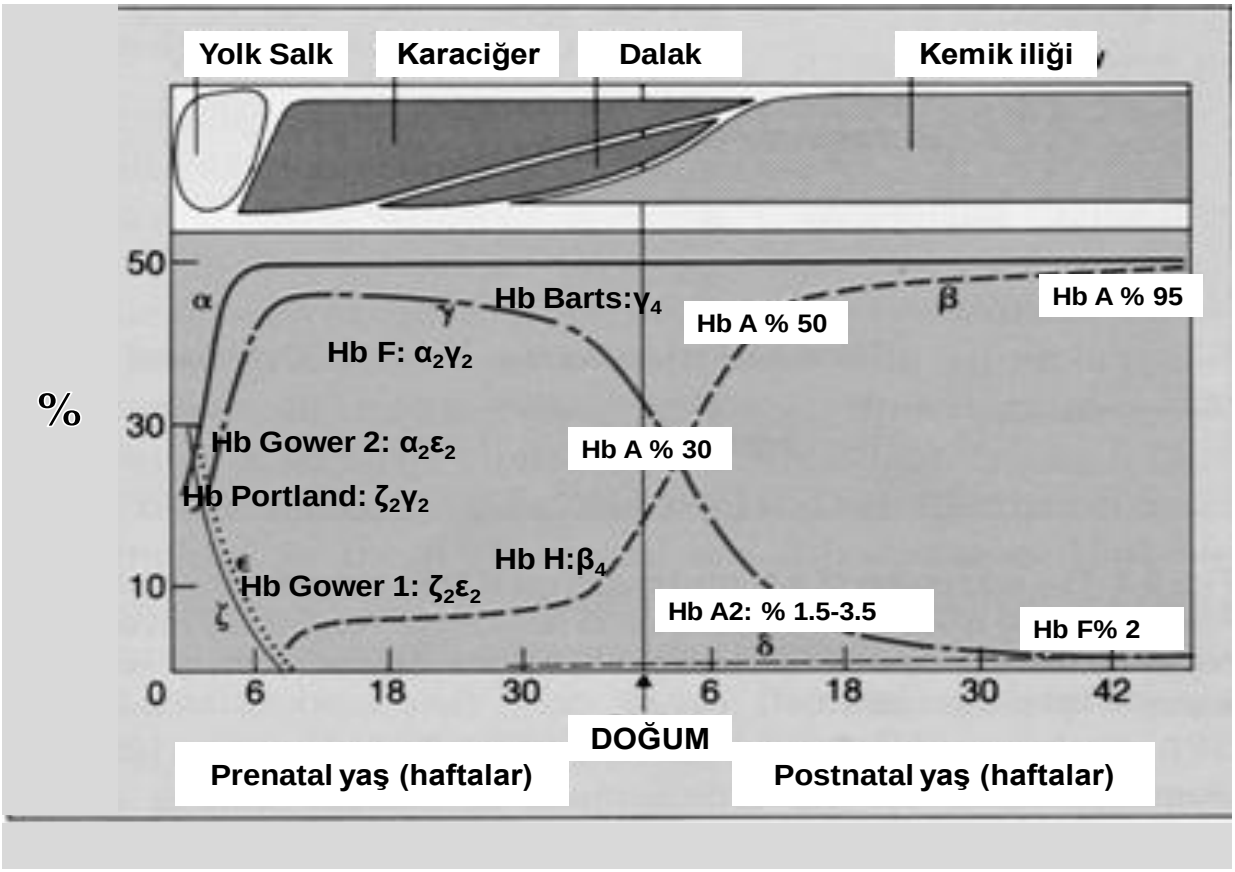
Hb omurgalılarda kırmızı kan hücrelerinde oksijen taşıyan, 64400 dalton ağırlığında, hem ve 4 globin molekülünün bir araya gelmesinden oluşan bir moleküldür. Hem grubu ile globin zincirleri, birbirlerine kovalen bağlarla bağlanır. Hem dört pirol halkası ve bir demir (Fe) atomunun birleşmesinden, globin ise, iki farklı globin çiftinin biraraya gelmesinden oluşur. İnsan Hb'lerinin herbiri, bir çift "α-benzeri" ve bir çift "β-benzeri" globin polipeptidinden oluşan bir tetramerdir. Bu tetrameri oluşturan polipeptid zincirleri özgül aminoasitlerden oluşur. Aminoasitlerin sıralanması birincil yapıyı, aminoasitlerin aralarında hidrojen bağları ile heliksler şeklinde düzenlenmesi ikincil yapıyı oluşturur. Polipeptid zincirlerin katlanarak üç boyutlu bir forma ulaşması ile üçüncül yapı ortaya çıkar. Dört polipeptid zincirinin birleşerek oluşturduğu tek bir molekül ise dördüncül yapıyı oluşturur. Bu zincirler hem aminoasit dizisi bakımından, hem de üç boyutlu şekilleri bakımından birbirlerine benzer (23) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Hemoglobinin yapısı (23)

Globüler Hb molekülünün kompleks yapısındaki hem molekülü tüm insan Hb tiplerinde aynıdır ve hidrofobik bir ortam oluşturan hem cepleri içerisinde yerleşmiştir. Oksijenin kanda taşınması oksijenin Hb ile geri dönüşümlü kombinasyonlar yapması ile sağlanır

Sağlıklı bir erişkinde bulunan Hb'nin en az %96'sı HbA'dır. HbA 2 α ve 2 β zincirinden oluşur (α2β2). Bu zincirler yapısal olarak birbirine benzerdir. Her bir zincirin moleküler ağırlığı 16000 dalton ve 4 zincirin moleküler ağırlığı ise 64000 daltondur. Erişkin Hb'nin %2.5-3.5'luk kısmını oluşturan HbA2 2α ve 2δ zincirinden (α2δ2) ve %2'den azını oluşturan HbF 2α ve 2γ zincirinden (α2γ2) oluşur. α zinciri 141 aminoasit içerirken, β, δ ve γ zincirleri ise 146 aminoasit içerir (1,24). Embriyonik Hb'ler yolk kesesinde büyük ve küçük çekirdekli eritrositler içerisinde gebeliğin 20. haftasına kadar bulunurlar. Eritropoezin karaciğerde başlaması ile fetal Hb içeren eritrositler oluşur. Eritrosit içindeki Hb'nin içeriği gebeliğin evrelerine bağlı olarak değişir. Hb içeriğindeki bu değişiklik α ve β gen kümelerindeki bir dizi aktivasyon ve inaktivasyona bağlı olarak oluşur. Globin gen transkripsiyonundaki mekanizma henüz tam olarak açıklanamamıştır(25). Gelişimin farklı evrelerinde farklı tipte Hb'ler yapılmaktadır. Bunlar sırası ile 12 haftaya kadar olan erken embriyonik dönemde embriyonik Hb'ler, 12. haftadan doğuma kadar fetal Hb ve gebeliğin 6. ayından itibaren erişkin tipi Hb olmak üzere sıralanır. Oksijen bağlama kapasiteleri yönünden farklı olan Hb tiplerinin sentez bölgeleri de farklıdır. Embriyonik globin sentezi yolk kesesinde gebeliğin 3. haftasından 12. haftasına kadar olan dönemde oluşur. Ancak yaklaşık 5. haftada fetal karaciğerde hematopoez başlar ve 12. haftadan itibaren hematopoezin ana kaynağını oluşturur. HbF fetal yaşam boyunca çoğunluğu oluşturan Hb olup doğumda Hb içeriğinin %70'ini oluşturur. Doğum sonrasında HbF düzeyleri hızla azalmaya başlar ve 2 yaşından sonra düzeyi %2'nin altına iner. İntrauterin yaşamın 6. ayında hematopoez karaciğerden kemik iliğine doğru kayar ve kemik iliği yaşam boyu hematopoez görevini üstlenir (Şekil 2.3), (26 ,90).



Şekil 2.3: Hemoglobin yapımı (90)

2.3.2-Hemoglobinin genetik kontrolü

Globin zincir genleri iki farklı gen ailesine mensuptur. β zincir ailesi genleri 11. kromozom üzerinde 5'–ε–Gγ–Aγ–ψβ–δ–β–3' şeklinde sıralanmış olarak bulunur. Bu kromozomda birer tane aktif β, δ, ε geni ve iki tane de aktif γ geni mevcuttur. α zincir ailesi genleri ise 5'–ζ2–ψζ1–ψα2–ψα1–α2– α1–3' şeklinde 16. kromozomda yer almaktadırlar. Bu kromozomda bir tane aktif ζ ve iki tane aktif α geni mevcuttur. Ψb, ψζ ve ψα genleri gelişimin erken devrelerinde aktif olan, daha sonra aktivitesini kaybederek ancak kalıntı seklinde bulunan psödogenlerdir (27).

Genin kodlanan kısımları ekzonlardır. Genin uzunluğu boyunca yer alan intronlar genin kodlanmayan kısımlarıdır. β, γ, ε globin genlerinde olduğu gibi α ve ζ globin genlerinde de iki küçük intron mevcuttur. İntronlar ve yapısal genlerin düzenlenmesinde önemli rol oynayan, genin 5' tarafında bulunan ve şifrelenmeyen bölgeler (untranslated region, UTR) gen kopyalanmasının başlangıcında yer alır. β-globin geninin genel yapısı iki kodlanmayan intron ve üç kodlanan ekzon içeren diğer globin lokusları gibidir. Ekzon 2 hem bağlanmasını ve αβ dimer formasyonunun meydana gelmesini sağlayan yapıları kodlarken, ekzon 3 de 2,3-

difosfogliserat bağlanması ve Bohr etkisi için gerekli olan etkileşimleri oluşturan birçok aminoasidi içeren globin alt ünitesini kodlar (27).

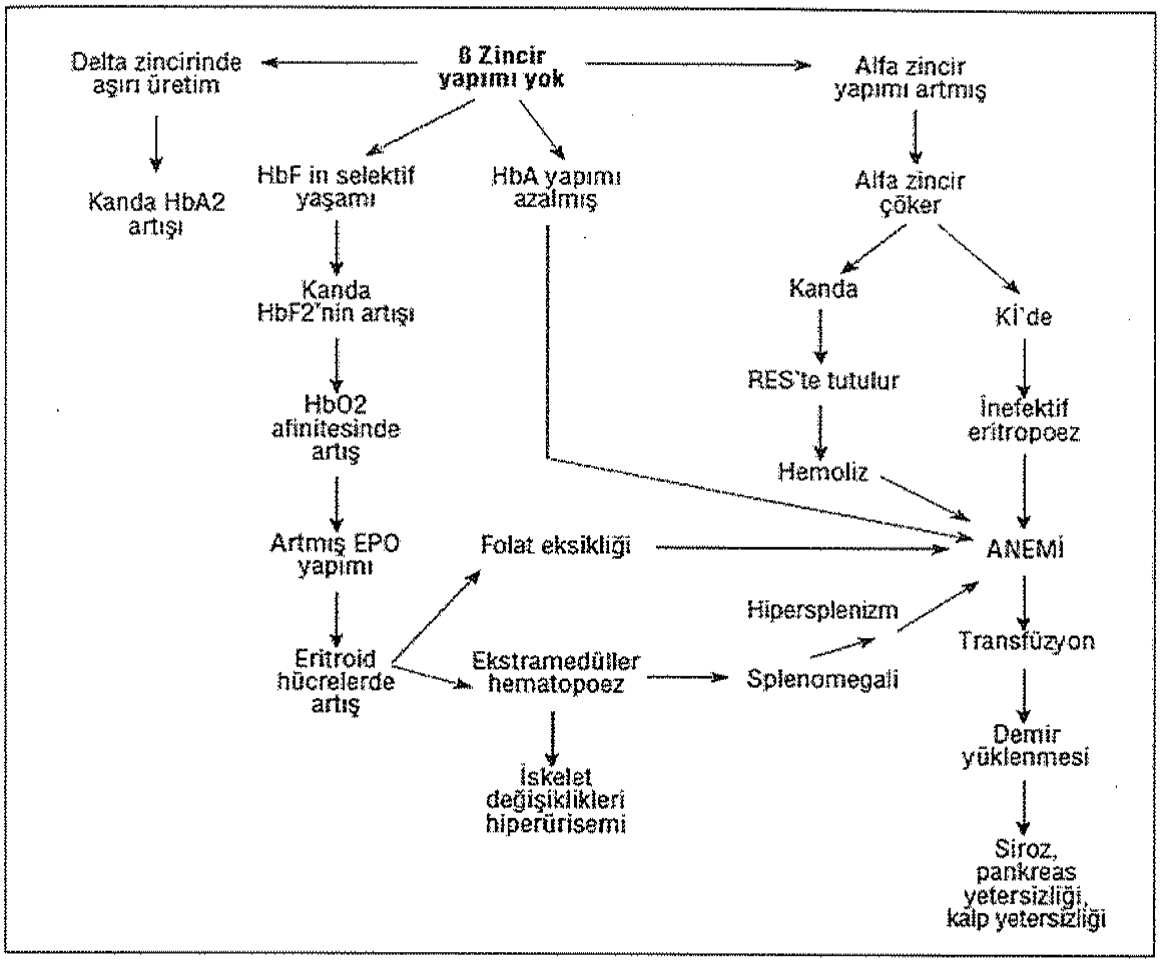
2.3.3- Beta Talasemilerin Fizyopatolojisi

Kalıtsal Hb bozukluklarının bir grubu olan β-talasemiler, β-globin zincir üretiminin azalması (β + talasemi) veya tamamen yokluğuyla (β °-talasemi) karakterizedir. α/non-α-globin sentez oranının dengesizliği β-talasemi sendromundaki hastalığın şiddetini saptamada majör faktördür (28) .

Üretilen Hb'nin doğru fonksiyon göstermesi için α ve β -globin zincirlerinin tam olarak eşleşmesi gerekmektedir. β-talasemideki temel patofizyolojik mekanizma, β zincirinin üretiminin azalması veya hiç olmamasıdır. β -talasemide, α geni etkilenmediğinden α-globinin normal sentezi devam eder. Bu olay α zincirinde görece fazlalığa ve dengesiz globin üretimine yol açar. Serbest α zincirleri eritrosit prekürsörlerinde inklüzyon cisimcikleri yapan presipitatlar oluşturur. Aşırı üretilen α zincirleri hem kemik iliğindeki eritroblastlarda hem de periferik kanda birikir. α, β veya γ globin zincirlerinin oksidasyonu ilk önce methemoglobin üretimine sonra da hemikrom oluşumuna neden olur. Talasemi patofizyolojisinde temel nokta hemikrom oluşumudur. Hemikromlar kırmızı kürelerin membranındaki band 3 proteininin sitoplazmik parçasına bağlanır ve band 3'ün kümelenmesine neden olur. Aynı zamanda protein 4.1'in yapısına bağlanarak yapısını değiştirir. Bütün bu değişiklikler sonucu kırmızı küre membranının stabilitesi ve devamlılığı azalır. Stabilitesi azalan membran nedeni ile kırmızı küreler hem kemik iliğinde, hem de dolaşımda hemolize uğrar ve anemi gelişir. (29). Her ne kadar β -talasemideki anemide primer neden inefektif eritropoez ise de, dolaşımdaki α-zincir inklüzyonlarını içeren olgun eritrositlerin yıkımına bağlı gelişen hemolitik bir komponent de vardır (30).

Tedavi edilmemiş ciddi β -talasemide, inefektif eritropoez 10 kat artabilir. Bu inefektif eritropoezin en önemli nedenlerinden birisi de α-globin zincirlerinin rölatif fazla olmasıdır (31). Bu rölatif fazlalık, normal eritroid olgunlaşmasının birçok aşamasını bozar. Örneğin hücre siklusunun G1 fazında eritrosit prekürsörlerinin intramedüller ölümü ve genç eritroblastların apopitozisini artırdığı gösterilmiştir (32). α-zincir inklüzyonlarını ihtiva eden olgunlaşmış kırmızı seri hücreleri yaşam sürelerini tamamlamadan, özellikle dalağın kan dolaşımından geçerken harap olur. Böylece β -talasemide anemi hem inefektif eritropoez hem de eritrositlerin yaşam sürelerinin kısalmasından kaynaklanır. Anemi böbreklerden eritropoietin yapımının artışı için bir uyarıdır. Talasemi majörlü vakalarda Hb'nin büyük

kısmını oluşturan HbF'in oksijene ilgisi fazla olduğundan dolayı doku anoksisine katkıda bulunarak eritropoietin artışına neden olur. Eritropoietinin etkisiyle kemik iliği aktivitesinin artışına bağlı olarak kafatası ve ekstremite kemiklerinde masif bir genişleme ile bağlı olarak ciddi deformiteler oluşur. Anormal kırmızı seri hücreleri dalak tarafından dolaşımdan kaldırıldığı için dalak büyür. Böylece gelişen splenomegali, anemiye katkısı olan plazma volümünün artşına ve hipersplenizme neden olur. Kemik iliği hiperplazisi esas olarak artmış demir emilimine ve dokulardaki demirin ilerleyici olarak çökmesine neden olur(Şekil 2. 4).



Şekil 2. 4 : Talaseminin patofizyolojisi (25)

Doğumdan sonra fetal Hb yapımı durur. Fakat erişkinde az sayıda kırmızı seri öncüleri γ-zincir üretimine devam eder. γ-zincirleri HbF'i oluşturmak için α zincirleriyle kombine olduklarından dolayı β-talasemili hastaların kemik iliklerinde rölatif olarak fazla γ- zincir yapan hücreler α zincir presipitasyonunun zararlı etkisine karşı kısmen korunmuş olur (27). Ancak HbF'deki bu kısmi fazlalık α-globin zincirlerinin rölatif fazlasını ve β-globin zincirlerinin azalmış sentezini kompanse etmede yetersizdir (33). γ-globin zincir sentezi

yapan hücreler selektif yaşama avantajına sahip oldukları için çevre kanında da bulunurlar ve bu sebeple yüksek fetal Hb seviyesi β-talaseminin karakteristik bir bulgusudur. δ-zincir sentezi bozulmadığı için HbA2'de rölatif veya mutlak artışı β -talaseminin diğer karakteristik bulgusunu oluşturur.

Aneminin eritrosit transfüzyonlarıyla düzeltilmesi, eritropoez uyarısını durdurur ve kemik deformitelerinin oluşması önlenir, büyüme ve gelişme normal olur. Diğer taraftan her bir ünite eritrosit süspansiyonu 200 mg civarında demir içerir. Düzenli eritrosit transfüzyonları sonucunda başta miyokard, karaciğer, endokrin bezler ve böbrek gibi birçok organda demir birikir.

2.3.4-Alfa Talasemilerin Fizyopatolojisi

Alfa talaseminin en yaygın türleri normal insanlarda 16. kromozomun iki kopyasından α-globin gen lokusunun bir, iki, üç ya da dördünün delesyonundan kaynaklanır. Klasik α-talaseminin tipleri etkilenen gen sayısıyla tanımlanır. α-talasemi 2'de (sessiz taşıyıcı) dört allelden birisinde delesyon vardır. Asemptomatiktir fakat taşıyıcı olarak geçiş gösterir ki diğer ebeveynden ilave α-talasemi allelinin nesile aktarılması ile şiddeti artabilir. α-talasemi 1 taşıyıcılığı aynı kromozomdan α-globin geninin iki ilişkili kopyasının delesyonundan kaynaklanır. Hafif anemi ile birlikte yaymada hafif hipokromi ve mikrositik değişikler görülür ve yüksek Hb A2 olmadan ve genellikle daha az dramatik değişikliklerle β-talasemi taşıyıcılığına benzer.

Hb H hastalığı bir ebeveynden α-talasemi 1 ve diğer ebevenyden α-talasemi 2'nin kalıtımını içerir. Bunun için 4 α-globin allelinden 3'ü eksiktir. Yalnız küçük miktarda Hb A oluşur. Fazla β-zincirleri stabil olmayan Hb gibi davranan erişkin tipi anormal hemoglobin Hb H (β 4)'da birikir. Bu hastalarda enfeksiyonlar, ilaçlar ve diğer oksidan streslerle artan orta-ağır derecede hemolitik anemi görülür. Serbest β -zincirleri serbest α-zincirlerine göre daha çözünür olduğundan eritrosit öncülleri şiddetli β -talasemiden farklı olarak genellikle kemik iliğinde gelişmelerini sürdürür.

Hb Barts olan hidrops fetalis (γ4) α-globin genlerinin tamamen yokluğuna ve bu yüzden fetal ve erişkin Hb sentezinin hiç olmamasına yol açan her iki ebeveynden α-talasemi 2 kromozomunun kalıtımını kapsar. Eritroid öncüllerde γ-zincirlerinden oluşan Hb Barts birikir. Hb Barts'ın çözünürlüğü kötüdür ve oksijene oldukça yüksek ilgi gösterir. Dokulara oksijen dağıtımı çok bozuk olduğundan bebeklerde konjestif kalp yetersizliği (hidrops) gelişir ve genellikle doğmadan ölürler.

2.4- Klinik Bulgular ve Tanı

2.4.1-Beta Talasemilerde Klinik Bulgular ve Tanı

β -talasemiler 4 klinik sendromu kapsar, bunlardan ikisi "sessiz taşıyıcı" ve "β-talasemi minör" olarak adlandırılır ve genellikle semptomsuzdurlar. Diğer ikisi tıbbi takip ve tedavi gerektiren "talasemi intermedia" ve "talasemi majör"dür. Ciddi formlar sıklıkla mutant bir β-globin alleli için homozigot veya birleşik heterozigot olanlardan kaynaklanır (1).

"Sessiz β-talasemi" terimi, heterozigotlardaki hafif β-talasemik durumlar için kullanılmaktadır. Bu olgularda hematolojik parametreler, HbA2 ve HbF düzeyleri genellikle normal olduğundan tanımak zordur, sadece in vitro zincir sentezinde hafif bir dengesizlik gözlenebilir (1).

β-talasemi minör 2 β - globin geninden yalnızca birisinin β -talasemi mutasyonu taşıdığı, eritrosit morfolojisinde belirgin anormallikler olan fakat genellikle normal veya hafif anemi ile seyreden asemptomatik bir hastalıktır. Tesadüfen veya anemisi olan bir hastanın ailesinin araştırılması sonucunda saptanır. Olguların periferik kan yaymasında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, hedef hücre, bazofilik noktalanma olabilir. Hb düzeyi genellikle 9–11 gr/dL, ortalama eritrosit hacmi (Mean Corpuscular Volüm, MCV) 50–70 fL arasındadır. Eritrosit sayımında artış (>5.000.000/mm3) gözlenir. Hb elektroforezinde erişkin minör Hb'i olan HbA2 artmıştır ve genellikle % 3.5–7 arasında değişmektedir Bu hastaların yaşam süreleri normaldir (1, 23, 34).

Talasemi intermedia şiddetli talasemi major ile talasemi minör arasında çok çeşitli genotipik yapıda olabilen bir anemi tipidir. Moleküler ve klinik olarak geniş bir yelpaze içindedir. TM yakın olgularda Hb değeri 5–7 g/dL arasında değişir. Splenomegali, kemik değişiklikleri, gelişme geriliği ve ekstrameduller hematopoezin şiddetine göre transfüzyon ihtiyacı duyarlar. Hafif olgularda ise klinik bulgular daha siliktir ve transfüzyon ihtiyacı genellikle yoktur, bununla birlikte daha ağır olgular hayat boyu transfüzyon bağımlı olabilirler. Transfüzyonlara ilave olarak artan gastrointestinal demir emilimi hemokromatozise neden olabilir ve buna bağlı komplikasyonlar oluşabilir.

TM klinik olarak β -talasemilerin en şiddetli formudur. Yenidoğan klinik olarak normal görünümde olup yenidoğan döneminden itibaren β-globin zincir sentezinin azalması, globin sentezinin azlığı ya da tamamen yokluğu ve defektif eritrosit üretimi nedeniyle gelişen etkin olmayan eritropoez ve hemoliz sonucunda hayatın ilk yılında ilerleyici ve şiddetli hemolitik anemi gelişir. Aşırı miktarda α zincir birikimi söz konusudur. Doğumdan sonraki 6–12 ay

içinde solukluk, irritabilite, anoreksi, ateş ve abdomende genişleme görülür. Hastalarda kısa boy, göreceli olarak büyük bir baş ve karın şişliği gelişir. Maksiller hiperplazi, burun kökü çöküklüğü ve üst dişlerin öne fırlaması gibi kraniyofasiyal değişiklikler eskiden talasemi yüzü olarak adlandırılan görünüm oluşturur. Hastalarda hafif bir sarılık ile birlikte karaciğer, dalak ve kalp büyüklüğü bulunabilir. Laboratuvar bulguları olarak periferik kan yaymasında normoblastlar ve eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, polikromazi, bazofilik noktalanma, hedef hücreler ve parçalanmış eritrositler vardır. İlk transfüzyondan önce Hb düzeyi 2.5–6.5 g/dL arasında değişebilir. Hipokrom ve mikrositer bir anemi söz konusudur. Retikülosit sayısı genellikle %1'in altındadır. Hastalarda trombosit sayısı normal bulunurken, lökositoz gözlenir. Artmış indirekt bilirubin ve hemoliz görülebilir. İdrarda ürobilinojen artmıştır. Bazı aminoasitlerin (sistin, histidin, tirozin, lizin, serin,valin) idrarla atılımı artmıştır (35). Serum demiri ve transferine bağlanmayan demir kısmı artmıştır. Hb elektroforezinde HbA2 ve HbF bulunmaktadır, HbA ise azalmıştır (β+ tip) veya hiç yoktur (β ° tip). Sonuç olarak, ilerleyici splenomegali, enfeksiyonlara yatkınlık, sosyoekonomik faktörler ve tıbbi hizmetlerin ulaşılabilirliğini kapsayan edinilmiş ve çevresel faktörlerin bir kısmı hastalığın şiddetini değiştirebilir. Hastalar düzenli olarak 20–30 günde bir ömür boyu kan transfüzyonuna ihtiyaç gösterirler. Tedavi edilmeyen hastalar ilk 5 yıl içinde şiddetli anemi ve enfeksiyon nedeni ile kaybedilirler (1, 24). Belirtilen bu bulgular düzenli ve yeterli eritrosit transfüzyonu ile baskılanır ve hastalar tamamen normal bir fiziksel görünüme kavuşabilirler.

2.4.2-Alfa Talasemilerde Klinik Bulgular ve Tanı

Sessiz α-talasemi taşıyıcılığı, semptom ve laboratuvar bulguları bakımından tamamen sessiz olabilir. α-talasemi taşıyıcılığı hafif anemi olan ya da anemi olmayan hastalarda mikrositoz ile fark edilir ve fazla sayıda hedef hücreleri ve anizositozu olan hipokrom mikrositik anemi ile karakterizedir. Hb H hastalığı olan hastalar bazen yenidoğan sarılığı bazen de hemolizle gelir çünkü α-globin gen eksikliği fetal hayatta tanımlanır. Yenidoğanlar yüksek Hb Barts düzeylerine sahiptir ve hemoliz bulgularıyla mikrositik anemisi olan erişkin kopyalarına benzer. Hb H moleküler hibridizasyon teknolojisiyle kolaylıkla tespit edilebilir. DNA incelemeleri ya da globin sentez değerlendirmesi fetüste teşhisi doğrulayabilir. Hidrops fetalis teşhisi Rh ya da ABO immun uyuşmazlığı yokluğunda hidropik bebeğin varlığıyla ve elektroforezle Hb Barts'ın üstünlüğüne ek olarak karakteristik hipokromik mikrositik yayma bulgularıyla kolaylıkla konulabilir.

2.5-TALASEMİ HASTLARINDA KOMPLİKASYONLAR

Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında görülebilecek komplikasyonlar multifaktöriyeldir ve hastanın tedaviye uyumuna göre değişkenlik gösterir. Komplikasyonların patofizyolojisi anemi, inefektif ekstramedüller hematopoez ve tedavi ilişkili yan etkilerden kaynaklanmaktadır. Tedavi ilişkili başlıca yan etkiler transfüzyona bağlı demir birikimi, transfüzyonlar ile ilişkili enfeksiyonlar ve şelatörlerin yan etkileridirler. Talasemilerde görülen başlıca komplikasyonlar şunlardır.

1. Kardiyak komplikasyonlar
2. Hepatobiliyer komplikasyonlar
3. Endokrin komplikasyonlar
4. Enfeksiyonlar
5. iskelet değişiklikleri

2.5.1- Kardiyak Komplikasyonlar

Transfüzyon bağımlı Talasemi hastalarında ölüm sebeplerinin başında kardiyak hemosiderozis ve buna bağlı olarak gelişen ritm bozuklukları ve tedaviye dirençli kalp yetersizliği gelmektedir. Kronik anemiye bağlı dilatasyon erken yaşta başlamakta, on yaşından sonra hemosiderozise bağlı ritm bozuklukları (supraventriküler taşikardi atrial fibrilasyon), EKG anormallikleri (uzamış PR intervali ST çökmesi) gelişebilmekte, hatta perikardit ve konjestif kalp yetersizliği gibi ciddi klinik durumlar görülebilmektedir(36).

2.5.2-Hepatobiliyer Komplikasyonlar

Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında yaş, transfüzyon miktarı, karaciğer demir konsantrasyonu ile direkt ilişkili olarak karaciğerde fibrozis gelişebilmektedir. Transfüzyonlar hepatit B ve hepatit C geçişine neden olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu, fibrozis ve siroza neden olabilmektedir. Transfüzyonla ilişkili hepatitlerde %90'nın üzerinde hepatit C sorumludur. Safra kesesi taşları ve koagülopati de görülebilir (37,38).

2.5.3-Endokrin Komplikasyonlar

Talasemi hastalarında sık görülen komplikasyonlar boy kısalığı, puberte gecikmesi, hipogonadizm ile seksüel fonksiyon bozukluğu, osteoporoz gibi kemik hastalıkları, diyabet, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizmdir. Hipogonadizm ve gecikmiş puberte yayınlarda en sık

endokrinolojik problem olarak karşımıza çıkmaktadır (33,34).

2.5.4-Enfeksiyonlar

Enfeksiyöz komplikasyonlar TBT hastalarında mortalitenin ikinci sıklıktaki nedenidir. Tekrarlayan transfüzyonlar, splenektomi, çinko eksikliği makrofajların kemotaksis ve fagositozundaki defektler ve başka birçok immünolojik defekt sonucunda hastalar enfeksiyonlara yatkın hale gelmektedir. Transfüzyonla bulaşan viral hepatitler, başlıca hepatit C karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinomaya yol açabilmektedir (41,42).

2.5.5-İskelet Değişiklikleri

Transfüzyon tedavisinin yetersiz olduğu hastalarda aşırı eritropoez intramedüller kavitenin genişlemesine yol açmaktadır. Erken değişiklikler el ve ayaklarda olup metakarpal, metatarsal ve falankslarda dikdörtgen ve konveks bir görüntü oluşur. Ek olarak maksiller hipertrofi, dental deformite, maloklüzyon, frontal ve zigomatik kemiklerin büyümesi kaba yüz görünümünü oluşturmaktadır. Maksillanın aşırı büyümesi ile maloklüzyon, vertebranın büyümesi nedeniyle sinir kompresyonu ve paraparezi oluşabilir. Talasemik hastaların % 51' inde osteoporoz tespit edilmiştir (43). Osteoporoz, anemi, kemik iliğinin çok aktif olması, diyetle az miktarda kalsiyum alınması, kemiklerde demir düzeyinin artması, zayıf beslenme, gecikmiş ergenlik ya da hipogonadizın ve genetik faktörlerden kaynaklanır (44).

2.6-Beta Talasemi Tedavi

2.6.1- Transfüzyon

TBT hastaların tedavisindeki temel nokta düzenli eritrosit transfüzyonu ve şelasyon tedavisidir (45). Transfüzyon tedavisine başlanan hastalarda hemoglobin düzeylerinin yükselmesiyle hipoksi önlenir. Ayrıca masif eritroid seri aktivitesi ve intestinal demir emilimi azalır. Transfüzyon ve şelasyon tedavilerinde amaç hastada normal fiziksel görünüm, büyüme ve cinsel gelişme, kaliteli bir psikososyal yaşam, komplikasyonların önlenmesi ve/veya ertelenmesini sağlamaktır (45,46).

Özetle transfüzyonun amaçları aneminin düzeltilerek doku hipoksisinin azaltılması, eritropoezin baskılanması, demir absorbsiyonunun inhibisyonudur. Talasemi tanısı doğrulanmış hastalarda transfüzyona başlama kararı derin aneminin varlığına bağlıdır. Farklı transfüzyon rejimleri ortaya atılmıştır ama yıllar içinde transfüzyon öncesi hemoglobinin 9-

10 gr/dl, transfüzyon sonrası hemoglobinin 13-14 gr/dl olduğu transfüzyon şekli kabul görmüştür. Bu düzeyde istenen hayat kalitesi sağlanır, büyüme bozukluğu, organ hasarı ve kemik deformiteleri önlenir (9,43). Transfüzyon sıklığı genellikle 2 ile 4 hafta arasındadır. Kısa aralıklarla transfüzyon genel kan ihtiyacını azaltabilir fakat hayat kalitesini olumsuz etkilediği için çoğunlukla tercih edilmez. Transfüze edilecek kan miktarı hastanın hemoglobin seviyesine, ağırlığına ve hedef hemoglobin düzeyine bağlı olarak değişir (47). Genel olarak transfüzyon miktarı kan hacminde hızlı artışı önlemek için 15-20ml/kg/gün'ü geçmemeli ve transfüzyon hızı 5ml/kg/st' dan fazla olmamalıdır. Transfüzyon tedavisinin etkinliğini izlemek için, transfüzyon öncesi ve sonrası hemoglobin düzeyi, verilen eritrosit süspansiyonunun miktarı ve hematokrit düzeyi, transfüzyon aralığı, hemoglobindeki günlük düşüş gibi ölçütler kullanılmaktadır. Bu ölçümlerle hastanın transfüzyon gereksinimi ve alınan demir miktarı gibi iki önemli parametre hesaplanır. Eritrosit transfüzyonu, talasemi hastaları için hayat kurtarıcı olmasına rağmen bir dizi komplikasyonların gelişmesinden sorumludur. Hastaları mevcut risklere karşı korumak için gerekli önlemler alınmalıdır. Vücutta demir birikimi komplikasyonlar içinde en belirgin olandır.

2.6.2-Splenektomi

Düzenli transfüzyon ve yeterli şelasyon tedavisi sonucu splenektomi gereksinimi talasemi majorlu hastalarda eski yıllara göre çok azalmıştır. Masif splenomegaliye bağlı gelişen hipersplenizm (splenomegali ve bisitopeni ya da pansitopeni birlikteliği) ve transfüzyon gereksiniminde artış durumlarında splenektomi yapılır. Yılda 200-250ml/kg'ı aşan transfüzyonlarda splenektomiden fayda görüldüğü tesbit edilmiştir. Splenektomi sonrası birkaç yıl taransfüzyon gereksinimi azalmaktadır (49).

Splenektomi sonrası özellikle kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına karsı yatkınlık arttığı için operasyon sıklıkla 5 yaş sonrasına ertelenmektedir. Hastalar splenektomi öncesi kapsüllü bakteri enfeksiyonlardan korunma amacıyla aşılanmalıdır. Aşının koruyucu olmadığı suşlara karşı korunabilmek için de özellikle küçük yaştaki hastalara antibiyotik proflaksisi uygulanmalıdır (49)**.**

2.6.3-Şelasyon

Düzenli kan transfüzyonları hayat kurtarıcı olmakla birlikte 1 ünite kan transfüzyonu ile vücuda 200 mg demir girer. Çocuk ve erişkinlerde demir birikiminin ana nedeni düzenli kan transfüzyonudur. Transfüzyonlarla vücutta yılda yaklaşık 4-8 gr, artmış emilimle yılda 1-2 gr demir birikir. Vücutta fazla demiri uzaklaştıran bir mekanizma olmadığından artan demir depo edilir. Artan demir hücrede hidroksi radikalleri oluşturarak membran hasarına, protein denatürasyonuna ve hücre ölümüne neden olur. Çeşitli organlarda biriken demir organ

disfonksiyonuna neden olabilir. Tedavi edilmeyen demir yükünün riskleri çocuk ve erişkinde aynıdır. Şelasyon tedavisi almayan hastalar kalpte oluşan demir birikimine bağlı olarak hayatın 2 ya da 3. dekadında kaybedilirler. Şelasyon zamanında başlanır ve düzenli uygulanırsa hastalarda yaşam beklentisi normal populasyona benzerdir.

Şelasyon tedavisinin amacı hücre dışında transferine bağlı olmayan demir (NTBI) , çeşitli organlarda ferritin ve hemosiderin olarak depo edilmiş demiri azaltmaktır. Şelasyon tedavilerinin geliştirilmesinde kalp demirinin azaltılması en fazla önceliğe sahip hedeftir (50).

Geleneksel olarak demir şelasyon tedavisi, 10-20 kez transfüzyonu izleyerek ve/veya serum ferritin seviyeleri 1000 ng/ml ' ye ulaştığında başlatılır (91,92). Bazı otörler düzenli transfüzyon programının birinci yılında karaciğer biyopsi veya son yıllarda girişimsel olmayan bir yöntem olarak karaciğer MR ile karaciğer demir yoğunluğunun (KDY) ölçülerek, >3 mg/gr olunca başlanmasını önermektedirler (93,94). Demir şelasyon tedavisinin temel amacı KDY 3-7 mg/gr, serum ferritin düzeyini ise 500-1000 ng/ml arasında tutmaya çalışmak olmalıdır (95,96).

2.6.3.a-Desferroksamin (DFO)

Demir yükünün tedavisinde kullanılan ilk ilaç desferroksamindir. Oral emilimi olmadığı için parenteral kullanılır. Taşınabilir pompa aracılığıyla haftada 5-7 gece, 8-12 saatlik cilt altı infüzyon şeklinde verilir. Ortalama doz çocuklarda 20-40 mg/kg, erişkinlerde 30-50 mg/kg'dır (47,48). DFO'nin 1970'lerin ortalarında şekillenen uygulaması talasemik olguların yaşam süre ve kalitelerini iyileştirmede dönüm noktası olmuştur (38,48,51,52).

DFO ile demir atılımı esas olarak idrardan olsa da yüksek dozlarda demir atılımı öncelikle safra yoluyla olur. Desferroksamin mesylate (desferal) fazla demiri uzaklaştırmada altın standart tedavidir, bu nedenle şelatörlerin etkinliğine DFO ile karşılaştırılarak bakılır. DFO öncesi dönemde hastaların ortalama yaşam süresi 16 yaş iken, DFO sonrası dönemde yasam süresi 3-4. dekada kadar uzamıştır (50,53). DFO'nun erken ölümleri önlediği ve uzun vadede yan etkilerinin az olduğu gösterilmiştir, ancak plazma yarı ömrü kısa olduğundan pompa ile cilt altı sürekli infüzyon verilmesi veya port-a-catch aracılıgıyla devamlı intravenöz uygulama gerekmektedir. Kullanımındaki bu zorluk nedeni ile hastalarda yüksek oranda tedavi uyumsuzluğu görülmekte ve bu durum tedavinin başarısını düşürmektedir. DFO'nun yan etkileri. lokal cilt reaksiyonları, aşırı duyarlılık, göz ve kulak toksisitesi, iskelet bozuklukları, yersinia enterokolitika enfeksiyonu, nadiren anaflaksi, pulmoner fibrozis ve renal bozukluklardır. Bu yan etkiler sıklıkla doz bağımlıdır (50). Oküler veya işitsel toksisite varlığında, semptomlar kısmen veya tamamen düzelinceye kadar DFO tedavisi sonlandırılmalıdır. DFO kullanımı beta talasemi olgularında genellikle demir yükünü

azaltarak büyümeyi iyileştirir. Ancak hızlı büyüme döneminde, düşük demir yükünde yüksek dozlarda verilirse büyümeyi olumsuz etkilemektedir. DFO kullanımına bağlı distal ulnar, radial ve tibial metafizlerde radyolojik anomaliler tanımlanmıştır (38). DFO kullanımındaki zorluk, tedavi başarısını olumsuz etkilediğinden ağızdan alınacak şelatör tedavisi arayışı süregelmiştir (50).

2.6.3.b-Deferipron (DFP)

Ağızdan etkili ilk demir şelatörüdür. İnsanlarda klinik kullanımı 1987 yılında başlamıştır. Üç şelatör molekülü bir demir atomu bağlar. Emilimi hızlıdır ve %75 i ilk 24 saatte idrarla atılır. Desferroksamine benzer etkinliği gösterilmiştir. Etkisi esas olarak NTBI' in mobilizasyonu ve atılımı şeklindedir. Karaciğerdeki demiri 75mg/kg/gün dozda etkin olarak azalttığı gösterilmiştir. Tek başına ya da DFO ile birlikte kullanılabilmektedir. Kardiyak T2* MRI ile yapılan değerlendirmede DFO' ya göre kardiyak demiri uzaklaştırmakta daha etkin olduğu gösterilmiştir. DFP ve DFO' nun 1 yıllık etkinlikleri değerlendirildiğinde ferritin düzeylerindeki azalma farksız bulunmuştur. DFP + DFO kombinasyonu ile DFP karşılaştırıldığında demir atılımı DFP grubuna göre daha fazla olmakla birlikte şelasyon etkinliği açısından her iki grupta anlamlı fark bulunmamıştır (50). DFP' nin en ciddi yan etkisi agranülositozdur. Genellikle tedavinin ilk aylarında ve splenektomili olmayan olgularda daha sık tanımlanmaktadır bu nedenle DFP kullanımı sırasında 7-10 gün aralarla kan sayımı kontrolü yapılması önerilmektedir (38,54). DFP' nin en sık yan etkisi ise bulantı ve kusmadır(55). Bulantı ve kusmanın tüm önlemlere karşın ısrarla devam etmesi, ilacın sonlandırılmasına neden olabilir(38).

2.6.3.c-Deferasiroks (DFX)

Tridentat bir demir şelatörü olup, bir demir molekülünü bağlamak için 2 molekül DFX gerekmektedir. Ağızdan alındıktan sonra hızla emilir. Demir için yüksek derecede seçicidir. Yarılanma ömrü 11-19 saattir. Uzun yarılanma ömrü nedeni ile günde tek doz alınması uygundur. Etkisi desferoksamine eşittir. DFO demiri esas olarak bağırsaklardan bir kısmını da böbreklerden atar, DFX ise demirin nerdeyse tamamını bağırsaklar yoluyla atar. Bu iki şelatörün vücutta aynı yerde biriken demiri mi, yoksa farklı yerlerde biriken demiri mi uzaklaştırdığı bilinmemektedir (56). TM tanılı 192 hastada 1 yıllık prospektif çalışma sonunda DFX 32,6 mg/kg/gün dozunda kullanımı ile kardiak demir birikiminde azalma görülürken sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değeri stabil kalmıştır (56).

DFX'in yüksek lipofilik özelliğinden dolayı kalp ve kan beyin bariyerini geçmesi beklenir. İki yaşın üstündeki tüm hastalarda kullanılabilmektedir. Sık görülen yan etkiler serum kreatinin düzeyinde hafif artma, deri döküntüsü, bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan

etkileridir. Deri döküntüsü ve gastrointestinal semptomlar zamanla gerilerken, kreatinin seviyesindeki artış doz azaltılmasını gerektirebilir. Yetersiz dozlarda karaciğer demir yükü arttığından karaciğer enzimleri yükselebilir bu durumda DFX dozu artırılmalıdır. Sağırlık, katarakt gelişimi, gibi yan etkiler DFO ve DFX'de aynı bulunmuştur. Çalışmalarda 20-30mg/kg desferasiroksun desferoksamine benzer etki gösterdiği sonucuna varılmıştır. DFX' in diğer şelatörler ile kombine kullanıldığı çalışmalar yapılmaktadır (50). Gelişmekte olan ülkelerde şelasyon tedavisi hastada risk-yarar değerlendirmesi ve tedavi maliyeti göz önüne alınarak yapılmalıdır. Gelecekte şelatör tedavilerinin monoterapiden çok kombine olacağı düşünülmektedir (50).

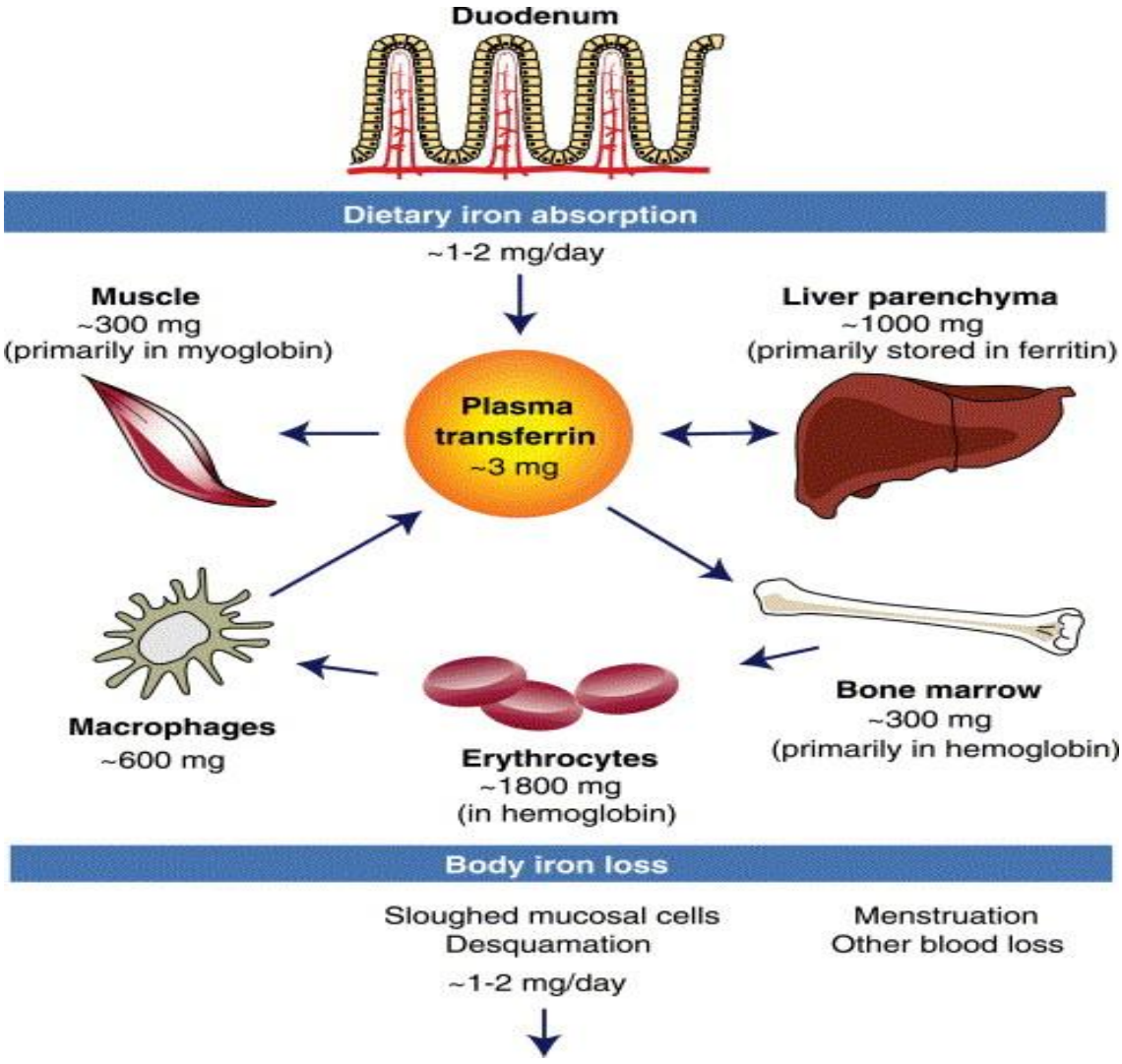
2.6.4-Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Talasemide ilk nakil, 1981 yılında HLA uygun kardeşten yapılmıştır ve halen tek küratif tedavi olarak uygulanmaktadır. Tedavi başarısı %80 civarındadır ve sıklıkla allojenik kaynaklı kök hücreler kullanılmaktadır. Kök hücre naklinde temel amaç etkisiz talasemik eritropoeze yol açan hücreler yerine normal eritropoez potansiyeline sahip hücreleri yerleştirerek hemolitik anemiyi ve transfüzyon komplikasyonlarını engellemektir. Allojenik transplantasyonda en fazla tercih edilen donör, riski en az olduğu için doku tipi tam uygun kardeştir. Bunun dışında alternatif donörler, yani doku tipi kısmi uygun veya haploidantik aile bireyleri veya aile dışı donörler kullanılarak yapılan transplantasyonlar daha riskli olmakla birlikte günümüzde başarıyla pek çok merkezde yapılabilmektedir. Transplantasyonla ilişkili en sık ölüm nedeni enfeksiyondur (57,58).

2.7-Demir Metabolizması

Demir bir çok canlı için yaşamsal öneme sahip bir elementtir. Erişkin bir erkekte ortalama 3-4 gram demir bulunmaktadır. Bunun % 60-65'i Hb'de, %10'u myoglobinde, %5'i hem içeren enzimlerde (katalaz,sitokromlar), demir-sülflir kompleksi mitokondriyal enzimlerde ve demire bağlı enzimlerde (prolil ve lizil hidroksilaz, ribonükleotid redüktaz), kalan %20-25'i ise ferritin veya hemosiderin şeklinde depolanmaktadır. Az miktarda demir plazmada transferrine bağlı olarak dolaşmaktadır (25). Demir vücutta sıkı bir denge halinde tutulmaktadır. Beslenme ile günde ortalama 10- 20 mg demir alınmakta ve 1-2 mg kadarı barsaktan emilmekte, bunun dışında organizma mevcut vücut demirini tekrar kullanarak demir ihtiyacını sağlamaktadır. Günlük demir kaybı ise barsak mukoza hücrelerinin deskuamasyonu, cilt, idrar, safra yolu ve kadınlarda menstürel kanamalarla olmaktadır. Demir aktif transport ile emilmekte, kanda transferrine bağlı olarak taşınmakta, böylece vücutta

transferin reseptörüne sahip herhangi bir doku tarafından alıma hazır duruma gelmektedir. Demir fazlalığında çeşitli dokularda serbest demir birikebilmekte ve serbest demir hücreler için hasarlayıcı olan serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olarak organ fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır (şekil 3),(59).



Şekil 2.5:Vücutta normal demir dağılımı ve metabolizması (59).

2.7.1-Demir toksisitesi

Normal bireylerde, transferrinin demir satürasyonu %20-35 arasındadır. Transfüzyona bağımlı

anemilerde transferin satürasyonu %100'e kadar ulaşmakta, demir taşınması 2-3 kat yükselebilmektedir. Vücudumuzda biriken demirin atılması için düzenleyici bir mekanizma bulunmamaktadır. TBT hastalarında düzenli kan transfüzyonları ve etkisiz eritropoez ile barsaktan demir emilimde artış vücutta aşırı demir birikimine neden olmaktadır. Günlük

demir ihtiyacımız 1mg iken, 1 ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 200mg demir içermektedir. Ayrıca günde en fazla 2-4 mg demir vücudumuzdan uzaklaştırılabilmektedir. 3-4 hafta aralarla 1-2 ünite eritrosit süspansiyonu alan TBT grubunda yılda 5-10g kadar demir birikimi oluşabilmektedir (13). Transfüzyon gerektirmeyen Tİ hastalarında dahi demir birikiminin olması artan demir absorbsiyonunun önemini göstermektedir (6).

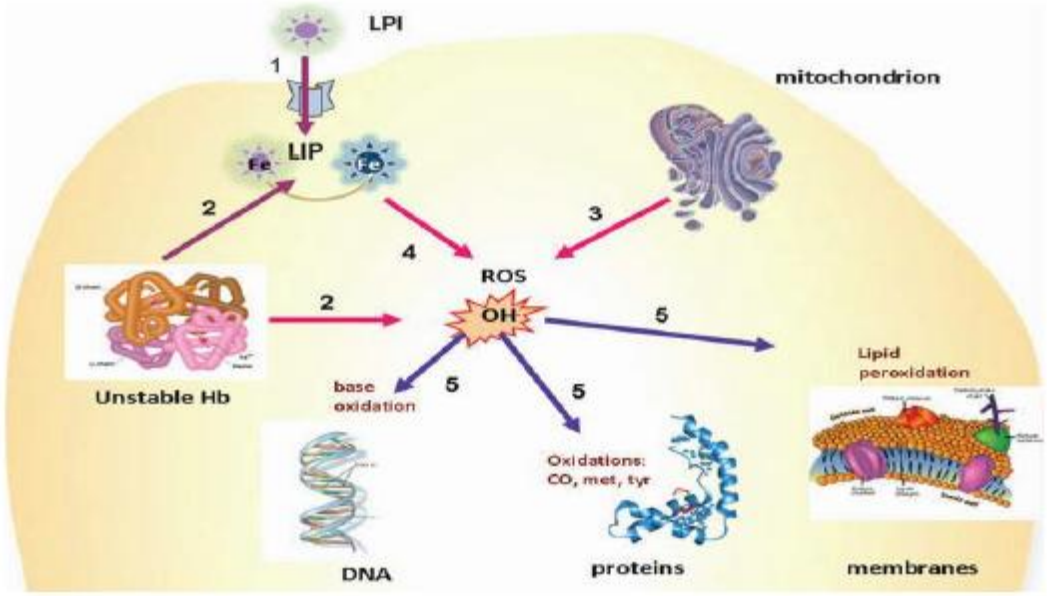
NTBI başlıca dalakta retiküloendotelyal makrofajlar, kemik iliği, karaciğer, endokrin organlar ve miyokardiyum olmak üzere hemen hemen tüm dokularda birikmekte ve çeşitli reaksiyonlara girerek oksidan maddeler oluşturmaktadır. Bunlardan en önemlisi hidroksil radikalinin üretildiği Fenton reaksiyonu' dur. Bu reaksiyonda serbest radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri kapsamına giren hidrojen peroksit demir ile reaksiyona girer ve iki molekül ağırlıklı demir üç molekül ağırlıklı hale gelir, beraberinde serbest hidroksil radikali oluşur. Ayrıca organik radikaller ve oksijen radikallerini üreten reaksiyonlar ile oksijen ve demirin direkt toksik ilişkisini sağlayan reaksiyonlar oluşmaktadır. Sonuçta bu ürünler ile proteinlerin oksidasyonu, membran lipitlerinin peroksidasyonu ve nükleyik asitlerin modifikasyonu gerçekleşmekte ve ilerleyici parankimal hücre hasarı oluşmaktadır. Vücudun antioksidan kapasitesini aşan serbest radikal üretiminin sonucu olan bu değişimler kronik inflamasyona, iskemi ve perfüzyon hasarına yol açarak doku hasarlanması, takiben organ hasarı ve fonksiyon bozukluğu yapmaktadır (59, 60).

2.8 - Talasemi ve oksidatif stres

Hücreler metobolik sürecin parçası olarak devamlı serbest radikal ve reaktif oksijen türlerini oluştururlar. Organizmada esansiyel maddelerin oksidasyonuna neden olabilecek bu moleküllerin etkilerini önleyen veya geciktirebilen maddelere ise antioksidan denilmektedir (61). Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri veya serbest radikaller ile antioksidan sistem arasında oluşan dengesizliktir ve bu dengesizlik önemli hücre kompartmanlarında geri dönüşümsüz hasara neden olabilir (62). Geri dönüşümsüz oksidatif hasarın birikimi ile önce hücre, daha sonra doku ve organ sistemlerinde yapısal ve işlevsel bozukluklar ortaya çıkabilir (63). Serbest radikaller, reaktif oksijen türleri veya oksijen metabolitleri olarak da adlandırılabilir. Serbest radikaller etkilerini protein, lipid, karbonhidrat ve DNA oksidasyonu yaparak hücre zarında, hücre organellerinde ve DNA'larda patolojik değişiklikler oluşturarak gösterirler. Bunların sonucunda işlev bozukluğu veya hücre ölümü olmakta, ya da mutant özellikler kazandırarak tümör oluşturabilmektedirler (64).

Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşanlardır.“O” içeren herhangi bir serbest radikal reaktif oksijen ürünü olarak isimlendirilebilir. Moleküler oksijen elektron transferiyle suya kadar indirgenir. Bu yol 4 elektron gerektirir ve bu yolda reaktif ara moleküller oluşur ki bunlar; superoksit ($O2^{-}$), hidrojen peroksit (H2O2), singlet oksijen ($1O^{-}$) ve hidroksil (OH^{-}) radikalleridir (65).

Normal hücre metabolizması sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri antioksidanlar tarafından zararsız hale getirilirler. Oksidatif stres altında oksijen radikallerinin oluşumu, antioksidan savunma sisteminin kapasitesini aşarsa, artan serbest oksijen radikalleri hücrenin çeşitli bileşenleri ve hücre dışı makromoleküller ile etkileşerek hücrede yapısal ve fonksiyonel bozukluğa neden olurlar (66). Serbest oksijen radikallerinden etkilenen başlıca vücut kimyasal maddeleri; proteinler (enzimler, kollajen) nörotransmitterler, nükleik asitler (DNA ve RNA) ve hücre membranının başlıca bileşeni olan yağ asitleridir (Şekil 2.8)(67,68).



Şekil 2.8:Talasemide serbest demirin oksidatif stresin oluşumunu ve hücre hasarlanması üzerindeki rolü(1) .Labil plazma demiri (LPI), demir yüklenmesi olan talasemik hastalarda hücre içine girerek birikir ve labil demir havuzunu oluşturur(2). Kararasız yapıdaki hemoglobin molekülü LPI birikimine katkıda bulunur eritroid hücrelerde reaktif oksijen ürünleri oluşur(3). Normalde birçok hücrede mitokondride enerji üretimi süresince reaktif oksijen ürünleri oluşur (4). Fakat talasemide artmış LPI reaktif ürünlerin oluşumunu oluşumunu arttırır(5). Reaktif oksijen ürünleri hücresel DNA , proteinler ve lipidlerin yapısını değiştirir (68).

2.8.1-Total antioksidan kapasite (TOAK)

Normal koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde çok önemli rol oynayan kan, antioksidanların bütün vücuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlamaktadır. Proteinler ana antioksidan bileşeni oluşturmaktadırlar. Serbest

sülfidril grupları proteinlerin antioksidan cevabından sorumludur. Proteinlerin sağlıklı bireylerde güçlü serbest radikal reaksiyonlarına karşı serum TAOK' ın %49'unu oluşturduğu bulunmuştur. Albümin, ürik asit ve askorbik asit ise insan plazmasındaki total antioksidan durumun %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Plazmada tüm antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilmektedir. Plazma ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların toplam etkisini TAOK yansıtır. Bu yüzden kanın antioksidan durumunun saptanmasında bireysel antioksidanlar yerine bunların toplam antioksidan değerini veren TAOK ölçümü daha yaygın kullanılmaktadır (28,29).

2.9- Talasemi ve Böbrek

TBT hastalarında bağırsaktan kontrolsüz demir emiliminde artış, hemoliz ve eritrosit transfüzyonları sonucu biriken demir birçok organla birlikte böbreklerde de fonksiyon bozukluğu yapmaktadır (71).

Hücre içine giren serbest demir serbest oksijen radikallerin oluşmasına neden olur. Bunun sonucunda hücre hasarı, tübüler hücrelerin fırçamsı yüzeyinin zedelenmesiyle sonuçlanır. Aynı zamanda zedelenmiş hücreler sitokin salınımına neden olarak inflmatuvar ortamda skar dokusu gelişimine ve glomerüloskleroza sebep olabilmektedirler.

Kronik anemi ve hipokside artmış oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve tübüler hücrelerde fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Talasemi major hastalarında aneminin şiddeti arttıkça tübüler disfonksiyonu gösteren markerler arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (6,72). Glomerüllerde ise anemi sistemik vasküler direnci azaltarak glomerüllerde hiperdinamik dolaşıma ve glomerüler filtrasyon hızın (GFH) artışına neden olmaktadır. Bu değişim glomerüler kapillerlerde gerilmeye neden olmakta, bunu takiben endotelial ve epitelial hasar oluşmakta, makromoleküller mesengial aralığa geçerek glomerüler disfonksiyona neden olmaktadır. Uzun dönemde bu değişim GFH' da azalmaya neden olmaktadır (12).

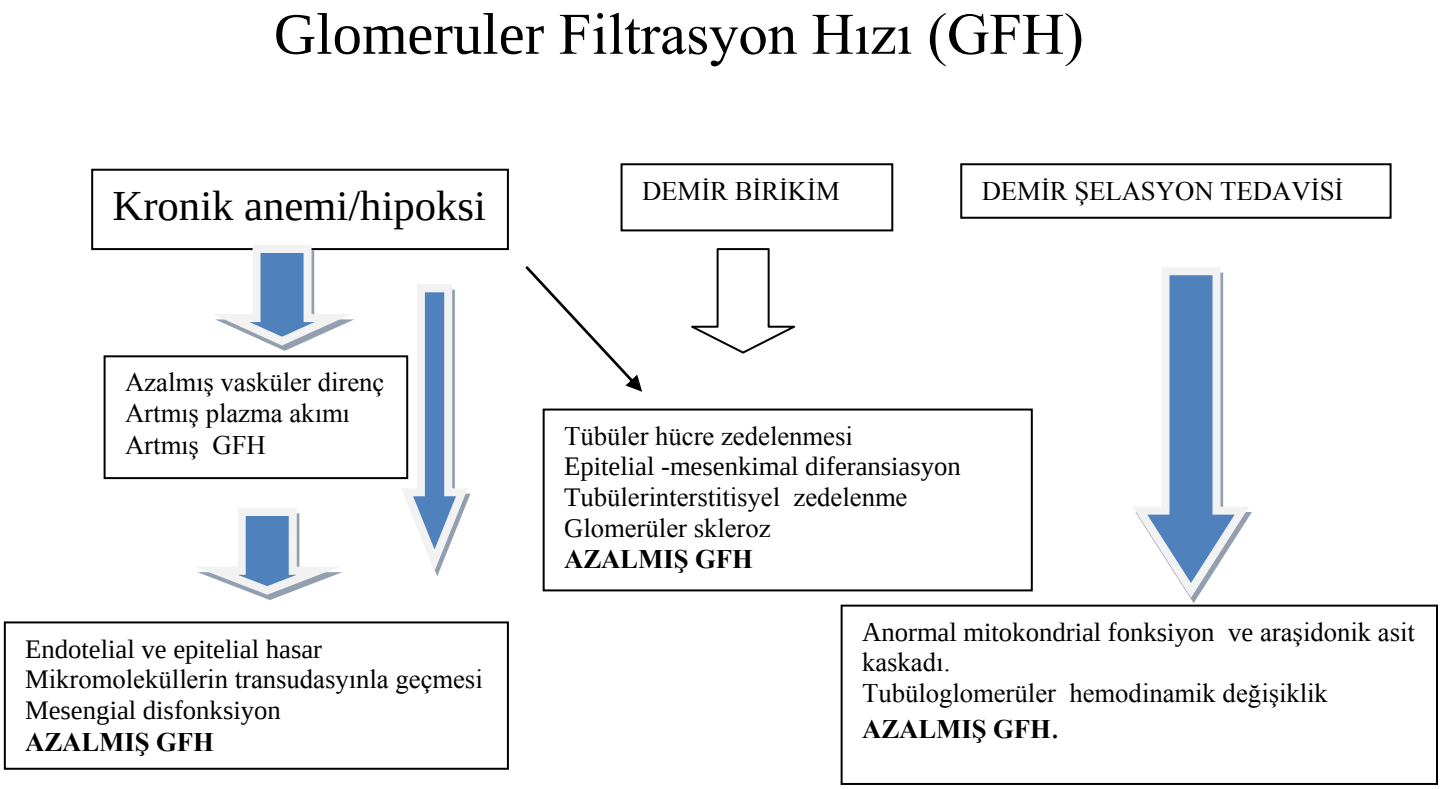
Uzun süreli demir yüklemesi yapılan farelerin glomerüllerinde, proksimal tübüllerinde demir birikiminin olduğu, bununla birlikte glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve interstitisyel fibrozis geliştiği gösterilmiştir. Buna karşın bu farelerin distal tübüllerinde demir birikimi gözlenmemiştir (73). β-Talasemi hastalarının otopsilerinde ise hem proksimal tübülün distal kısmında hem distal tübüllerde hemosiderin birikiminin olduğu gösterilmiştir (74).

İtalyada yapılmış olan bir çalışmada TBT hastalarının 10 yıllık izlemi sonucu GFH' da

azalma görülmekle birlikte normal aralıkta kaldığı, bununla birlikte tübüler fonksiyon bozukluğu geliştiği gözlenmiştir (75).

TM grubu ile sağlıklı çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada serum sistatin C düzeyinde, idrarda Ca/kreatinin, protein /kreatinin oranında ve tübüler fonksiyon markeri beta-2 mikroglobulin atılımında sağlıklı çocuklara göre anlamlı artış saptanmıştır (76). Mevcut bulgular glomerüler ve proksimal renal tübüler hasarı göstermekte olup bu hasar kronik anemi, hipoksi, hayat boyu kullanılan şelasyon tedavisi, demir yükü ve oluşan oksidatif lipid peroksidasyonuna bağlanmıştır (Şekil 2.7),(71).

Bu hastalarda yaş ve eritrosit transfüzyonu sıklığı ile glomerüler ve tübüler fonksiyonlar arasında ilişki izlenmiştir (71,76). Türkiyede yapılan bir çalışmada TM hastalarında idrarda N-asetil beta-D glukozaminidaz (NAG) ve idrar NAG/kreatinin sağlıklı gruba göre yüksek saptanmıştır (13). Böbrek plazma akımında ve idrar konsantre etme yeteneğinde azalma ile renal tübüler asidozun görüldüğü çalışmalar da bulunmaktadır (7,14,15).



Şekil 2.9.TBT hastalarında böbrek hasarlanmasının mekanizması (71)

2.9.1- Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

2.9.1.1-İdrar analizi

idrar analizi temel bir tetkiktir ve bu amaçla kullanılan idrar stripleri basit, hızlı ve

ucuz yöntemlerdir. Türkiye' de bulunan reaktif şeritler ile pH, dansite, protein, kan, glukoz, keton, lökosit ve nitrit hakkında bilgi alınabilmektedir. İdrar mikroskobik bakısı da böbrek hastalıklarının tanısında oldukça değerlidir. İdrarda her alanda beş ve üzeri sayıda lökosit varlığı idrar yolu enfeksiyonu belirtisidir. Strip testlerinde hematüri pozitifliği hemoglobin, miyoglobin ve eritrosit varlığında görülür. Bu nedenle mikroskopik inceleme ile doğrulanmalıdır. Hematüri idrarda bazen fazla eritrosit bulunması olarak tanımlanmaktadır (77).

2.9.1.2- İdrarda protein atılımı

Plazma proteinlerinin 1/3'i albümin, diğerleri ise α, β, γ globulinlerdir. Molekül ağırlığı 40 kDa'dan küçük olan plazma proteinleri glomerüler bazal membrandan direk süzülüp proksimal tübül hücreleri tarafından geri emilir. Molekül ağırlığı 69 kDa olan albümin çok düşük miktarlarda süzülmektedir. Normal durumlarda süzülen düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (<40 kDa) çoğu proksimal tübül tarafından geri emilmektedir (78).

Glomerüler bariyerin hasarlandığı veya tübüler geri emilimin bozulduğu durumlarda idrarda protein atılımı artmaktadır. Glomerüler proteinüride idrarda albümin, tübüler proteinüride ise α-1 mikroglobulin (α-IMG), β-2 mikroglobulin (β-2MG) ve retinol binding protein (RBP) gibi düşük molekül ağırlıklı proteinler hakimdir. Standart dipstik testleri, total idrar proteinlerini yansıtmakla birlikte albümine daha duyarlıdır. Hafif zincirler ve bazı düşük molekül ağırlıklı proteinlerin aşırı üretildiği hastalıklarda dipstik testi ile negatif sonuç elde edilebilmektedir (77,79).

2.9.1.3-Düşük molekül ağırlıklı proteinler

Düşük molekül ağırlıklı proteinler, peptidler, hormonlar (PTH, insülin), İg parçacıkları (hafif zincir, β -2 MG) ve çeşitli enzimler (LDH, lizozim, amilaz) primer olarak böbrekte katabolize edilmektedir. Bu proteinler, tübüler hasarda veya emilim-katabolizma kapasitesini aşacak şekilde süzülürlerse idrarda saptanabilirler. İdrar proteini referans aralığı 1-l4mg/dl' dir (78). Dinlenme durumunda günlük 50-80 mg protein atılımı olur, ancak birçok laboratuvarda referans olarak < l50 mg/gun kullanılmaktadır. Sağlıklı insanlarda idrar protein konsantrasyonları egzersiz sonrası 300 mg/gün' e ulaşabilmektedir. Sağlıklı bir insanda normal olarak idrarda bulunan proteinler: Albümin ve α- 1MG yaklaşık 5mg/L, RBP, β-2MG, sistatin-C ve IgG yaklaşık 0.1 mg/L, daha düşük miktarlarda ise alfa-1 asid glikoprotein, alfa-1 antitripsin, transferrin, alfa-2 makroglobulin ve lizozim bulunmaktadır (78,79).

2.9.1.3.a - Beta 2- Mikroglobulin

β - 2 MG 11,8 kDa ağırlığında, düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Non-glikolize peptid

yapıda olup, çekirdekli hücrenin yüzeyinde bulunan, Klas-1 major histokompatibilite kompleks antijenlerinin hafif zincirinin sabit bölümünü oluşturur. Yapısı küçük polipeptit özelliğinde olup B ve T lenfositlerini de kapsayan bütün çekirdekli hücrelerin membranlarında, çeşitli biyolojik sıvılarda örneğin serum, idrar, tükrük, kolostrum ve amniyotik sıvıda bulunmaktadır. β - 2 MG plazmanın normal yapısında bulunur, düzeyi 0-300 ng/ml'dir. Erkeklerde ve kadınlarda benzerdir. Normal şartlarda günde 150-250 mg civarında yapılır. Glomerüllerden filtre edildikten sonra proksimal renal tübüllerde reabsorbsiyon ve degradasyona uğrar. Yaklaşık % 99'u proksimal tübülden pinositoz yoluyla reabsorbe edilir. Artmış idrar düzeyleri serum konsantrasyonun renal eşiği aşması ile görülür. Sentezinin artmadığı durumlarda idrar β-2 MG yüksekliği proksimal tübüllerin reabsorbsiyonun bozulmasına bağlı olarak gelişir. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma serum β - 2 MG seviyelerini artırır. β - 2 MG seviyesi maliğn durumların çoğunda ve böbrek yetersizliğinde önemli derecede artmaktadır. Diyabetik nefropatide, diyaliz hastalarında, AIDS, lenfoproliferatif hastalıklarda, multiple miyelomalı hastalarda, infeksiyoz mononükleoz, sitomegalovirus, hepatit C gibi bazı viral infeksiyonlarda, sistemik lupus eritematozis'te β - 2 MG düzeyleri yüksek bulunmuştur (80,81).

2.9.1.3.b -Alfa-1 Mikroglobulin (α-1 MG)

26 kDa ağırlığında, lipokalin protein ailenin alt üyesidir. Karaciğerde sentezlenip salındıktan sonra hem serbest hem de çeşitli moleküler kütleli kompleksler halinde (IgA ile) dolaşır. Serbest formu glomerüllerden serbestçe süzülür. Mükemmel stabilitesi ve idrarda yüksek miktarlarda bulunması nedeniyle tübüler disfonksiyonunu göstermede çok iyi belirteçdir (78).

2.9.1.3.c -Retinol Binding Protein (RBP)

21 kDa ağırlığında glomerülden serbestçe süzülüp proksimal tübülden geri emilmekte ve tübül hasarında idrarla atılımı artmaktadır. Vitamin A ile kompleks oluşturarak kanda taşınmasını ve yine bir kompleks halinde hücreye alınmasını sağlar. Düşük idrar pH' sında stabildir, dolayısıyla idrar alkalinizasyonu gerektirmez (77,79).

2.9.1.4-İdrarda elektrolit atılımı

Plazma ultrafiltratının %60-70'i proksimal tübülden geri emilmektedir. Proksimal tübül hastalıklarında idrarda bazı maddelerde artış saptanmaktadır. Günümüzde maddelerin fraksiyone atılımı tübüler hastalıkların tanısı için kullanılmaktadır (77).

2.9.1.4.a-Fraksiyonel sodyum atılımı (FENa)

Fraksiyone sodyum atılımı diyetle tuz ve su alımından etkilenmekle beraber proksimal tübül bütünlüğü açısından iyi bir göstergedir. Genellikle çocuklarda FENa %1 'den daha az , idrar sodyum konsantrasyonu da 30meq/L' nin altında olması gerekmektedir. Akut tübüler hasar durumunda idrar FENa %2 'nin üzerinde beklenir. FENa aşağıdaki gibi hesapalanmaktadır (77).

FENa%=(İNa X PKre/İKre X PNa) X 100

İNa: İdrar sodyum atılımı (mmol/L), PKre: Plazma kreatinin (mg/dl), İKre: İdrar kreatinin (mg/dl), PNa: Plazma sodyum (mmol/L)

2.9.1.4.b-Tübüler fosfor reabsorbsiyonu (TPR)

Süzülen fosfatın genellikle %80-95 kadarı proksimal tübülden emilir. Fosfat taşınması öncelikle plazma fosfat konsantrasyonu ve paratiroid hormon tarafından düzenlenir. TPR kızlarda 15, erkeklerde 14 yaşına kadar yüksek kalır , bundan sonra giderek azalır . %85 üzeri değer genellikle normal kabul edilir. TPR aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır(77).

TPR% = 1- (IPO4 X PKre/ PPO4 X IKre) X 100

IPO4: Idrar fosforu (mg/dl), PKre: Plasma kreatinini (mg/dl), PPO4: Plazma fosforu (mg/dl), IKre: Idrar kreatinini (mg/dl)

2.9.1.4.c-Idrar Magnezyum Atılımı (FEMg)

Magnezyum proksimal tübülden emilen, oksalat ile kompleks oluşturması nedeni ile taş inhibitörü olarak bilinen mineraldir. İdrar magnezyum atılımı magnezyum/kreatinin oranına bakılarak veya FEMg hesaplanarak değerlendirilmektedir (77).

2.9.1.4.d-İdrar Ürik Asit Atılmı (Ürik Asit-GFH)

Ürik asit glomerüllerden süzülüp, tübüllerden geri emilen ve sekrete edilen bir maddedir. Hiperürikozüri genellikle kreatinin klerensi ile düzeltilmiş ürik asit konsatrasyonu ile bulunmaktadır. Atılım yaşla birlikte değişmekle birlikte, en yüksek konsantrasyona infant döneminde ulaşmaktadır (79). Yaşa göre ürik asit-GFH değerleri Tablo l'de verilmiştir.

Ürik asit ekskresyonu/GFH= İÜA X PKre/ İKre

İA: İdrar ürik asit atılımı ,

PKre:Plasma kreatinini (mg/dl)

İKre: İdrar kreatinini (mg/dl)

2.9.1.4.e-İdrar Kalsiyum Atılımı

İdrar kalsiyum atılımı büyük oranda diyetle alınan miktara ve çocuğun yaşına göre değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda spot idrarda bakılan kalsiyum /kreatinin (Ca/Kre) oranı ile 24 saat idrarda ölçülen kalsiyum miktarı korele bulunmuştur (79). Yaşa göre Ca/Kre oranı refererans aralıkları Tablo 2.1 'de verilmiştir.

Tablo 2.1: İdrar Kalsiyum/Kreatinin Oranı (79)

Yaş	mg/mg (95. persentil)
0-7 ay	<0.86
7-18 ay	<0.60
19 ay 6 y	<0.42
>6 ya	0.22

2.9.1.5-Glomerüler filtrasyon hızı (GFH)

Klinikte GFH klirens formülleri ile hesaplanır. Glomerüler filtrasyon hızı ideal filtrasyon belirleyicinin üriner klirensi hesaplanarak bulunur. Klirens ölçümü için kullanılacak olan ideal belirleyici dolaşımda serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca sekrete olmamalı, geri emilmemeli, sabit hızda endojen olarak üretilmeli ve kolayca ölçülebilir olmalıdır. Eksojen belirleyiciler inulin, 125 İ-iotalamat, 51 Cr-EDTA, 99Tc-DPTA ve kontrast medium ioheksoldur. Endojen belirleyici olarak kreatinin ile üre klirensi kullanılmaktadır (82).

2.9.1.5.a-Kreatinin ve kreatinin atılımı

Kreatinin karaciğerde sentez edilip kana salınan bir maddedir. Proteine bağlanmayan, glomerülden serbestçe filtre edilen kreatinin böbreklerde metabolize olmayan, sekresyona uğramayan, bazen tübüllerden geri emilebilebilen bir maddedir. Serum kreatinin konsantrasyonu; yaş, cins ve ırka göre farklılıklar göstermektedir. Kreatinin klirensi, idrar kreatinin dtizeyi, serum kreatin dttzeyi ve 24 saatlik idrar miktarının dakika idrar volümüne dönüştürülerek klirens formülüne uyarlanması ile bulunmaktadır (83). Yaşa göre k sabiti değerleri Tablo 2.2' de, yaşa göre GFH aralıkları Tablo 2.3' te verilmiştir.

KreKli (Kreatinin klirensi) =İKre x İH x l.73/PKre x 1440 x VYA (ml/dk/I.73m2)

İKre: İdrar kreatinini (mg/dl)
İH: Günlük idrar hacmi (ml)
PKre: Plasma kreatinini (mg/dl)
VYA: Vücut Yüzey Alanı (m2)

İdrar toplamak hastalar için zahmetli ve zaman alıcıdır. Fazla ya da az toplanması halinde hatalar olabilmektedir. Bu nedenle çocuklarda GFH hızının tahmininde Schwartz formülünden yararlanılmaktadır. Schwartz formülüne göre serum kreatinin, yaşa göre belirlenmiş k sabiti ve boya göre Kre/Kli hesaplanır.

Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFH)=k sabiti x Boy(cm)/Plazma Kre

Tablo 2.2. Schwartz Formülü için k Sabiti Değerleri (83)

Yaş	Kr mg/dI	Kr pmol/L
Düşük doğum ağırlıklı infantlar <1 yaş	0.33	29.2
Term infantlar <1 yaş	0.45	39.8
Çocuklar 1-12 yaş	0.55	48.6
Kızlar 13-21 yaş	0.55	48.6
Erkekler 13-21 yaş	0.70	61,9

Tablo 2.3. Yenidoğan, çocuk ve adolesan Normal *GFH değerleri (83).

Yaş	Ortalama GFH ± SD (ml/dk/1.73 m2)
Gestasyonel yaş 29-34 hafta, postnatal 1 hafta	15.3±5.6
Gestasyonel yaş 29-34 hafta, postnatal 2-8 haft	28.7±13.8
Gestasyonel yaş 29-34 hafta, postnatal >8 hafta	51.4
Matür kız ve erkekler, postnatal 1 hafta	41±15
Matür kız ve erkekler, postnatal 2-8 hafta	66±25
Matür kız ve erkekler, postnatal >8 hafta	96±22
2-12 yaş (kız ve erkek	133±27
13-21yaş (erkek	140±30
13-21 (kız)	126±22

*GFH:Glomeruler Filtrasyon Hızı

Erişkinlerde ise GFH hesaplamasında en sık kullanılan förmüllerden biri MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)'dir. MDRD formülü ile sadece serum kreatininine bakarak glomerüler filtrasyon değeri hesaplanabilir. Bu formülü kullanırken serum kreatinin düzeyini değiştiren faktörlerin yanıltıcı etkileri unutulmamalıdır.

MDRD formülü : GFD= 186 X ([Scr] -1.154) X ([Yaş] -0.203) X (0.742 kadın ise)

GFD: ml/dakika/1.73 m2 [Scr]: serum kreatinin düzeyi, mg/dl

Not: Bulunan değer zencilerde 1.21 ile çarpılmalıdır.

Formülde bulunan 1.154 veya 0.203 gibi değerler üs katsayılardır üs katsayıları kullanılarak hazırlanmış bir formülün kullanılmasında bazı pratik zorluklar olabilir, gelişmiş hesap makineleri veya bilgisayar kullanılarak daha pratik hale getirilmiştir (84,85). GFH' nin normal değeri yaş, cinsiyet gibi faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte 70-145 ml/dakika arasındadır (97).

2.9.1.6 - Sistatin C

Sistatin C nonglikolize, 122 aa içeren, 13k Da ağırlığında, düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir. Sistatin C küçük molekül ağırlığı ve sabit oluşum hızı nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre edilir, sekrete edilmez ve tübüler epitel hücrelerde reabsorbe edilip hızla böbreklerden metabolize olur. Üriner konsantrasyonu ise çok düşüktür (0.03- 0.3 mg/l). Sistatin C 1985'dan beri GFH ölçütü olarak kullanılmaktadır. Sistatin C tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilmekte olup inflamatuar olaylarda üretim hızı değişmemektedir. Sistatin C hemen hemen tüm vücut sıvılarında fizyolojik pH'da pozitif yüklü isoelektrik noktası 9.3 olan temel bir mikroproteindir. 1-50 yaşları arasında serum düzeyi sabittir. Yüksek doz glukokortikoid sistatin C yapımını artırırken düşük ya da orta doz etkisizdir. Tiroid disfonksiyonunun sistatin-C düzeyine etkisi vardır. Hipotiroidide sistatin C seviyesi azalır hipertiroidi de ise artar (86,87).

Serum sistatin-C seviyesinin GFH ile iyi korele olduğunu belirten bir çok çalışma yayınlanmıştır. Vücut kas kitlesi azalmış yada hızlı değişikliğe uğramış hasta grupları (yaşlılar ve çocuklar) yada GFH' ın kesin tayininin kritik olduğu renal transplant hastaları için faydalı olduğu düşünülmektedir. Bir yaşından sonra serum sistatin C konsantrasyonu sabittir. Yapımı inflamasyondan, diyet faktörlerinden, yaş, cinsiyet, vücut kas kitlesi gibi değişkenlerden etkilenmez. Kreatininden farklı olarak hemoglobin, bilirubin, trigliserit, romatoid faktor vs. ile etkileşim göstermez (86,87). Plasentadan geçmez, dolaysıyla

yenidoğanda serum sistatin C konsantrasyonu annenin serum düzeylerinden etkilemez. Gün içerisinde belirgin bir diürnal ritmi yoktur. (88,89).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Ocak 2014-Mayıs 2014 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji – Onkoloji BD, Talasemi Merkezi'nde izlenen ve transfüzyona bağımlı talasemi (TBT) hastalarından 2-45 yaş arası 28'i kız , 22' si erkek olmak üzere toplam 50 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmamızda 3-44 yaş arası 18' i kız, 12' si erkek olmak üzere toplam 30 kişiden oluşan kontrol grup oluşturuldu.

Çalışmamızda TBT hastalarının glomerülopati ve tübülopati açısından değerlendirilmesi amaçlandı. Bilinen böbrek hastalığı olanlanlar çalışmamıza alınmadı.

3.1-Grupların Tanımlanması ve Değerlendirilmesi

Çocuk yaş grubundaki hastaların kendileri ve aileleri, erişkin yaş grubu hastalarının kendileri, çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilip onam formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya alındı. Ocak 2014-Mayıs 2014 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji – Onkoloji BD, Talasemi Merkezi'nde izlenen ve Transfüzyona Bağımlı Talasemi (TBT) tanısıyla takipli hastalarda yürütüldü. Olguların dosyalarından doğum tarihi, boy ve kilo, izlem süresine ait bilgiler, splenektomi yapılıp yapılmadığı, kullanmakta olduğu demir şelatörü, ne kadar süredir hangi dozda tedavi aldığı, osteoporozu olup olmadığı, pretransfüzyon Hb değeri,tiroid fonksiyon testi, ferritin, kalp ve karaciğer MRG bilgileri alındı.

10 çocuk, 20 erişkin olmak üzere toplam 30 kişiden oluşan kontrol grubu oluşturuldu.

3.2-Antropometrik Ölçümlerden Elde Edilen İndeksler

Tartı(kg) ve boy(cm) değerleri muayene tarihinde veya varsa son 3 ay içerisindeki muayenelerindeki ölçümler alındı.

3.3-Laboratuvar Tetkikleri

Olguların sabah aç olarak transfüze edilmesi için damar yolu açılırken kan gazı , serum elektrolitleri, üre, kreatinin, serum albümin, sistatin C için kan örnekleri ve aynı gün idrarda β-2 MG, tam idrar tahlili ve idrar elektrolitleri için idrar örnekleri toplandı.Serum sistatin C ve idrarda β- 2 MG parametreleri dışındakiler aynı gün içinde çalışıldı. Sistatin C için alınan kan örnekleri soğutmalı santrifüj ile (Universal 320R) 4000 devirde 10 dakika çevrilerek serumları ayrıldı. Serumlar Ependorf tüplerine ve β-2 MG için toplanan idrar örnekleri'de idrar kaplarına alındı, üzerine hastaların ad-soyadları yazılarak Çocuk Biyokimya laboratuvarında serumlar -80°C de idrar örnekleri ise -20°C saklandı tüm örnekler toplandıktan sonra incelemeler yapıldı.

3.3.1- Kan ve İdrar biyokimyası

Çocuk Biyokimya Laboratuvarında laser (empedans yöntemi ile doğrulama) yöntemiyle Cell-DYN 3700 cihazı ile tam kan sayımı ölçümü yapıldı. Tam kan sayımından Hb düzeyi alındı.

Çocuk Biyokimya Laboratuvarında fotometrik yöntemiyle Roche HITACHI Cobas 6000 cihazı kullanılarak serum albumin, üre, kreatinin ,elektrolitleri ve idrar elektrolitleri çalışıldı. Aynı laboratuarda H-800 URINE ANALYZER cihazında kalorometrik yöntemiyle tam idrar tahlili, Roche Cobas B221 cihazında fotometrik yöntem ile kan PH ,potasiyometrik yöntem ile kan HCO3 çalışıldı.

3.3.2 Vücut demir yükü

Aynı gün İ.Ü. İ.T.F. Merkez Biyokimya Laboratuarında Roche HITACHI E-170 Cihazı ile modular analyticse-170 analizatöründe elektro chemiluminescent immunassay (ECLIA) metoduyla çalışılan ferritin değerleri alındı. Hastaların dosyalarından son çekilen MRG' den karaciğer demir yoğunluğu ve kalp de doku demir yükünü gösteren kalp T2 * değeri alındı.

3.3.3-Serum sistatin C ve idrarda β-2 MG

Serum sistatin C ve idrarda β-2 MG düzeyleri ,Siemens BN Prospec cihazında nefelometrik metodu ile özel Düzen Laboratuvarı'nda çalışıldı.

3.4- Ölçümler

3.4.1-GFH

GFH hesaplamak için idrar toplamak zahmetli ve zaman alıcıdır, fazla ya da az toplanması halinde hatalar olabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda spot idrar parametreleri ile GFH hesaplamak için çocuk hastalarda Schwartz, erişkinlerde ise MDRD formülü kullanıldı (83,84,85).

3.4.2-FENa

FENa aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapıldı, %1 üstünde bulunması patolojik kabul edildi (77).

FENa% = (İNa X PKre/İKre X PNa) X 100

İNa: İdrar sodyum atılımı (mmol/L), PKre: Plazma kreatinin (mg/dl), İKre: İdrar kreatinin (mg/dl), PNa: Plazma sodyum (mmol/L)

3.5- İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel açıdan verilerin değerlendirilmesinde bilgisayar ortamında IBM Statistics 17.0 (SPSS) istatistik paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin Normal Dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. İstatistiksel değerlendirilmelerde iki gruba ait normal dağılmayan sürekli değişkenlerin ortalamaları arasındaki farkı değerlendirmek için Mann-Whitney U testi, normal dağılan sürekli değişkenlerin ortalamaları arasındaki farkı değerlendirmek için Bağımsız t testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren iki sürekli değişkenin arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile ölçülürken, normal dağılmayan iki sürekli dğeişken arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile tespit edildi. İstatistiksel anlamlılık $p>0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.6- Etik Kurul Onayı

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 07.03.2014 tarihinde tez çalışması olarak onaylanmıştır (Dosya no: 2014/286).

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel araştırma projesi birimince desteklenmiştir.

4-BULGULAR

4.1-Genel Özellikler

Çalışma grubuna 22 (%44.0) erkek, 28 (%56) kız olmak üzere toplam 50 hasta alındı. Grubun genel yaş ortalaması 18.4±11.8 olup 18 yaş altı 25, 18 yaş üstü 25 hasta , erkek yaş ortalaması 20.9 ±12.0 kız yaş ortalaması 16.5 ±11.4' idi. Hastalarımızın %34 (n=17)' üne splenektomi yapılmış, %66 (n=33)' sına splenektomi yapılmamıştı. Ortalama pretransfüzyon Hb değeri 8.7 ±0,78 gr/dL olarak saptandı.Yine hastalarımızın %48 (n=24) ' inde osteoporoz mevcut iken %52 (n= 26)' sinde eşlik eden kemik hastalığı yoktu (Tablo 4.1).

Hastalarımızın ortalama ferritin düzeyi 1770,8 ± 1883 ng/mL saptanmış olup ,ferritin düzeyi <500 ng/ml ,olan 8 hasta (%16), 500-1000ng/ml arasında olan 10 hasta (%20), 1000-2500 ng/ml 23 hasta (%46) >2500 ng/ml 9 hasta (%18) var idi (Tablo 4.1).

Çalışmaya alınan 50 hastanın %75.5' i DFX (n=38), %16.3'i (n=8) DFP kullanmaktayken, %8,2 (n=4) hastaya daha şelatör tedavisi başlanmamıştı. DFX kullanan hastaların %22 (n=11) 15-20 mg/kg/gün, %24 (n=12) 20-30 mg/kg/gün, %54 (n=27) 30-40 mg/kg/gün dozda kullanmaktaydı (Tablo 4.1).

Çalışmamzda üre, krea, GFH, Alb, idrar pH, kan pH, idrar ca/kr , serum elektrolitleri ve FENa parametre ortalamaları normal değerler ile karşılaştırıldı. Sistatin C, β-2 MG ise ilaç kullanımına göre ve kontrol grupları ile karşılaştırıldı.(Tablo 4.3).

Tablo-4.1 : Hastaların demografik özellikleri

		Ortalama	
Yaş	Toplam	18,4 ± 11,8 yaş	
	Erkek	20,9 ± 12,0 yaş	
	Kadın	16,5 ± 11,4 yaş	
Pretransfüzyon Hb		8,7 ± 0,78 gr/dL	
Serum Ferritin		1770,8 ± 1883 ng/mL	
		n	%
Yaş	<18 yaş	25	50
	>18 yaş	25	50
cinsiyet	Erkek	22	44,0
	Kadın	28	56,0
İlaç	defarasiroks	38	75,5
	deferiprone	8	16,3
	kullanmıyor	4	8,2
splenektomi	yapılmamış	33	66
	yapılmış	17	34
Osteoporoz	var	24	48
	yok	26	52

Kontrol grubuna 12 (%40) erkek, 18 (%60) kız olmak üzere toplam 30 kişi alındı. Grubun genel yaş ortalaması 21,6 ±11,09 olup 18 yaş altı 10 (%34), 18 yaş üstü 20 (%66) sağlıklı kişiden oluşmaktaydı. Erkek yaş ortalaması 24.01 ±10.2 , kız yaş ortalaması 20,1 ±11.5 idi (Tablo:4.2).

Tablo-4.2 :Kontrol grubun demografik özellikleri

		Ortalama	
Yaş	Toplam	21,6 ± 11,09 yaş	
	Erkek	24.01 ± 10,2 yaş	
	Kadın	20,1 ± 11,5 yaş	
		n	%
Yaş	<18 yaş	10	34
	>18 yaş	20	66
cinsiyet	Erkek	12	40
	Kadın	18	60

4.2-Tübülopati değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hastaların ortalama FENa değeri 0.65 ± 0.32 saptanmış olup normal referans aralığında olmakla birlikte 8 hastanın FENa değerei yüksek (>%1) saptandı.
Hastaların ortalama Na (137 ± 2.04 mmol/L) (en düşük:135 mmol/L -en yüksek: 142 mmol/L) , K (4.6 ± 0.5 mmol/L)(en düşük:3.8 mmol/L -en yüksek: 5.3 mmol/L) Ca (9,3 ± 0,56 mg/dL) (en düşük:8.1mg/dl -en yüksek: 10.9mg/dl), P (4,70 ± 0,79 mg/dL)(en düşük:3.2 mg/dL -en yüksek: 6.0 mg/dL), Mg değerleri (2,00 ± 0,23 mg/dL)(en düşük:1.1 mg/dL -en yüksek: 2.3 mg/dL) saptanmış olup tümü normal referans aralığında idi (Tablo 4.3).
Hastaların ortalama idrar pH değeri 5.80 ± 0.73(en düşük:5.5 - en yüksek: 7.5) , eş zamanlı bakılan ortalama kan PH değeri 7.36 ±0.04 (en düşük:7.34 - en yüksek: 7.41) saptanmış olup normal referans aralığındadır (Tablo 4.3).
Çalışmaya katılan tüm hastaların ortalama Ca/Kreatinin oranı 0.22 ± 0.11 (en düşük:0.1 - en yüksek: 0.4) saptanmış olup referans değerin üzerindedir (Tablo 4.3).

4.3-Glomerülopati değerlendirilmesi

Kaynaklarda referans değerler yaşa göre farklılık gösterdiğinden hastaların GFH' ı yaşlarına göre değerlendirildi çalışmaya 2-12 yaş arası 18 hasta katılmış olup ortalama GFH değeri ; 216 ± 57.2 ml/dk/1,73 m2 , (en düşük:90 - en yüksek: 302 ml/dk/1,73 m2) , 13-21 yaş arası 6 kız hastada ortalama GFH ; 213 ±65 ml/dk/1,73 m2,(en düşük: 99 - en yüksek: 293 ml/dk/1,73 m2) 13-21 yaş arası 3 erkek hastada ortalama GFH ; 206 ±20.8 ml/dk/1,73 m2,

(en düşük:110 - en yüksek: 300 ml/dk/1,73 m2) çalışmamıza 21 yaş üzeri 23 hasta katıldı ortalama GFH değeri ;180 ±55 ml/dk/1,73 m2,(en düşük:81 - en yüksek: 248 ml/dk/1,73 m2) normal referans aralığın üzerinde saptandı.(Tablo 4.3).

Hastaların ortalama üre değeri ; 30,24 ± 9,44 mg/dL ,(en düşük:9 - en yüksek: 45 mg/dL) saptanmış olup normal referans aralığındadır (Tablo 4.3).

Hastaların ortalama kreatinin değeri ; 0.42 ± 0.16 mg/dL , (en düşük:0,2 - en yüksek: 0,79 mg/dL) saptanmış olup normal referans aralığındadır (Tablo 4.3).

Hastaların ortalama albumin değeri ; 4.64 ± 0.36 gr/dL,(en düşük:4,1 - en yüksek: 5,3 gr/dL) saptanmış olup normal referans aralığındadır (Tablo 4.3).

Hastaların ortalama TSH değeri; 2,7 ± 1,14 mIU/L, (en düşük:0,7 - en yüksek: 4,6 mIU/L) olup normal referans aralığındadır (Tablo 4.3).

Hastaların ortalama FT4 değeri; 14,8 ± 2,15 pmol/L, (en düşük:11,3 - en yüksek: 18,8 mIU/L) olup normal referans aralığındadır (Tablo 4.3)

Tablo-4.3:Rutin labaratuvar verilerin referans aralık ile karşılaştırılması

	Düşük değer	Yüksek değer	Ort ± SS	Referans Aralığı*
idrar PH	5,5	7,5	5,80 ± 0,73	5.5 - 7.5
Kan PH	7,34	7,41	7,36 ± 0,04	7.35 - 7.45
İdrar Ca/Kr	0,1	0,4	0,22 ± 0,11	<0.2
FENa	0,15	1,54	0,65 ± 0,32	<%1
Üre	9	45	30,24 ± 9,44	5 - 50 mg/dL
Kreatinin	0,2	0,79	0,42 ± 0,16	0.40 - 0.7 mg/dl
GFR ml/dk/1,73 m2 2-12 yaş	90	302	216 ± 57,2	133 ±27
GFR ml/dk/1,73 m2 13-21 yaş(kız)	99	293	213 ± 65	126 ± 22
GFR ml/dk/1,73 m2 13-21 yaş(erk.)	110	300	206 ± 20,8	140 ± 30
GFR ml/dk/1,73 m2 >21 yaş	81	248	180 ± 55	70 - 145
Albümin	4,1	5,3	4,64 ± 0,36	2.9 - 4.6 gr/dL
Na	135	142	137,8 ± 2,04	136 - 145 mmol/L
K	3,8	5,3	4,65 ± 0,50	3.5 - 5.1 mmol/L
Ca	8,1	10,9	9,39 ± 0,56	9.2 - 11 mg/dL
P	3,2	6,0	4,70 ± 0,79	3.4 - 6.2 mg/dL
Mg	1,1	2,3	2,00 ± 0,23	1.5 - 2.5 mg/dL
TSH	0,7	4,6	2,7 ± 1,14	0,54 - 4,2 mIU/L
FT4	11,3	18,8	11,3 ± 2,15	11,0 - 22 pmol/L

*Referans değerler: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Biyokimya Laboratuvarı referans değerleri ,GFH için kaynak 83,98,99 'dan alınmıştır.

4.4-Tübülopati ve Glomerulopati erken dönem belirteçlerinin değerlendirilmesi.

Hasta ve kontrol grupta β-2 MG ve Sistatin C ortalamaları karşılaştırıldı.

Hasta grubunda β-2 MG ortalaması 0,35±0,43 iken kontrol grubunda 0,20±0,01 olarak saptandı. Farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 4.4).

Hasta grubunda Sistatin C ortalaması 0,75±0,12 iken kontrol grubunda 0,66±0,09 olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 4.4).

Bu farklılıkların nedenini anlamak için hastalar kullandıkları demir şelatör tedavilerine , dozlarına ve serum ferritin düzeylerine göre gruplandırılarak kontrol grup ile karşılaştırıldı.

Tablo-4.4: β-2 MG ve sistatin C değerlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	grup		p
	Hasta (n=50)	Kontrol (n=30)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	
β-2 MG mg/L	0,35 ± 0,43	0,20 ± 0,01	0,010
Sistatin C mg/L	0,75 ± 0,12	0,66 ± 0,09	0,001

Deferipron kullanan hasta grubu ile kontrol grubu arasında β-2 MG ve sistatin C ortalamları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo-4.5: DFP grubunda β-2 MG ve sistatin C değerlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	ilac		p
	Deferipron(n=8)	Kontrol(n=30)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	
β-2 MG mg/L	0,20 ± 0,00	0,20 ± 0,01	0,712
Sistatin C mg/L	0,73 ± 0,09	0,66 ± 0,09	0,062

Defarasiroks kullanan hasta grubu ile kontrol grubu arasında β-2 MG ve sistatin C ortalamları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 4.6)

Tablo-4.6: DFX grubunda β-2 MG ve sistatin C değerlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	ilaç		p
	Defarasiroks(n=38)	Kontrol(n=30)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	
β-2 MG mg/L	0,39 ± 0,49	0,20 ± 0,01	0,004
Sistatin C mg/L	0,75 ± 0,13	0,66 ± 0,09	0,002

Kontrol grubu ve DFX ilaç dozuna göre ayrılan gruplar arasında β-2 MG ve sistatin C ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılaşmakta idi.

β-2 MG 15-20 mg/kg/doz ilaç kullananlarda kontrol grubu ile aynı iken, 20-30 ve 30-40 mg/kg/doz ilaç kullananlarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. İlaç dozu artarken idrarda β-2 düzeyinde artış olduğu görülmüştür.

Sistatin C ise bütün gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanırken ,doz bağlı değişim gözlenmemiştir. (Tablo 4.7)

Tablo-4.7:DFX dozlarına göre sistatin C ve β - 2 MG' nin kontrol grubu ile karşılaştıması

	doz				p
	15-20(n=11)	20-30(n=13)	30-40(n=14)	Kontrol(n=30)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
B-2 MG mg/L	0,20 ± 0,00	0,28 ± 0,20	0,56 ± 0,70	0,20 ± 0,01	0,011
Sist. C mg/L	0,76 ± 0,09	0,73 ± 0,16	0,77 ± 0,09	0,66 ± 0,09	0,013

β-2 MG ve sistatin C' nin ferritin ile ilişksi değerlendirildi. Ferritin ile β-2 MG ve sistatin C arasında ilişki saptanmadı.Hastalarımızda serum ferritin değerleri geniş bir dağılım gösterdiğinden gruplandırılarak değerlendirildi.

Kontrol grubu ve ferritin grupları arasında β-2 MG ve Sistatin C ortalamaları anlamlı bir şekilde farklılaşmakta idi.

β-2 MG, özellikle ferritin düzeyi <500 ng/ml ve >1000 ng/ml olan hastalarda kontrol grubundan yüksekti. Ferritin değeri <500 ng/mL olan hastaların hepsi DFX kullanmaktaydı. Ferritin değeri 500-1000 ng/ml olan hastalarda ise normal değerlerden anlamlı olmayan bir yükseklik mevcuttur. Sistatin C ise bütün gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanırken ,ferritin düzeyine bağlı değişim gözlenmemiştir (Tablo 4.8).

Tablo-4.8:Serum ferritin düzeylerine göre β-2 MG ve sistatin C değerlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması

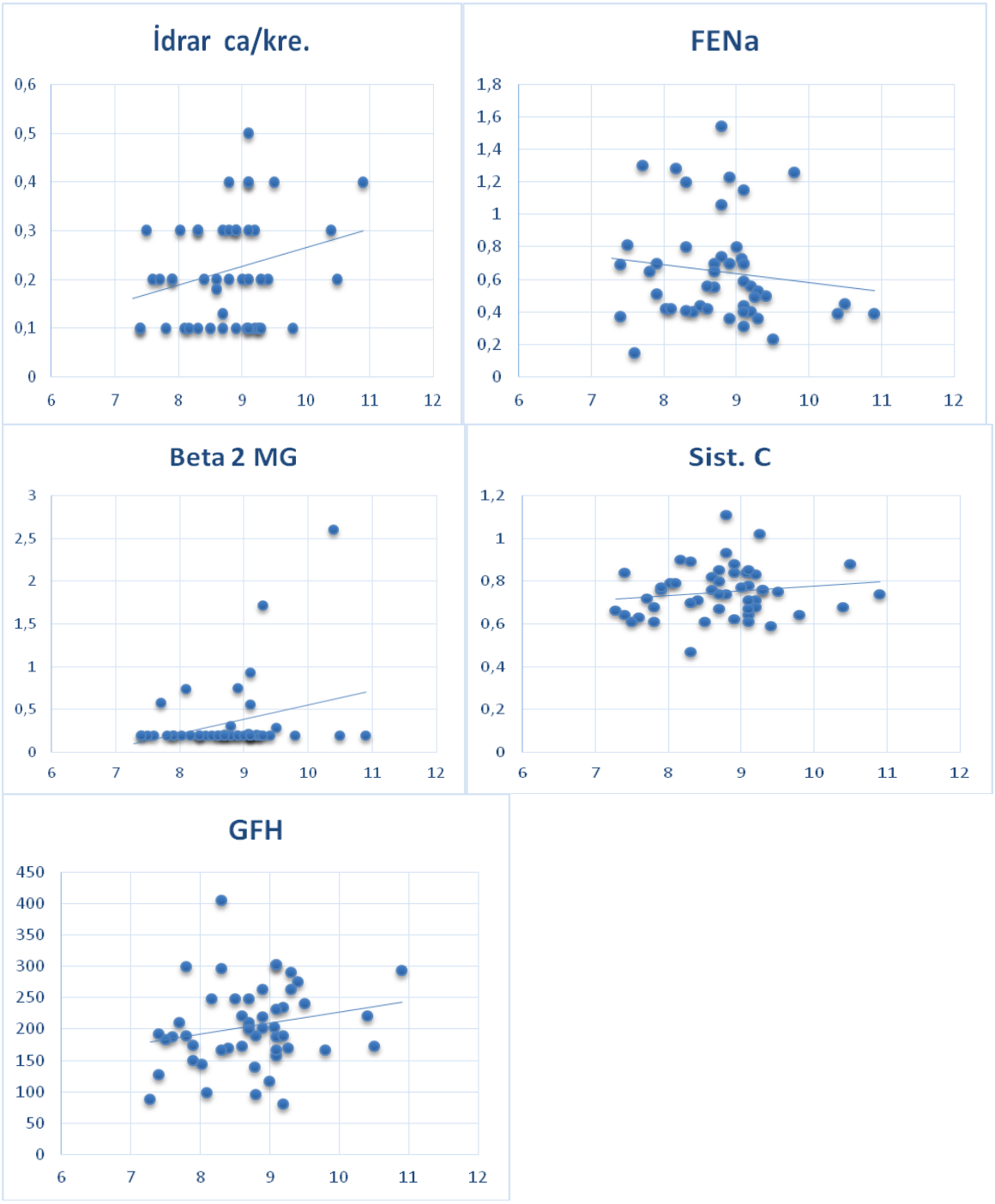
	Ferritin düzeyi(ng/mL)				p
	<500(n=7)	500-1000(n=10)	>1000(n=33)	Kontrol (n=30)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
B-2 MG mg/L	0,49 ± 0,60	0,28 ± 0,24	0,34 ± 0,45	0,20 ± 0,01	0,000
Sist. c mg/L	0,79 ± 0,16	0,80 ± 0,10	0,73 ± 0,11	0,66 ± 0,09	0,001

4.5- Pretransfüzyon Hb -sistatin C, β-2 MG,FENa,Ca/Kreatinin,GFH

Pretransfüzyon Hb ile sistatin C, β-2 MG, FENa, Ca/Kreatinin, GFH arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; pretransfüzyon Hb ve idrar Ca/Kre, GFH arasında zayıf dereceli bir ilişki saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.9) (Şekil 4.1).

Tablo-4.9:Pretransfüzyon Hb -sistatin C, β-2 MG ,FENa,Ca/Kreatinin,GFH

		Sist. C	Beta 2 MG	FENa	İdrar Ca/kre.	GFH
PretransHgb gr/dL	r	0,144	0,298	-0,131	0,274	0,214
	p	0,318	0,044	0,384	0,066	0,136



Şekil 4.1: Pretransfüzyon Hb ile idrar ca/kra,FENa,β-2 MG,serum sistatinc ve GFH ilşiksinin değerlendirilmesi.

4.6-Yaşa göre labaratuvar değerlerinin dağılımı

Hasta grubunda yaş ve laboratuar verileri arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde; Normalde de beklendiği şekilde yaş ile GFH istatistikel olarak anlamlı negatif korelasyon, göstermekte idi. Yaş artarken GFH değerleri azalmaktadır.

Sistatin C, üre, kreatinin ise yaşla birlikte artmaktadır, Beta-2 MG ve FENa ise yaş ile değişim göstermemektedir (Tablo 4.10).

Tablo-4.10:Yaşa göre labaratuvar değerlerinin dağılımı

		FENa	Beta 2 MG	Sist. C	Üre	Kre.	GFH
Yaş	r	0,093	-0,186	0,376	0,481	0,730	-0,329
	p	0,537	0,217	0,007	0,000	0,000	0,020

4.7-Vücut demir yükünün ve diğer parametreler ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Hastalarımızın ortalama karaciğer demir yoğunluğu (KDY) 10,6 ± 9,7 mg/g saptanmış olup, KDY < 7 mg/g olan 21 hasta (%42), 7- 15 mg/g arasında olan 11 hasta (%22), > 15 mg/g olan 10 hasta (%20) çalışmaya alınmıştı. 4 hastanın (%8) yaşları küçük olması nedeniyle karaciğer MRG çekilmemişken, 4 hastanında (%8) MR görüntülemesi bulunamadı (Tablo 4.11).

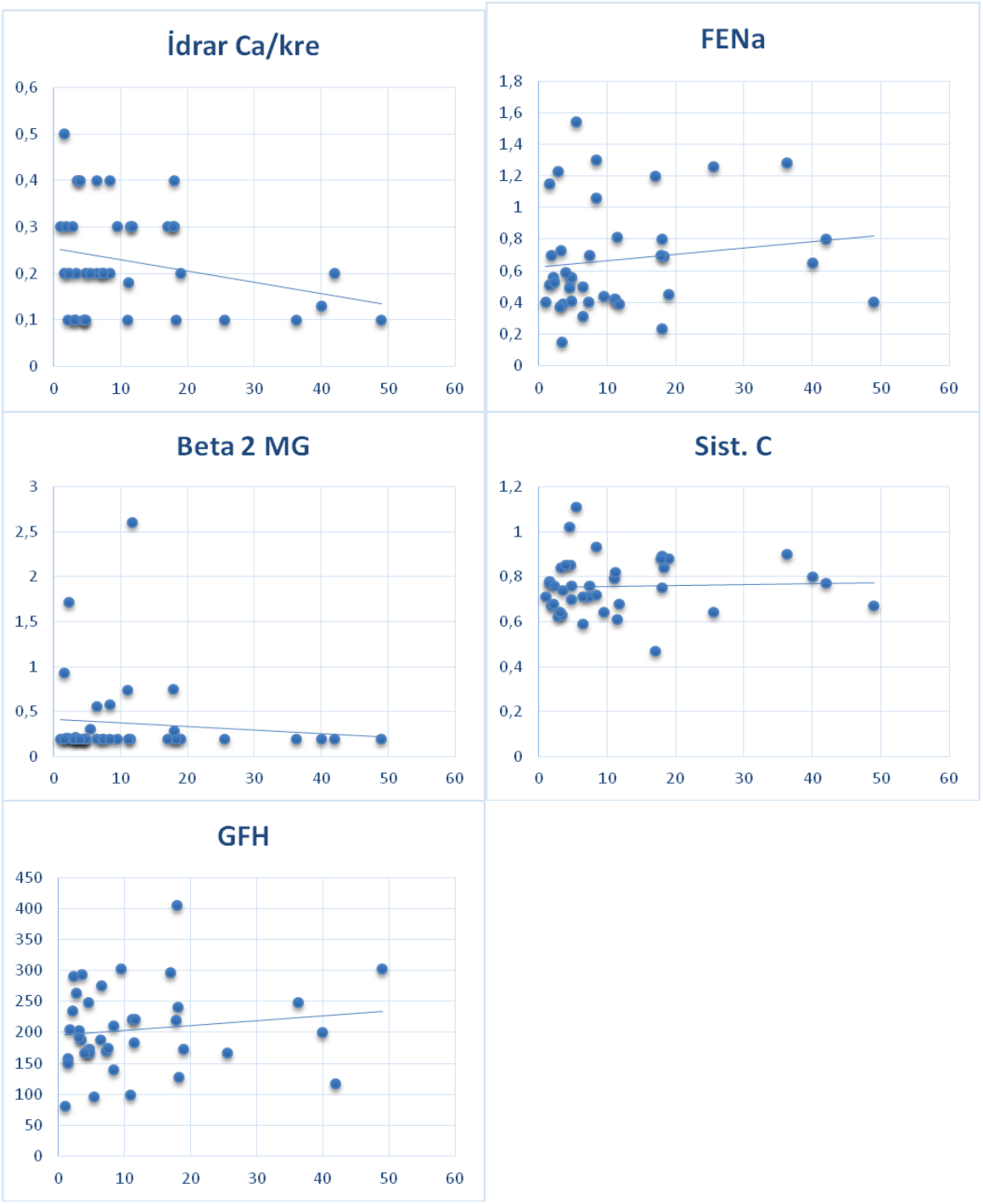
Tablo-4.11: Karaciğer demir yoğunluğu

		Ortalama	
Karaciğer demir yoğunluğu (n=42)		10.6 ± 9,7 mg/gr	
		n	%
KDY	<7 mg/gr	21	50
	7-15 mg/gr	11	26
	> 15 mg/gr	10	24
	MRG olmayan	8	

Karaciğer demir yoğunluğu(KDY) ile sistatin C, β-2 MG,FENa,Ca/Kreatinin,GFH arasındaki ilişkiler incelenmiştir. KDY ve idrar ca/kreatinin arasında zayıf dereceli bir ilişki mevcuttur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Diğer parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.12) (Şekil 4.2).

Tablo- 4.12: KDY- (Sistatin C, β-2 MG,FENa,Ca/Kreatinin,GFH) ilişkisi

		Sist. C	Beta 2 MG	FENa	İdrar Ca/kre	GFH
KDY	r	0,038	-0,103	0,144	-0,263	0,145
	p	0,819	0,532	0,380	0,105	0,378



Şekil-4.2: KDY ile idrar ca/kra,FENa,β-2 MG,serum sistatinc ve GFH korelasyon eğrisi.

Hastalarımızın ortalama kalp için T2* değeri 34,6 ± 12.8 milisaniye (msn) saptanmış olup, kalpte ağır demir yükü olarak değerlendirilen kalp için T2 star değeri < 10 msn olan 2 hasta (%4), hafif - orta derecede olarak değerlendirilen 10- 20 msn arasında olan 3 hasta (%6), > 20 msn olan 37 hasta (%74) çalışmaya dahil edilmişti. 4 hastanın (%8) yaşları küçük olması nedeniyle kalp MRG çekilmemişken, 4 hastanın da(%8) kalp MR görüntülemesi bulunamadı (Tablo 4.13) .

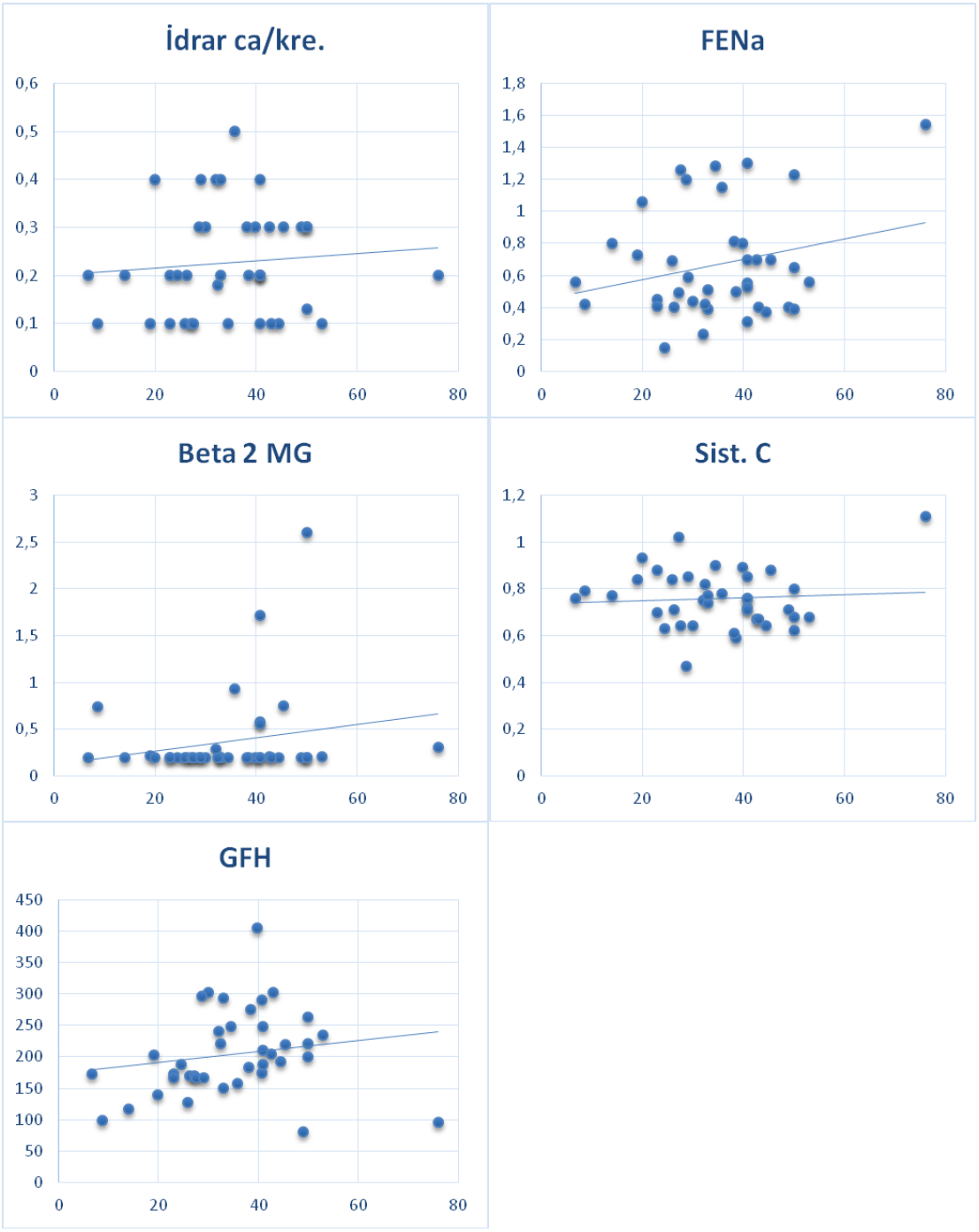
Tablo-4.13: Kalp demir yükü T2* değeri.

		Ortalama	
Kalp T2 * değeri (n=42)		34.6 ± 12.8 msn	
		n	%
Kalp T2 * değeri	<10 msn	2	5
	10-20 msn	3	7
	> 20 msn	37	88
	MRG olmayan	8	

Kalp T2* değeri ile sistatin C, β-2 MG,FENa,Ca/Kreatinin,GFR arasındaki ilişkiler incelenmiştir. kalp T2 * değeri ve FENa arasında zayıf dereceli bir ilişki mevcuttur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Diğer parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 4.14) (Şekil 4.3).

Tablo-4.14 KalpT2 *- (Sistatin C, β-2 MG,FENa,Ca/Kreatinin,GFH)

		Sist. C	Beta 2 MG	FENa	İdrar Ca/kre.	GFH
Kalp T2 *	r	0,063	0,198	0,245	0,090	0,173
	p	0,702	0,227	0,133	0,587	0,292



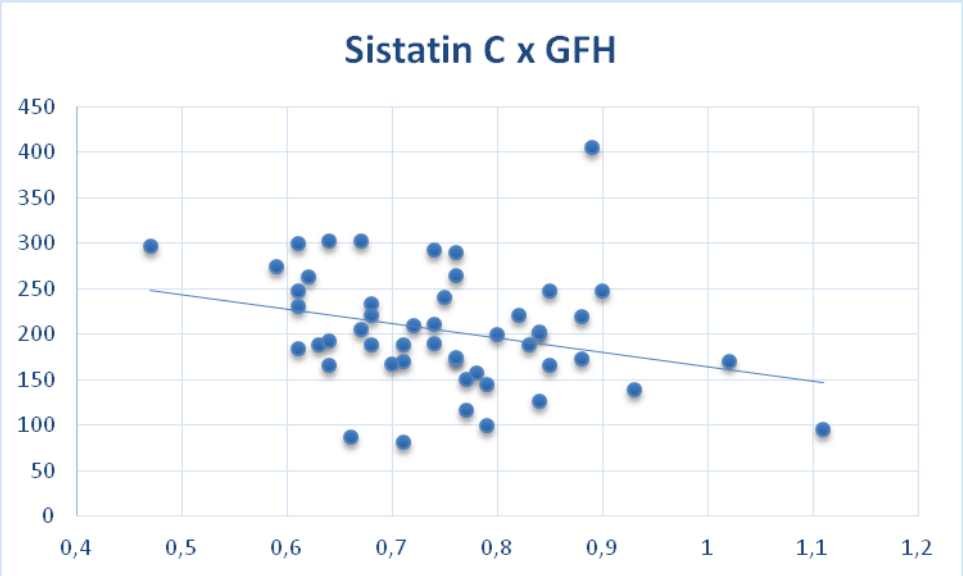
Şekil 4.3: Kalp T2 * değeri ile idrar ca/kra,FENa,β-2 MG,serum sistatinc ve GFH korelasyon eğrisi.

4.8-Sistain C ve GFH parametreleri arasındaki ilişki

Sistain C ve GFR parametreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. İki parametre arasında negatif yönlü, zayıf dereceli bir ilişki mevcuttur. Sistain C artarken GFR azalmaktadır. İlişki istatistiksel olarak anlamlıdır.(Tablo 4.15) (Şekil 4.4)

Tablo-4.15:Sistatin C ile GFH ilişkisi

		GFH
Sistatin C	r	-0,285
	p	0,045



Şekil 4.4: Serum sistatin C ile GFH korelasyon eğrisi.

4.9-Glomerulopati ve/veya tübülopati göstergeleri yüksek saptanan 30 hastanın değerlendirilmesi.

Çalışmaya aldığımız 50 hastadan FENa , β-2 MG veya sistatin C parametrelerinden herhangi birinde yükseklik saptatanan 30 hasta ayrı bir tabloda toplandı.

Bu 30 hastanın içinde 8' inde FENa 9' unda β-2 MG 25' inde sistatin C değeri yüksek saptanmış olup , 6 hastada sistatin C ve β-2 MG, 2 hastada FENa ve sistatin C ve yine 2 hastada her üçü birlikte yüksek saptandı(Tablo 4.16).

4.9.1--Şelasyon

Bu hastaların, %73' ü (n=22) DFX ,%23' ü (n=7) DFP kullanmaktaydı, %4 (n=1) 'üne yaşı küçük olduğu için ilaç başlanmamış idi, DFX kullanan hastaların ilaç kullanma süresi en az 1 , en çok 10 yıl olup ortalama 5.6 ±3,01 yıl günlük aldıkları ortalama doz 27,8 ± 7,6 mg/kg/gün. DFP almakta olan hastaların ilaç kullanma süresi en az 2 , en çok 12 yıl olup ortalama 6,57 ± 3,95 yıl, günlük ortalama doz 57,1 ± 15,1 mg/kg/gün olarak saptandı(Tablo 4.16).

4.9.2-Splenektomi

Bu hastaların %43 (n=13)' ine splenektomi yapılmış olup, bu 13 hastanın 9 ' u >18 yaş, 4' ü < 18 yaş idi(Tablo 4.16).

4.9.3-Ferritin

Bu hastaların ferritin düzeyi en düşük 401 , en yüksek 10115 ng/ml olup ortalama 1937,8 ± 2256,8 ng/ml idi. Serum ferritin düzeyi < 500 ng/ml %10 (n=3), 500-1000 ng/ml %33,3 (n=10) ,>1000 ng/ml olan %56,7 (n=17) hasta vardı(Tablo 4.16).

4.9.4-Pretransfüzyon Hb düzeyi

Ortalama pretransfüzyon Hb 8,6 ±0.9 gr/dl, saptanmış olup, tüm hastaların ortalama pretransfüzyon Hb değeri 8,7 ± 0.78 gr/dL idi(Tablo 4.16).

4.9.5-GFH

Ortalama GFH 199 ± 65 ml/dk/1,73 m2 saptandı (Tablo 4.16).

4.9.6 - Kalp T2 * değeri

Ortalama kalp T2 * değeri 32,96 ± 14,5 msn. olup tüm hastaların ortalama kalp T2 * değeri 34,6 ±12,8 idi(Tablo 4.16).

4.9.7 - Karaciğer demir yoğunluğu

Ortalama karaciğer demir yoğunluğu 14,21 ± 11,8 mg/gr saptanmış olup tüm hastaların ortalama KDY 10,6- 9,7 ng/gr idi (Tablo 4.16).

Tablo 4.16 - Böbrek fonksyınları etkilenen hastaların bulguları.

Yaş	İlaç	İlaç süresi	Doz mg/kg /gün	Ferritin ng/ml	Kalp T2	KDY	Hb	FENa	β-2 MG mg/L*	sist. C mg/L**	*** TSH mIU/L	**** Ft4 mol/l	GFR ml/dk /1.73 m2	Splenektomi
15	DFX	5	34.8	8482	39.8	18	8.3	0.8	<0.21	0.89	2,6	15,7	405	yapılmamış
23	DFX	4	20	248	19	3.2	9.07	0.73	0.22	0.84	2,7	18.8	203	yapılmış
36	DFP	10	70	640	23	19	10.5	0.45	<0.21	0.88	2,25	13,4	173	yapılmış
6	DFX	1	25	815	///	///	8.03	0.42	<0.21	0.79	2.4	15.7	144	yapılmamış
15	DFP	3	45	401	32	18.1	9.5	0.23	0.29	0.75	2.3	16.7	241	Yapılmış
25	DFX	5	20	778	20	35,80	9.1	1.15	0.93	0.78	4,05	13	158	yapılmış
16	DFX	4	18.8	1300	40.8	4.6	8.7	0.55	<0.21	0.85	4,6	13,7	248	yapılmamış
33	DFP	2	50	1992	6.7	4.8	8.6	0.56	<0.21	0.76	3,2	12,5	173	yapılmış
24	DFX	8	37	1151	40.7	7.5	7.9	0.7	<0.21	0.76	3,3	16,3	174	yapılmamış
34	DFP	9	65	978	25.9	18.3	7.4	0.69	<0.21	0.84	1,31	11,6	127	yapılmış
23	DFX	9	39	1327	8.7	11	8.1	0.42	0.74	0.79	2,1	16,9	99	yapılmamış
23	DFX	5	33	3224	19.9	8.36	8.79	1.06	<0.21	0.93	0,79	13,0	139	yapılmamış
34	DFX	7	24.5	812	33	1.53	7.9	0.51	<0.21	0.77	4,0	16,3	150	yapılmış
17	DFX	2	36	2074	45.4	17.9	8.9	0.7	0.75	0.88	2.6	17.8	220	yapılmış
7	DFX	1	37,5	1741	32.4	11.2	8.6	0.42	<0.21	0.82	4,9	14,6	221	yapılmamış
30	DFX	4	15	3000	34.5	36.3	8.16	1.28	<0.21	0.90	3.4	17.2	248	yapılmış
13	DFP	12	73	1500	31,4	10,5	8.9	0.36	<0.21	0.84	2,1	13,1	201	yapılmamış
11	DFP	3	32	430	40.7	2.31	9.3	0.53	1.72	0.76	0,77	13,1	290	yapılmamış
21	DFX	5	35	10119	14	42	9.0	0.8	<0.21	0.77	2,3	11,3	117	yapılmamış
49	DFX	5	27	418	76	5.5	8.8	1.54	0.31	1.11	2,9	17,4	95	yapılmış
2	başlnmdı			780	///	///	9.2	/////	/////	0.83	////	////	189	yapılmamış
34	DFX	9	23.5	800	27.2	4.46	9.26	0.49	<0.21	1.02	1,17	17,1	170	yapılmış
15	DFX	9	18	609	24,2	5,5	9.3	0.36	<0.21	0.76	3,1	18,2	264	yapılmış
29	DFX	9	38	4600	50	40	8,7	0.65	<0.21	0.8	2,2	17,1	200	yapılmamış
2	DFX	8	20	1223	40.8	8.4	7.7	1.3	0.58	0.72	2,6	16,2	210	yapılmamış
27	DFX	3	33	1386	40.8	6.4	9.1	0.31	0.56	0.71	3,4	14,3	188	yapılmamış
8	DFX	2	34	1263	50	11.7	10.4	0.39	2.6	0.68	4,1	16,2	221	yapılmamış
10	DFX	6	20	735	50	2.8	8.9	1.23	<0.21	0.62	3,6	14,1	263	yapılmamış
24	DFX	10	26.9	1596	28.6	17	8.3	1.2	<.21	0.47	3,8	13,6	297	yapılmış
11	DFP	7	65	3712	27.6	25.6	7.5	1.26	<0.21	0.64	2,9	17,0	166	yapılmamış

* β-2 MG: > 0.21 mg/L

**Sistatin C:>0.75 mg/L (kontrol grubun ortalamasından yüksek olanlar)

FT4-TSH normal değerler(İTF merkez biyokimya Lab.)

****FT4: 2-6 yaş ..11,0-22,5 pmol/L
7-11 yaş ..11,6-21,5 pmol/L
12-19 yaş ..12,0-20,6 pmol/L
Yetişkin: ..12-22 pmol/L

***TSH:

2-6 yaş	0,54-4,53mIU/L
7-11 yaş	0,66-4,14mIU/L
12-19yaş	0,53-3,59mIU/L
Yetişkin	0,27-4,2mIU/L

5- TARTIŞMA

Talasemiler kalıtsal hastalıklar içerisinde dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerdir. Hemoglobinin globin zincirlerinden bir ya da bir kaçının sentez hızında azalma veya hiç sentez edilmemesi sonucu meydana gelmektedir. β-talasemi hastalarında eritrositlerde β-globin zincirindeki biyosentez bozukluğuna bağlı eşleşmeyen α-globin zincirleri hücre içinde birikmekte ve hem mekanik hasar, hem oksidatif hasar ile eritrosit hemolizi ve anemiye neden olmaktadır. Anemi nedeniyle yapılan düzenli kan transfüzyonları, etkili olmayan eritropoez ve barsaklardan demir emiliminde artış; vucütta demir birikimine neden olmaktadır. TBT' lerde transferrine bağlı olmayan serbest demir, oksidan maddelerin oluşumuna ve zamanla bu oksidatif ürünler organizmanın antioksidan kapasitesini aşarak doku hasarına, organ toksisitesine neden olmaktadır (100,101).

Talasemilerdeki böbrek etkilenmesinin mekanizması net olmamakla birlikte çok faktörlü bir etkilenim olduğu düşünülmektedir. Hemoliz, şiddetli anemi, kronik hipoksi ile birlikte aşırı demir ve meydana gelen lipid peroksidasyonuna bağlı toksisite, en kabul edilen hipotezdir (102).

Günümüze kadar kalp, endokrin bezler ve karaciğer gibi organlarda patolojik etkilenimler üzerinde durulmakla birlikte vücudun önemli bir organı olan böbrekler ile ilgili çalışmaların daha az olduğu görülmektedir. Transfüzyona bağımlı talasemi hastalarında böbrek plazma akımında ve idrar konsantre etme yeteneğinde azalma ile renal tübüler asidozun görüldüğü ve böbrek tübül fonksiyon bozukluğunun gösterildiği vakalar ve çalışmalar bulunmaktadır (4,10).Yapılmış olan çalışmaların da büyük bir kısmı çocukluk yaş grubunda yapılmış olup, bizim çalışmamıza daha ileri yaştaki hastalar da alınmıştır. Hastalarımız rutinde bakılan TİT, üre , kreatinin ile izlenmekte olup bu değerlerde patoloji yok idi. Bu nedenle böbreğin etkilenmesini gösteren erken dönem parametreler (idrarda β -2 MG ve serum sistatin C) çalışıldı.

Böbrek fonksiyonları tübüler ve glomeruler fonksiyonlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Tübüler böbrek fonksiyonları tübüllerden sekrete edilen veya emilen maddelerin idrar ve kan düzeylerinin ölçülmesi ile değerlendirilmektedir. Glomerüler böbrek fonksiyonlarında ise böbreklerin vücuttan uzaklaştırılması için gereken maddelerin süzülerek idrar oluşturma yeteneği değerlendirilmektedir (103). Çalışmamızda böbrek tübüler fonksiyonlarının değerlendirilmesi için idrar Ca/Kreatinin, FENa, kan pH, idrar pH, kan HCO3, serum elektrolitleri ve düşük molekül ağırlıklı olan β-2 MG, glomerüler fonksiyonlarının değerlendirilmesi için GFR, üre, kreatinin, serum albümin ve erken dönem glomerülopati

göstergesi Sistatin C çalışılmıştır.

Eş zamanlı serum ve idrar Na, kreatinin değerleri kullanılarak elde edilen FENa böbreğin tübüler fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önemli parametrelerden biridir. Beta-talasemilerde böbrek fonksiyonlarını inceleyen, Mohkam ve arkadaşlarının(8) 12.5 yıl yaş ortalaması olan 103 TM tanılı hastanın %29.1 'inde FENa değerinin yüksek olduğunu saptamış olmakla birlikte Jafari ve arkadaşları (104) yaş ortalaması 21.3 ± 5.2 yıl olan 42 TM tanılı hastada yapmış olduğu çalışmada FENa' yı normal saptamışlardır. Ülkemizde Aldudak ve ark.'nın (9) çalışmasında yaş ortalaması 9.6 olan 70 TM tanısıyla takipli hastalarda FENa düzeyleri normal olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tübüler fonksiyon göstergesi olan FENa ortalama değeri normal referans aralıkta saptanmış olmakla birlikte 8 (%16) hastada yüksek (>%1) saptandı. Bu hastalardan 7'si uzun süredir (6,17 ±2.3 yıl) 20-30 mg/kg/gün dozunda deferasirox kullanmakta olup serum ferritin düzeyleri <500 ng/ml yada > 1500 ng/ ml idi. Uzun süre deferasiroks kullanımının bu duruma yol açabileceği düşünülmekle birlikte dokularda aşırı demir birikimine ya da ferritin düzeylerinin düşük olmasına rağmen deferasiroks kullanımının devam edilmesine de bağlı olabileceği düşünüldü. Bir hasta ise DFP kullanmakta olup, serum ferritin düzeyi yüksek idi (3712ng/mL). Bu 8 hastanın yaş ortalaması 21.7±14 olup tüm hastaların yaş ortalamasından daha yüksek idi.Yaş arttıkça aşırı demir yükü tübülopati riskini arttırabilir. Vücuttaki serbest demirin böbreklerde de birikebileceği son zamanlarda yapılan böbrek MRG çalışmalarıyla gösterilmiştir (121) .Yine bu 8 hastanın pretransfüzyon Hb ortalaması 8,3 ±0,5 olup tüm hastalarınkine benzer idi. Hastalarımızda bakılan serum Na, K, P, Mg değerlerinin normal olduğu görüldü. Aynı şekilde Aldudak ve ark.'nın çalışmasında da serum Na düzeyleri normal, ancak serum K ve P hafif yüksek saptanmış, serum K ve P düzeylerinin yüksek olması hızlı eritrosit döngüsüne bağlanmıştır (9).

Proksimal tübüllerde hücre hasarına bağlı gelişen Fanconi sendromunun önemli göstergelerinden biri de kan pH ve İdrar pH 'sıdır(105). Literatürde TM hastalarında hem çocukluk yaş grubunda hem erişkin yaş grubunda Fankoni sendromu geliştiğini bildiren birçok vaka sunumlarına rastlanmaktadır (106,107,108) Bu hastaların hepsinde Fankoni sendromu'na DFX tedavisinin yol açtığı düşünülmüştür. Tedavi kesilmesi sonrasında proksimal tübüler fonksiyonların normale gerilediği gözlenmiştir. Yazarlar DFX başlanması sonrası serum ferritin düzeyinde hızlı düşme ile Fanconi sendromu arasında ilişki olduğuna dikkat çekmişlerdir (108). Bununla birlikte Shehab ve arkadaşlarının TM tanısı olan 40 hastada renal tübüler asidoz açısından tarama çalışmasında FS lehine bulguya rastlamamışlardır (10). Türkiyede TBT hastalarında tübüler fonksiyonların değerlendirildiği

çalışmalar(9) bulunmakla birlikte kan ve idrar pH değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmaya aldığımız hastalarımızın %75 (n=38)' i DFX kullanmakta olup kan ve idrar pH değerleri normal referans aralığında saptanmıştır.

Böbrek tübüler fonksiyon göstergelerinden bir diğeri idrar kalsiyum atılımıdır. Smolkin ve ark.'nın yaş ortalaması 11.2±6.3 yıl olan 47 TBT hastalarında baktığı spot idrarda Ca/kre. değerleri yüksek saptanmıştır(6). Jalali ve arkadaşlarının (109) 7-16 yaş arası TM hastalarında yaptığı çalışmada hastaların %15 de spot idrarda Ca/kre yüksek saptanmıştır, Benzer şekilde 103 TM çocuğun değerlendirildiği çalışmada da idrada hiperkalsiüri saptanmıştır (8). Türkiyede Ebru Uzun'un 'Beta Talasemilerde renal fonksiyonların incelenmesi ve total antioksidan kapasite ile karşılaştırılması' (2012) tez çalışmasında yaş ortalaması 10.9 ±4.2 olan 49 TM hastada bakılan idrada Ca/kre oranı yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde spot idrarda Ca/Kre. değeri 14 (%28) hastada referans değerlerin üstünde saptanmıştır. Hastalarımızda Ca/Kre. oranının yaş, serum ferritin ve pretransfüzyon Hb değerleri ile ilşkisine bakıldı herhangi bir ilişki bulunmadı. İdrar Ca/Kre değerinin yüksek olması tübüler fonksiyon bozukluğuna bağlı olabileceği gibi kalsiyum homeostaz ve kemik hastalağından da kaynaklanabilir. Talasemi hastalarında artmış demir yükü,kemik iliği ekspansiyonu nedeniyle oluşan kortikal incelme, şelatör ajanların kalsiyum (Ca), fosfor (P) emilimine yaptıkları olumsuz etkiler yanında sıklıkla görülebilen hipogonadizm ve hipoparatiroidi osteoporoz nedenlerini oluşturmaktadır (121,123).Bu hasta grubunda hem osteoporoza yol açan nedenlere hem osteoporoz için verilen tedavilere bağlı hiperkalsiüri görülebilir. Kaynaklarda talasemi hastalarında osteoporoz oranının vertebralarda %85 olduğu bildirilmekte (121) ,bizim hastalarımızın ise %48 'inde osteoporoz tanısı vardır.Hastalarda Osteoporoz oranının yüksek olması nedeniyle hiperkalsiüri sadece tübülopatiye bağlanamaz, belki osteoporoz tanısı olmayan hastalarda hiperkalsiüri görülmesi durumunda tübülopati ile açıklanabilir. Bizimde 6 hastamızda osteoporoz yokken hiperkalsiüri mevcuttu.Bu 6 hastanın hepside 25-30 mg/kg/gün DFX kullanmaktaydı.

β-2 mikroglobulin 11,8 k dalton ağırlığında, düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Non-glikolize peptid yapıda olup, çekirdekli hücrenin yüzeyinde bulunan, Klas-1 major histokompatibilite kompleks antijenlerinin hafif zincirinin sabit bölümünü oluşturur. Normal şartlarda günde 150-250 mg civarında yapılır. Glomerüllerden filtre edildikten sonra yaklaşık %99'u proksimal renal tübüllerde reabsorbsiyon ve degradasyona uğrar (80,81). Sadeghi-Bojd ve arkadaşlarının(4) yaş ortalaması 13.3±5.1 yıl olan 166 TM hastada 24 saatlik idrarda bakılan β-2 MG belirgin yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamıza benzer özellik taşıyan Mula-Abed ve arkadaşlarının(110) ortalama yaşı 21.23 ± 3.4 yıl olan 30 TM hastasında spot

idrarda bakılan β-2 MG değerleri yüksek saptanmıştır. Literatürde benzer olarak, Economou M ve ark. 4-23 yaş arası 42 TM hastasında yaptıkaları çalışmada %32 'inde β-2 MG yüksek saptamışlardır(11). Fakat Jafari ve arkadaşlarının(104) çalışmasınada yaş ortalaması 21.3 ± 5.2 yıl olan 42 TM tanılı hastada 24 saatlik idrarda β-2 MG düzeyleri ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Ülkemizde Kalman ve arkadaşlarının (7) yapmış olduğu araştırmada talasemi minor ile kontrol grubu arasında idrarda β-2 MG düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamıza benzer özellik taşıyan Burak Deveci ve arkadaşlarının 10 yılı aşkın transfüzyon bağımlı 96 talasemi hastalarının %64.6 'da spot idrarda β-2 MG yüksek saptanmış olup kardiak demir yükü ile ilişkilendirilmiştir (120).

Çalışmamızda spot idrarda β-2 MG değeri kontrol grubuna yüksek saptanmış olup kullandıkları demir şelatör tedavisine göre gruplandırılarak bakıldığında DFP kullanan hastalar ile kontrol grup arasında fark olmadığı, DFX kullanan hastalar ile kontrol grup arasında anlamlı fark bulunduğu görüldü. DFX dozuna göre yapılan değerlendirmede; β-2 MG düzeyi 15-20 mg/kg/doz ilaç kullananlarda kontrol grubu ile aynı iken, 20-30 ve 30-40 mg/kg/doz ilaç kullananlarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. İlaç dozu artarken idrarda β-2 düzeyinde artış olması nedeniyle DFX' in doza bağlı tübülopatiye neden olabileceği düşünülmüştür. Yine β-2 MG' in ferritin ile olan ilişkisini değerlendirdiğimizde, β-2 MG özellikle ferritin düzeyi <500 ng/ml ve >1000 ng/ml olan hastalarda kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ferritin düzeyi 500-1000 ng/ml olan grupta ise idrarda ortalama β-2 MG değeri, kontrol grubuna göre hafif yüksek olmakla birlikte istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun dokularda aşırı demir birikimine ya da ferritin düzeylerinin düşük olmasına rağmen deferasiroks kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Yine çalışmamızda idrarda β-2 MG ve vücut demir yükü arasında herhangi bir ilişki saptanmadı, çünkü hastalarmızda vücut demir yükü yaşları büyük olmakla birlikte düzenli şelasyona bağlı olarak genellikle orta ve düşük düzeyde idi. Bu nedenle demir yükü ile böbrek etkilenmesi arasında ilişki bulunmadığı düşünüldü.

Glomerüler böbrek fonksiyonları böbreklerin vücuttan uzaklaştırılması için gereken maddelerin süzülerek idrar oluşturma yeteneği olarak tanımlanabilir. GFH glomerüler böbrek fonksiyonlarının değerlendirmesinde en sık kullanılan yöntemdir.(103). GFH hesaplamak için idrar toplamak zahmetli ve zaman alıcıdır, fazla ya da az toplanması halinde hatalar olabilmektedir. Bu nedenle spot idrar parametreleri ile hesaplanmış olan çocuklarda Schwartz, erişkinlerde ise MDRD GFH hesaplanmasında en sık kullanılan förmüllerdir.(83,84,85). Maria Eliana ve arkadaşlarının 81 TM hastada 10 yıllık izleyerek yaptığı çalışmada hastaların GFH 'ında hafif düşme olmakla birlikte hiç bir hastada normalin altına inmediği gözlenmiştir(15). Benzer

şekilde Smolkin ve arkadaşlarının 48, Mohkam ve arkadaşlarının 140 TBT hasta ile sağlıklı çocukta yapmış olduğu çalışmada gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır(6,8) Türkiye'de Aldudak ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ortalaması 9.6 olan 70 TM tanısıyla takipli hastalarda GFH normal saptanmıştır(9). Kaynaklarda düşük GFH önemsenmiştir ancak bizim çalışmamızda ortalama GFH yaşa göre bakılan referans değerlerin üzerinde saptandı. Bu durumun kaynaklarda belirtildiği gibi anemiye bağlı glomerüler hiperfiltrasyon sonucu gelişmiş olabileceği düşünüldü (71). Pretransfüzyon Hb değerinin çok düşmesine izin verilmemesi glomerülopati riskini azaltacaktır. Çalışmamızda glomerüler böbrek fonksiyonlarının klasik göstergesi olan üre, kreatinin bütün hastalarda normal düzeylerde saptanmıştır. Benzer şekilde yapılmış olan çalışmalarda da (6,15,111) üre, kreatinin normal saptanmıştır.

Sistatin C küçük molekül ağırlığı ve sabit oluşum hızı nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre edilir, sekrete edilmez ve tübüler epitel hücrelerinde reabsorbe edilip hızla böbreklerden metabolize olur. GFH hesaplanmasında duyarlılığının kreatininden yüksek olduğu bildirilmektedir. Sistatin C yaş, boy, VKİ gibi faktörlerden etkilenmemekle birlikte yüksek doz glukokortikoid ve tiroid disfonksiyonu serum düzeyini etkileyebilir.(86, 87). Çalışmamıza katılan hastalarda yüksek doz steroid tedavisi almakta olan yoktu, yine hastalarımızın serum TSH ve FT4 düzeyleri de normal sınırlarda idi. Sistatin C tek kan örneği ile GFH değerinin tespit edilebilmesi, özellikle 24 saatlik idrar toplanmasındaki zorluklar nedeniyle GFH'nın değerlendirilmesinde rutin uygulamada kreatininin yerine geçebilecek yararlı bir belirteç olduğu düşünülmektedir (112,113).

Ali ve arkadaşlarının 9-16 yaş arası 100 TM tanılı hastasında Serum sistain C düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanmış, bu durumun kronik anemi, demir birikimi veya DFO tedavisi ile bağlantılı olabileceği üzerinde durulmuştur (114). Benzer şekilde Hamed ve ark. 69 TM, Economou ve ark.' nın 42 TM hastada yapmış oldukları çalışmada, serum sistatin C kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır(76,100). Türkiyede Ebru Uzun'un 'Beta Talasemilerde renal fonksiyonların incelenmesi ve total antioksidan kapasite ile karşılaştırılması' (2012) tez çalışmasında yaş ortalaması 10.9 ±4.2 olan transfüzyon bağımlı 49 TM, 18 Tİ hastada bakılan serum sistatin C kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmış olup vücut demir ve oksidatif stres ile ilişkilendirmişlerdir. Glomerülopatinin iyi bir göstergesi olan sistatin C, bizim çalişmamızda kontrol gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Hastalarımızın kullandıkları demir şelatör tedavisine göre gruplandırılarak bakıldığında ise DFP kullanan hastalar ile kontrol grup arasında fark saptanmamış, DFX kullanan hastalar ile kontrol grup arasında ise anlamlı fark saptanmış olup DFX dozuna

bağlı değişim gözlenmemiştir. Çalışmamızda sistatin C ile serum ferritin düzeyi , pretransfüzyon Hb, KDY ve kalp T2 * değeri arasında herhangi bir ilişki saptanmamışken hastalarımızın yaşları arttıkça serum sistatin C düzeyinde artış olduğu gözlenmiştir. Kaynaklarda serum sistatin C' nin normal populasyonda yaş ile değişim göstermediğine vurgu yapılmaktadır (115,116). Bu durum yaş arttıkça TBT hastalarında glomerulopati oranında da artış olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte Papassotiriou ve arkadaşlarının en az 9 ay 20-40 mg/kg/gün DFX kullanmakta olan 150 beta talasemi hastasında yapmış olduğu çalışmada, 4 ay arayla bakılan serum sistatin C düzeylerinde hafif yükselme olmakla birlikte böbrek hasarını yansıtmadığına değinilmiştir (124). Bu nedenle daha kapsamlı ve uzun süreli izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda Sistain C ve GFH parametreleri arasındaki ilişki de incelenmiştir. İki parametre arasında beklendiği üzere negatif yönlü bir ilişki mevcuttur. Sistain C artarken GFH azalmaktadır. İlişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Benzer şekilde Ayub S. ve arkadaşlarının 103 sağlıklı böbrek dönöründe yaptıkları çalışmada sistatin C ile GFH arasında korelasyon saptanmış olup sistatin C ' nin böbrek fonksiyonunu değerlendirmesinde iyi bir gösterge olduğu belirtilmiştir (117). Yine Thomassen ve ark.' nın 51, Hojs ve ark'nın 144 hastada yaptıkları çalışmalarıda da bu gözlem desteklenmektedir (118,119).

Çalışmaya aldığımız 50 hastanın 30 (%60)' unda erken dönem glomerüler veya tübüler böbrek patolojisi saptandı. Bu hastaların 8 (%16)' inde FENa , 9 (%18)' unde β-2 MG ve 25 (% 50) ' sinde sistatin C değeri yüksek saptanmış olup , 6 (%12) hastada sistatin C ve β-2 MG , 2(%4) hastada FENa ve sistatin C ve yine 2 (%4) hastada her üçü birlikte yüksek bulunmuştur. Sistatin C, β- 2 MG ve FENa üçü birlikte yüksek saptanan 2 hastanın serum ferritin düzeyleri 418/778 ng/ml olup biri 25 diğeri 45 yaşındaydı, her iki hastada 5 senedir biri 20, diğeri 27 mg/kg/gün DFX kullanmaktaydı. Bu özellikle ileri yaşlarda serum ferritin düzeyine göre DFX dozunun ayarlanması gerektiğini göstermektedir. Erişkin talasemik hastalarda %80' e varan düzeylerde böbrek hasarı olduğu bildirilmiştir (120). Bizim hastalarımızda ise <18 yaş hastaların %54 (n=14)' de, >18 yaş hastaların %64 (n=16)' da böbrekte etkilenme saptandı.

Sonuç olarak TBT hastalarında subklinik seyretmekle birlikte böbrek tübüler ve glomerüler fonksiyon bozukluğu olabileceği kanısındayız. Bu hasta grubunda rutin böbrek fonksiyonlarının yanında aralıklı olarak erken dönem göstergelerinin bakılması ileride daha büyük fonksiyon bozukluklarını önlemede faydalı olacaktır. Çalışmamızda tübülopati göstergesi olan FENa ve β-2 MG parametreleri yaş ile değişim göstermemekle birlikte özellikle DFX kullanan grupta yüksek saptanmıştır. Yine β-2 MG DFX dozu ile pozitif

korelasyon göstermiş olup serum ferritin >1000 ng/ml ve < 500 ng/ml olan grupta daha yüksek saptanmıştır. Özellikle DFX kullanan hastalar aralıklı olarak tubulopati açısından değerlendirilemli ve serum ferritin düzeyine göre doz ayarlanması yapılmalıdır.Çalışmamızda spot idrarda ortalama Ca/Krea. normal referans aralıktan yüksek saptanmıştır. Bu durum tübülopatiye bağlı olabileceği gibi kalsiyum hemostaz ve kemik hastalağına da bağlı olabilir , dikkatli yorumlanmalıdır.Hastalarımızda rutin böbrek fonksiyon testlerinden üre kreatinin normal, GFH hafif yüksek saptanmış olmakla birlikte serum sistatin C düzeyleri kontrol gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda serum sistatin C düzeyinde kullanılan demir şelatör tedavisine, serum ferritin ve pretransfüzyon Hb değerlerine bağlı değişim gözlenmemişken yaş ile pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Bu durum yaş arttıkça TBT hastalarında glomerülopati oranında da artışı olabileceğini göstermektedir. Günümüzde düzenli transfüzyon ve yeni demir şelatör tedavileri ile yaşam beklentisi artan TBT hastalarının organ toksisitelerinin önlenmesi, hayat kalitesinin korunması açısından önemlidir. Rutin böbrek fonksiyon tetkikleri yanında sistatin C' de erken dönem böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir ancak bu konu henüz tartışmalı olup yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6- SONUÇLAR

1. Çalışmamızda rutin izlenen böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin, TİT) tüm hastalarda normal idi.

2. Çalışmaya aldığımız 50 hastanın 30 (%60)' unda glomerüler veya tübüler böbrek patolojisi saptandı. Bu hastaların 8 (%16)' inde FENa , 9 (%18)' unde β-2 MG ve 25 (% 50) ' sinde sistatin C değeri yüksek saptanmış olup, 6 (%12) hastada sistatin C ve β-2 MG, 2(%4) hastada FENa ve sistatin C ve yine 2 (%4) hastada her üçü birlikte yüksek bulunmuştur.

3. Çalışmamızda tübüler fonksyon göstergesi olan FENa ortalama değeri normal referans aralıkta olmakla birlikte 8 (%16) hastada yüksek (>%1) saptandı. Bu hastalardan 7'si uzun süredir (6,17 ±2.3 yıl) 20-30 mg/kg/gün dozunda deferasirox kullanmakta olup serum ferritin düzeyleri <500 ng/ml yada > 1500 ng/ ml idi.Bir hasta ise 7 yıldır DFP kullanmakta olup, serum ferritin düzeyi yüksek (3712 ng/mL) idi. Bu 8 hastanın yaş ortalaması 21.7±14 olup tüm hastaların yaş ortalamasından yüksekti. Yine bu 8 hastanın pretransfüzyon Hb ortalaması 8,3 ±0,5 olup tüm hastlarınkine benzer saptandı.

4. Hastalarımızdan bakılan serum Na, K, P, Mg değerlerinin normal sınırlarda idi.

5. Eş zamanlı bakılan kan ve idrar pH'sı tüm hastalarda normal sınırlarda idi.

6. Çalışmamızda spot idrarda Ca/Kre. 14 (%28) hastada yüksek saptanmış olup bu hastaların 7 tanesinde osteoporoz tanısı ile tedavi almaktaydı. Hastalarımızda Ca/Kre. oranı ile yaş, serum ferritin ve pretransfüzyon Hb değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunmadı.

7. Çalışmaya katılan hastalarımızın spot idrarda β-2 MG değeri kontrol grubuna yüksek saptanmış olup kullandıkları demir şelatör tedavisine göre gruplandırılarak bakıldığında DFP kullanan hastalar ile kontrol grup arasında fark olmadığı, DFX kullanan hastalar ile kontrol grup arasında anlamlı fark bulunduğu görüldü. İdrarda β-2 MG düzeyi DFX dozuyla ilişkili idi. İlaç dozu arttıkça idrarda β - 2 MG düzeyi

artmaktaydı

8. Yine β-2 MG' in ferritin ile olan ilişkisini değerlendirdiğimizde, β-2 MG özellikle ferritin düzeyi <500 ng/ml ve >1000 ng/ml olan hastalarda kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ferritin düzeyi 500-1000 ng/ml olan grupta ise idrarda ortalama β-2 MG değeri, kontrol grubuna göre hafif yüksek olmakla birlikte istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

9. Hastalarımızın idrarda β-2 MG ve vücut demir yükü (kalp T2 * değeri ve KDY) arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

10. Çalışmamızda tüm hastalarda GFH yaşa göre bakılan referans değerlerin üzerinde saptandı.GFH düşük olan hasta saptanmadı.

11. Hastalarımızda sistatin C kontrol gruba göre anlamlı yüksek saptandı. Hastalarımızın kullandıkları demir şelatör tedavisine göre gruplandırılarak bakıldığında ise DFP kullanan hastalar ile kontrol grup arasında fark olmadığı gözlenirken DFX kullanan hastalar ile kontrol grup arasında anlamlı fark saptandı. DFX dozuna bağlı serum sistain C düzeyinde değişim gözlenmedi.

12. Çalışmamızda sistatin C' nin serum ferritin düzeyi ve pretransfüzyon Hb ' in değeri arasında herhangi bir ilişki saptanmamışken hastalarımızın yaşları arttıkça serum sistatin C düzeyinde artış olduğu gözlendi.

13. Serum sistatin C düzeyindeki artış anemi, vücüt demir yükü, şelasyon tipi ve dozu gibi bilinen risk faktörleriyle ilişkilendirilmemiş olup oksidatif stres ile ilişkisinin olduğu düşünülmüştür.Bu çalışmanın devamı olarak TOAK ile ilişkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

7-ÖNERİLER

1. Kılavuzlarda önerildiği gibi pretransfüzyon Hb >9.5 gr/dl olmalıdır. Bu, hastalarda hipoksiye bağlı gelişen böbrek etkilenmesini önleyecektir.

2. Ferritin DFX alan hastalarda ideal olarak 500-1000 ng/ml arasında tutulmalıdır. Bu durum tübülopati gelişme riskini azaltacaktır.DFP kullanan hastalarda böbrek etkilenmesi bulunmadığından bu hastalarda ferritin düzeyi daha düşük tutulabilir.

3. Hastalarda böbrek etkilenmesinin DFX alanlarda yüksek dozlarda geliştiği gözlendi. Yüksek doz DFX alanlarda böbrek fonksiyonları daha yakın izlenmelidir.

4. Yaş ilerledikçe böbrek etkilenmesi arttığı için erişkin yaşlarda rutin böbrek fonksiyonların yanında idrarda β-2 MG ve serum sistatin C ile izlem önerilebilir.Bu değerlerin tek yüksek değerden ziyade artan seyir göstermesi önemli olabilir. Bu konuda daha kapsamlı ve uzun süreli izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

8-KAYNAKLAR

1- Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia - A global public health problem. Nature Med. 1996; 3: 47–49.

2- Canatan D. Dünyada ve Türkiye'de talasemi ve anormal hemoglobinler. Talasemi ve Hemoglabinopatiler. UHK 2004: 11–14.

3- Tüzmen S, Tadmouri GO, Özer A, Baig SM, Özçelik H, Basaran S et al. Prenatal Diagnosis of β-Thalassaemia and Sickle Cell Anaemia in Turkey. Prenat Diagn. 1996; 16: 252–258

4- Sadeghi-Bojd S, Hashemi M, Karimi M. Renal tubular function in patients with beta-thalassaemia major in Zahedan, southeast Iran. Singapore Med J 2008;49(5): 410-2.

5- Koçak R, Alparslan ZN, Agridag G, Baslamisli F, Aksungur PD, Koltas S. The frequency of anemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the South of Turkey. Eur J Epidemiol 1995;11:181-4,

6- Smolkin V, Halevy R, Levin C, Mines M, Sakran W, Ilia K et all. Renal function in children with beta-thalassemia major and thalassemia intermedia. Pediatric Nephrology 2008;23(10):1847-51.

7- Kalman S, Atay AA, Sakallıoğlu O, Özgürtaş T, Gök F, Kurt, Kürekçi O et al. Renal tubular function in children with beta-thalassemia minor. Nephrology 2005; 10(5):427-9.

8- Mohkam M, Shamsian BS, Gharib A, Nariman S, Arzanian MT. Early markers of renal dysfunction in patients with beta-thalassemia major. Pediatr Nephrol 2008; 23:971-6.

9-Aldudak B, Bayazıt AK, Noyan A, Özel A, Anarat A, Sasmaz I, et al. Renal function in pediatric patients with beta-thalassemia major. Pediatric Nephrology 2000;15:109-12.

10-Shehab M, Bakarat, AY. Thalassemia Beta with distal renal tubular acidosis: a previously undescribed association. Int J Nephrol 1985;6:143-4.

11- Economou M, Printza N, Teli A, Tzimouli V.Ioanna Tsatra F et al.Renal Dysfunction in Patients with Beta- thalassemia Major Receiving Iron. Chelation Therapy either with Deferoxamine and Deferiprone or with Deferasirox.Acta Haematol 2010;123:148–152

12- Khaled M. Musallam and Ali T. Taher.Mechanisms of Renal Disease in b-Thalassemia.J Am Soc Nephrol 2012; 23: 1299–1302

13-Rebulla P, Modell B.Transfusion requirements and effects in patients with thalassaemia major. Lancet. 1991 Feb 2;337(8736):277-80.

14- Yacobovich J, Pinhas Stark,W, Shlomit B, Irit K, Idit P, Yaniv Isaac W et al. Acquired Proximal Renal Tubular Dysfunction in beta -Thalassemia Patients Treated With Deferasirox. J Pediatr Hematol Oncol 2010;32: 564–567

15- Eliana Lai M, Spiga A, Vacquer A, Paola Carta M, Corrias C, Ponticelli C. Renal function in patients with β-thalassaemia major: a long-term follow-up study Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 3547–3551

16- Livrea MA, Tesoriere L, Pintaudi AM. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants.blood 1996; 88: 3608-3614

17-. Miller NJ, Paganga G, Wiseman S, Nielen WV, Tijburg L, Chowienczyk P et al. Total antioxidant activity of low density lipoproteins and the relationship with a-tocopherol status. FEBS Lett 1995; 365:164.

18-Thein SL. Genetie modifiers of beta-thalassemia. Haematologica 2005;90(5):649- 60

19- Cooley T, B Lee. Series of Cases of Splenomegaly in Children with Anemia and Peculiar Bone Changes. Trans Am Pediatr Soc 1925;37:29-34.

20- Yaprak I. Beta Talasemi Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Sted. 2004; 13: 58-59.

21- Higgs DR. Gene Regulation in Hematopoiesis: New Lessons from Thalassemia. Hematol 2004; 1: 1–13.

22- Basak AN. Hemoglobinopatilerin Prenatal Tanısı ve Türkiye'de β-Talasemi'nin Moleküler Temeli, Prenatal Tanı ve Tedavi, Eds: Aydınlı K. 1992. 36–37.

23- Lee GJ, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. Eds; Wintrobe's Clinical Hematology. Baltimore: Williams Wilkins, 1999: 1405–1448.

24- Quirolo K, Vichinsky E. Hemoglobin Disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. Eds; Philadelphia: WB Saunders, 2004: 1623–1634.

25- Higgs DR, Thein SL, Wood WG. Human Hemoglobin. In: Gibbons R, Higgs DR, OLD jm, Oliver NF, Thein SL, Wood WG. The Thalassemia Syndromes.4th Ed. Eds; Blackwell Science Ltd. Oxford. 2001: 65–120.

26- Nussbaum RL, Mc Lnnes RR, Willard HF. Principles of Molecular Diseases. Lessons from the Hemoglobinopathies. Eds; W. B. Saunders Company. Thompson&Thompson Genetics in Medicine. Philadelphia. 2001: 181–201.

27- Thein SL. β-Thalassaemia Prototype of a Single Gene Disorder with Multiple Phenotypes. Int J Hematol. 2002; 76: 96–104.

28. May C, Sadelain MA. Promising Genetic Approach to the Treatment of β-Thalassemia. Trends Cardiovasc Med. 2001; 11: 276–280.

29. Cunningham M. Update on Thalassemia: Clinical Care and Complications. Pediatr Clin N Am. 2008; 55: 447–460.

30. Tuzmen S, Schechter AN. Genetic diseases of hemoglobin: Diagnostic methods for elucidating β-talasemia mutations. Blood Reviews. 2001; 15: 19–29.

31. Olivieri NF. The Thalassemias. Medical Progress 1999; 341: 99–109. Nathan DG, Gunn RB. Thalassemia: The consequences of unbalanced hemoglobin synthesis. Am J Med. 1966; 41: 815–830.

32. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. N Engl J Med. 2005; 353: 1135–1146.

33. Wood WG. Increased HbF in adult life. Baillieres Clin Haematol. 1993; 6: 177–213.

34. Gümrük F. Hemoglobin ve hemoglobinopatiler. In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, Eds. İç Hastalıkları. Ankara: Günes Kitabevi, 2003: 1843–1854.

35. Yıldırmak Y, Kemahlı S, Dinçer N, Hasanoğlu A, Biberoğlu G, Cin Arcasoy A. Hyperzincuria and selective aminoaciduria in thalassemia. J Trace Elem Exp Med. 2000; 13: 199–204.

36- Özyürek R. Hemoglobinopatilerde Kardiyak Komplikasyonlar. Canatan D, Aydınok Y (eds), Talasemi ve Hemoglobinopatiler; Tam ve Tedavi, Retma Yayıncılık Ltd. Antalya 2007; s.175-177

37- Canatan D. Talasemi Transflizyonunda Prensipler. Canatan D, Aydınok Y (eds), Talasemi ve Hemoglobinopatiler; Tanı ve Tedavi, Retma Yayıncılık Ltd. Antalya 2007; s.101-107

38- Aydınok Y. Talasemide Demir Yükü ve Şelasyon. Canatan D, Aydınok Y (eds), Talasemi ve Anorrnal Hemoglobinler, Retrna Yayıncılık Ltd. Antalya 2007; s.159-173

39- Aydinok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nigli G, Coker M. Kantar M. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. J Trop Pediatr 2002;48:50-4.

40-Mohammadian S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnolinalities in thalassemia major: a brief review. J Pediatr Endocrinol Metab 2003;16:957-64.

41-Işık Balcı Y, Polat Y, Türk M, Balın S, Özler Ö, Atlıhan K. Talasemi Majorlu çocuklarda splenektominin bazı immünolojik parametrelere etkisi. Yeni Tıp Dergisi 2009;26:108-10

42-Hershko C,Peto T, DJ Weatherall. Iron and infection. British Med J 1988;296-64

43-Canatan D. Talasemide iskelet sorunları. 1.Uluslararası Talasemi Yaz Okulu. Antalya 2000; 22-6.

44-Ehlers Kil, Giardina PJ, Lesser ML, Engle MA, Hilgartner MW. Prolonged survival in patients with β-thalassemia major treated with deferoxamine. J Pediatr 1991;118(4):540-5.

45- Yaprak I. Beta Talasemi Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklasımlar. STED. 2004;13:58-9.

46- Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010;5:5-11

47- Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, et al. Guidelines for the clinical management of thalassemias. Thalas Int Fed Pub. 2007;2:14-20.

48- Borgna PC, Galanello R.Thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In Wintrobe's Clinical Hematology. 11th edition. LippincottWilliams & Wilkins. Philadelphia; 2004;42:1319-65.

49- . Nathan DG, Orkin SH. The thalassemias. In: Nathan DG, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D ed (s). Nathan and Oski's Hematology of In fancy and Childhood. 6 th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003: 842-921

50-. Karakas Z. Talasemi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar ve Yeni Şelatörler. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2009;5:15-27

51- Olivieri NF, Nathan DG, McMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. N Engl J Med 1994; 331:574–8.

52- Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia register. Lancet 2000, 355: 2051-2.

53- Matthew R. Brain M. et al. Thalassemia.Current Therapy in Hematology Oncology-3, Philadelphia: Decker; 1988:39

54- Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A,Vullo C, Tricta F. Safety profile of oral iron chelator deferiprone: a multicenter study. Br J Haematol 2000; 108: 305-312

55- Origa R, Bina P, Agus A, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassaemia major. Haematologica 2005;90: 1309-14.

56- Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al. Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. Blood 2010;115 12: 2364–71

57-Yeşilipek A, Anak S. Talasemide Kemik İliği Transplantasyonu. Canatan D, Aydınok Y (eds), Talasemi ve Hemoglobinopatiler; Tanı ve Tedavi, s.231-242, Retma Yayıncılık Ltd. Antalya 2007.

58- Lucarelli G, Gaziev J. Advances in the allogeneic transplantation for thalassemia.Blood Rey 2008;22:53-63.

59- Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. Toxicol Appl Phannacol 2005;15(202):199-211.

60- Jessup M, Marmo CS. Diagnosis and management of iron-induced heart disease in Cooley's anemia. Ann NY Acad Sci 1998;850:242-50.

61- Young I.S, Woodside J.V. Antioxidants in health and disease, J Clin Pathol. 2001;54: 176-186.

62- Yeum K-J, Russell M.R, Krinsky I.N, Adlini G. Biomarkers of antioxidan capacity in hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. Archives of Biochemistry and Biophysics. 2004; 430: 97-103.

63- Clarkson P.M,Thompson H.S. Antioxidants: What role do they play in physical activity and health?. Am J Clin Nutr. 2000; 72: 637-46.

64- Baykal Y, Gok F, Erikci S. Demir, serbest radikaller ve oksidatif hasar. Sendrom 2002; 14(1): 94-100.

65- Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalian Thioredoxin System. Free Radical Biology and Medicine, 2001; 31(11):1287-1317.

66 Jesberger J.A, Richardson J.S: Oxygen Free Radicals and Brain Dysfunction. Intern.J.Neurosci. 1991; 57:1-17.

67-Halliwell B. Gutteridge J.M: Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. Arch Biochem. Biophys. 1986; 246: 501-514.

68- Davies K.J.A: Intracellular Proteolytic systems may function as secondary antioxidant defenses, an Hypothesis Free Radic Biol Med. 1986; 2:155-73.

69- Cighetti G, Duca L, Bortone L, Sala S, Nava I, Fiorelli G, Cappellini MD. Oxidative Status and Malondialdehyde in P-thalassaemia Patients. Eu J Clin Invest 2002;32:55-60.

70-Kassab-Chekir A,Laradi S, Ferchichi S, Khelil A. H, Feld M. Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patients with beta- thalasemia. Clinica Chimica Acta 2003;338:79-86

71-Khaled M. Musallam and Ali T. Taher.Mechanisms of Renal Disease in β-Thalassemia.J Am Soc Nephrol 23: 1299–1302, 2012.

72-Cetin T, Oktenli C,Ozgurtas T. Renal tubular dysfunction in beta -Thalasemia Am J Kidney Dis 2003;42:1164-8

73- Zhou XJ, Laszik Z, Wang XQ, Silva FG, Vaziri ND: Association of renal injury with increased oxygen free radical activity and altered nitric oxide metabolism in chronic experimental hemosiderosis. Lab Invest 2000; 80: 1905–1914,

74- Landing BH, Gonick HC, Nadorra RL, Hyman CB, Wells TR, Villarreal-Engelhardt G, Mersch J, Agness CL: Renal lesions and clinical findings in thalassemia major and other chronic anemias with hemosiderosis. Pediatr Pathol 1989; 9: 479–500,

75- Eliana M , Alessandra Spiga, Stefania Vacquer, Maria Paola Carta, Claudia Corrias and Claudio Ponticelli. Renal function in patients with β-thalassaemia major: a long-term follow-up study. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27: 3547–3551.

76- Economou M, Printza N, Teli A, Tzimouli V.Ioanna Tsatra Fotis Papachristou Miranda Athanassiou-Metaxa.Renal Dysfunction in Patients with Beta- thalassemia Major Receiving Iron. Chelation Therapy either with Deferoxamine and Deferiprone or with Deferasirox.Acta Haematol 2010;123:148–152

77-Langois V. Laborotory Evaluation at Different Age. Comprehensive Pediatric Nephrology, Geary DF, Schaefer F (eds), ist ed, WB Saunders Philadelphia 2008; 39-54.

78- Kocabaş RN, Başol G. Proteinüri ve Laboratuvar Değerlendirmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2006;4(3):133-45.

79- Freidman A. Laboratory Assessment and Investidation of Renal Function. Avner ED, Harmon WE, Yoshikawa N, Niaudet P (eds), Pediatric Nephrology, 6th ed, Wisconsin USA 2009; 491-505,

80- Filler G, Priem F, Lepage N et al. B-trace protein, sistatin C, β2-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. Clin Chem 2002; 48: 729-736.

81- GK, Sha U, Singh RG. A preliminary study on the significant value of beta-2-microglobulin over serum creatinine in renal transplant rejection and renal failure. Singapore Med J 2008; 49: 786-789.

82- Stickle D, Cole B, Hock K. Correlation of plasma concentrations of cystation C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. Clin Chem 1998;44: 1334-38.

83- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. Pediatr Clin North Am 1987;34:571-84.

84- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine. A new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. Ann Intern Med 1999; 130(6):461-70.

85- Kurtal H, Schwenger V, Azzaro M, Abdollahnia N, Steinhagen-Thiessen E, et al. Clinical value of automatic reporting of estimated glomerular filtration rate in geriatrics. Gerontology 2009; 55:288-95

86-Jayagopal V, Keevil BG, Atkin SL, Jennings PE. Paradoxical changes in cystatin C and serum creatinine in patients with hypo and hyperthyroidism. Clin Chem 2003; 49: 680-681.

87-Wiesli P, Schwegler B, Spinas JS et al. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. Clin Chim 2003; 338: 87-90.

88-Bricon TL, Thervet E, Froissart M et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. Clin Chem 2000; 46: 1206-1207.

89-Li FK, Ho SKN, Yip TPS et al. Cystatin C assay for detection of renal dysfunction in Chinese renal transplant recipients. Clin Chim 2002; 322: 133-137

90-Schecher AN. Hemoglobin Research and the origin of molecular medicine. Blood 2008 ;112 (10), 3927-3938

91-Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, at al. Survival in medically treated patients with homozygous beta- thalassemia. New England journal of Medicine 1994;331:574-578.

92- Gabutti V, Piga A. Results of long - term iron - chelating therapy. Acta heamotologica 1996;95:26-36

93-Oliveri NF, Brittenham GM. Management of the thalassemias. Cold Spring Harb Prospect Med 2013;(6):1-3

94- Oliveri NF, Brittenham GM.İron - chelating therapy and treatment of thaalssemia . Bood 1997;89:739-761.

95-Borgna -Pignatti C, Rugolotto S, De stefano P, Zhao H, Cappellini MD,Del Vecchio GC. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxomine. Heamologica 2004 ;89:1187-1193.

96-Telfer PT,Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassemia major. Br J Haematol 2000;110:971-977

97- Lazarus JM, Brenner BM. Chronic Renal Failure. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (editors), Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc USA. 1998; pp:1513-20.
8. Parmar MS. Chronic renal disease. BMJ. 2002; 325: 85-90.

98- Lazarus JM, Brenner BM. Chronic Renal Failure. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (editors), Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc USA. 1998; pp:1513-20.

99- Parmar MS. Chronic renal disease. BMJ. 2002; 325: 85-90

100 - Hamed AE, Elmelegy NT. Renal functions in pediatric patients with beta-thalassemia major: relation to chelation therapy: original prospective study. Italian Journal of Pediatrics 2010;30:36-9.

101- Selek S, Aslan M, Horoz M. Gur M. Erel O. Oxidative status and serum PON1 activity in beta-thalassemia minor. Clin Biochem. 2007;40(5-6):287-91.

102 - Waseem F, Khemomal KA, Sajid R. Antioxidant status in beta thalassemia major: Asingle-center study, Indian J Pathol Microbiol 2011;54(4):761-3.

103 - Langois V. Laboratory Evaluation at Different Age. Comprehensive Pediatric Nephrology, Geary DF, Schaefer F (eds), ist ed, WB Saunders Philadelphia 2008; 39-54,

104 - Jafari HM, Vahidshahi K, Kosaryan M. Karami H, Reza Mandavi M. Ehteshami S. Major beta-thalassemia, use of desferiexamine and renal proximal tubular damage. Bratisl Lek Listy 2011;112:278-81.

105 - Michelle N, Bechtel H, Joseph N, Clifford E. Kashtan, MD. BRIEF REPORT. Reversible Fanconi Syndrome in a Pediatric Patient on Deferasirox. Pediatr Blood Cancer 2011;56:674–676

106 - Papadopoulos N, Vasiliki A, Aloizos G, et al. Hyperchloremic metabolic acidosis due to deferasirox in a patient with beta thalassemia major (January). Ann Pharmacother 2009;44:219–221.

107- Rafat C, Fakhouri F, Ribeil JA, et al. Fanconi syndrome due to deferasirox. Am J Kidney Dis 2009;54:931–934.

108 - Even-Or E, Becker-Cohen R, Miskin H. Deferasirox treatment may be associated with reversible renal Fanconi syndrome. Am J Hematol 2010;85:132–134.

109 - Jalal A , Khalilian H, Ahmadzadeh A, Sarvestani S, Rahim F, Zandian K et al. Renal function in transfusion-dependent pediatrie beta-thalassemia major patients. Hematology 2011;16:249-54

110 - Mula-Abed WA, Al-Hashimi HS, Al-Muslahi MN. Indicators of renal glomerular and tubuiar functions in patients with beta-thalassaemia major. SQU Med J 2011;11:69-76

111 - Almadzadeh A, Jalali A, Assar S, Khalilian H, Zandian K. Renal tubuler dysfunction in pediatric patients with beta-thalassemia major. Saudi J Kid Dis Transplant 2011;22(3):497-50.

112 - Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C– a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. Pediatrics 1998; 101:875–881.

113 - Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. Clin Nephrol 1998;49:221–5.

114 - Ali BA, Mahmoud AM Frequency of glomerular dysfunction in children with Beta thalassaemia major. Sultan Qaboos Univ Med J. 2014 Feb;14(1):e88-94. Epub 2014 Jan 27.

115 - Filler G, Bökenkamp A, Hofmannn W, Le Bricon T, Martínez–Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR–history, indications, and future research. Clin Biochem 2005;38:1–8.

116 - Filler G, Witt I, Priem F, Ehrich JH, Jung K. Are cystatin C and beta 2– microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects. Clin Chem. 1997;43:1077–8.

117 - Ayub S, Khan S, Ozair U, Zafar MN.Cystatin C levels in healthy kidney donors and its correlation with GFR by creatinine clearance. J Pak Med Assoc. 2014 Mar;64(3):286-90.

118 - Thomassen SA, Johannesen IL, Erlandsen EJ, Abrahamsen J,Randers E. Serum cystatin C as a marker of the renal function in patients with spinal cord injury. Spinal Cord 2002;40:524–8.

119 - Hojs R, Bevc S, Antolinc B, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly. Int J Clin Pharm 2004; 24: 49–54

120 - Deveci B, Kurtoglu A, Kurtoglu E, Toptas T. Investigation of renal function disorders in patients with thalasemia an their raletion with iron overload.Meeting Abstract. Red blood cells and iron - Clinical. ABSSUB-4649.EHA 18 th.12-15 June 2014 Milano.

121 - Dresner Pollack R, Rachmilewitz E, Blumenfeld A, Idelson M, Goldfarb AW. Bone mineral metabolism in adults with beta-thalassaemia major and intermedia. Br J Haematol 2000; 111: 902-7.

122 - Voskaridou E, Christoulas D, Douskou M, Komninaka V, Terpos E.Magnetic Resonance Imaging T2 and R2 technıques reflect renal hemosıderosıs in patients with Thalassemia and Sickle-Cell disease; Correlions with serum ferrıtın and markers of hemolysıs. . Meetin Abstract. *26. Red blood cells and iron - Clinical* ABSSUB-5470 EHA 18 th.12-15 June 2014 Milano

123 - Molyvda-Athanasopoulou E, Sioundas A, Karatzas N, Aggellaki M, Pazaitou K, Vainas I. Bone mineral density of patients with thalassemia major: four-year follow-up. Calcif Tissue Int. 1999; 64: 481-4.

124 - Papassotiriou I[1], Margeli A, Hantzi E, Delaporta P, Sergounioti A, Goussetis E, Ladis V, Kattamis A. Cystatin C levels in patients with beta-thalassemia during deferasirox treatment. Blood Cells Mol Dis. 2010.

.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Agageldi Annayev

Doğum Tarihi: 31 mart 1982

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	Ege Üniversitesi tıp fakultesi	2008
Tıpta Uzmanlık	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Dr.Arş. Gör	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	2009-

Katıldığı kongreler

1- 33. Pediatri Günleri ve 12.Pediatri Hemşireliği Günleri, 28-31/03/2011 İstanbul
2- 34. Pediatri Günleri ve 13.Pediatri Hemşireliği Günleri, 03-06/04/2012 İstanbul
3- 35. Pediatri Günleri ve 14.Pediatri Hemşireliği Günleri, 09-12/04/2013, İstanbul

EKLER

EK-1 ETİK KURUL ONAYI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 503

Tarih : 18.03.2014

Konu : Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ

Sayın Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi :Çocuk Sağlığı Anabilim Dalının 23/12/2013 gün ve 3735 sayılı yazısı

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr.Agageldi ANNAYEV'ın yürüteceği 2014/286 dosya numaralı "Transfüzyon Bağımlı Talasemi Hastalarında Erken Dönem Glomerülopati ve Tübulopati Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 07/03/2014 tarih ve 05 sayılı sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

EK - 2: GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Gönüllü Olur Formu

Transfüzyona bağımlı talasemi hastalardına demir birikimine bağlı kardiak, endokrin bezler ve karaciğer gibi organlar ile birlikte aşırı eritropoeze bağlı iskelet sistemindeki değişiklikler iyi bilinmektedir. Ancak vücudun önemli organı böbreklere ilginin daha az olduğu görülmüştür.Talasemi hastalarında böbrek tutulumun mekanizması net olmamakla birlikte çok faktörlü etkileşim olduğu düşünülmektedir. Hemoliz ,şiddetli anemi,kronik hipoksi ile birlikte aşırı demir birikimi ve meydana gelen lipid peroksidasyonuna bağlı toksisite en kabul edilen hipotezlerdir. Yapılmış olan bir çalışmada hemosiderozis olduğu bilinen bir talasemi hastasının böbrek biyopsi örneği ışık ve elektron mikroskopisinde çalışılmış bazal lamina da demir birikiminin olduğu ve bu birikimin böbreklerde fibrozise neden olduğu gösterilmiştir. Bu hasarlanmalar rutin testler ile saptanmayabilmektedir. Bu nedenle idrarda düşük molekül ağırlıklı protein atılımı ve serum sistatin C gibi böbrek fonksyon bozukluğunun erken ölçütlerinin kullanımı önerilmektedir.

Bu çalışmada Aralık 2013 mayıs 2014 tarihleri arasında daha önceden İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Çocuk Hematoloji – Onkolojı polikliniğinden transfüzyona bağımlı Talasemi hastaları çalışmaya alınacaktır. Bu çalışma için tansiyon,boy , kilo dahil rutin sistemik muayene yapılacak, sabah açlık kan örneklerini ve sabah ilk idrar alınacaktır. Kan örnekleri rutin transfüzyon öncesi alınması planlanmıştır.

Glomerülopati ve tübülopati açısından değerlendirmek için kan gazı, serumda ferritin, üre, kreatinin, elektrolitler, sistatin C ve idrarda beta-2 mikroglobulin, kreatinin, elektrolitler,protein,tam idrar tahlili ve TOAK çalışılacaktır. Elde edilen sonuçlar kullanılarak GFR, kreatinin klirens, FENa, idrarda protein /Cr ve idrarda Ca/Cr hesaplanacaktır. Böylece bu hasta grubuna zamanında nefrolojik açıdan gerekli desteğin sağlanması hedeflenmektedir.

Gönüllüler hakkındaki bilgiler veya çalışmada elde edilecek veriler başka bir amaçla kullanılmayacaktır. Gönüllüler araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahiptirler. Gönüllü istediği anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilir ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı bırakılabilir. Gönüllü araştırmayı kabul etmemesi

durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılması veya çıkması halinde, hastalığı ile ilgili tedavisinde bir aksama olmayacaktır. Gönüllü, araştırma

için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmez, ayrıca kendisilerine ek bir ödeme yapılmayacaktır. Gönüllülerden alınacak numuneler (serum vs.) yalnızca "Transfüzyona bağımlı talasemi hastalarının glomerülopati ve tübülopati açısından değerlendirme

" adlı çalışmada kullanılacaktır. Gönüllülerin kimlik bilgileri gizli tutulacaktır.

İkinci bölüm: (Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Agageldi Annayev tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum.

Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili

olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Agageldi Annayev ,0212 41420 00-31662 , İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar A.B.D. Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalından arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma

belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (telefon no, faks no,...)

18 yaş altı hasta için vasinin (Anne -Baba) Adı - soyadı, İmzası, Adresi (telefon no, faks no..)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi