



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALIĞI VE
TAŞIYICILARINDA NEFROPATİ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE 'NÖTROFİL JELATİNAZ
İLİŞKİLİ LIPOKALİN' İN YERİ**

DR. NİYAZİ ÇETİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. ALİ DELİBAŞ

MERSİN 2018



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALIĞI VE
TAŞIYICILARINDA NEFROPATİ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE 'NÖTROFİL JELATİNAZ
İLİŞKİLİ LIPOKALİN' İN YERİ**

**DR. NİYAZİ ÇETİN
UZMANLIK TEZİ**

**Bu tez, BAP-2018-1-TP3-2843 kodlu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından desteklenmiştir.**

**DANIŞMAN
PROF. DR. ALİ DELİBAŞ
MERSİN 2018**

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bana yon veren, tez konumun belirlenmesinde ve sonrasında sonuna kadar destek olan tez danıőmanım Sayın Prof. Dr. Ali DELİBAŞ'a, tez konumun belirlenmesinde ve sonrasında destek olan Sayın Prof. Dr. Selma ÜNAL'a, Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Lülüfer TAMER'e ve Arő. Gör. Dr. őenay BALCI FİDAN'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Arő. Gör. Dr. Merve TÜRKEGÜN'e, Biyokimya Anabilim Dalı hoca ve çalıőanlarına,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresince yetiőmemde emeği olan ve eğitimimde katkıları bulunan tüm değerli hocalarıma,

Eğitim dönemimin daha kolay geçmesini sağlayan sevgili asistan ve intörn arkadaşlarıma,

Dünyaya geldiğinden beri hayatımı değiştiren, dünyama renk katan biricik kızım Seden Asya'ya, hayatıma girdiğinden beri kocaman sevgisi ile beni hiç yalnız bırakmayan, tüm sıkıntılı anlarımda yanımda olan eőim Bahar ÜNEL ÇETİN'e sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Niyazi ÇETİN

İÇİNDEKİLER

ÖZET	6
ABSTRACT	7
1. GİRİŞ ve AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1.Orak Hücre Hastalığı	9
2.2.Tarihsel Gelişim	10
2.3. Genetik	12
2.4. Görülme Sıklığı ve Coğrafi Dağılım.....	12
2.5. Patofizyoloji.....	12
2.6. Oraklaşmayı Etkileyen Faktörler	15
2.7. Klinik Bulgular	18
2.7.1. Akut Sorunlar	18
2.7.2. Kronik Sorunlar	21
2.7.3. Merkezi Sinir Sistemi Etkileri	22
2.7.4. Pulmoner Hipertansiyon	22
2.7.5. Hepatobilier Sistem Etkileri.....	23
2.7.6. Göz Etkilenimi.....	23
2.7.7. Bacak ülserleri	23
2.7.8. Enfeksiyonlar:	24
2.8. Orak Hücre Anemisinin Genitoüriner Sistem Üzerine Etkileri	24
2.8.1. Tübüler Fonksiyon Bozuklukları.....	26
2.8.2. Renal Medüller Karsinom	29
2.8.3. Akut Böbrek Yetmezliği.....	29
3.8.4. Glomerülopati ve Kronik Böbrek Yetmezliği.....	29
2.8.5. Demir Yüklenmesi.....	31
2.9. Orak Hücreli Anemide Tanı.....	31
2.9.1. Laboratuvar Bulguları	31
2.9.2 OHH Sendromlarında Moleküler Tanı Yöntemleri.....	32

2.9.3. Doğum Öncesi Tanı.....	32
2.9.4. Orak Hücre Anemisinde Önleyici Tedbirler.....	33
2.10. Orak Hücre Anemisinde Tedavi.....	34
2.10.1. Hematolojik Bulguların Tedavisi.....	34
2.10.2. İnme Tedavisi.....	35
2.10.3. Priapizm Tedavisi.....	36
2.10.4. Sekestrasyon Krizlerinin Tedavisi.....	36
2.10.5. Kronik Organ Hasarlarının Tedavisi.....	37
2.10.6. Enfeksiyonların Tedavisi.....	38
2.10.7. Genitoüriner Yan Etkilerinin Tedavisi.....	38
2.11. Tübüler Fonksiyon Bozukluğunun İzleminde İdrar Enzimleri ve Düşük Moleküler Ağırlıklı Proteinler.....	44
2.11.1. Sistatin C.....	44
2.11.2. Beta-2 Mikroglobulin.....	45
2.11.3. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
3.1. Hastalar.....	50
3.2 Gruplar.....	51
3.3 Biyokimyasal Yöntem.....	52
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	53
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇLAR.....	70
7. KAYNAKLAR.....	73
8. SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	90
9. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	94
10. TABLOLAR DİZİNİ.....	95

ÖZET

ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALIĞI VE TAŞIYICILARINDA NEFROPATİ DEĞERLENDİRİLMESİNDE NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİNİN YERİ

Amaç: Orak hücre hastalarında (OHH) nefropatinin erken saptanması için birçok çalışma yapılmıştır. Biz bu çalışmada; Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında takip edilen OHH ve orak hücre anemi taşıyıcılarında (OHAT); farklı tanı yöntemleri kullanarak olası böbrek yan etkilerini erken dönemlerde saptayabilmek ve elde edilecek veriler sonucunda literatüre katkıda bulunmak amaçlandı.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya 10-24 yaş arası çocuk ve yetişkinler dahil edildi. Çalışmaya 61 OHH'sı, 65 OHAT, 84 sağlıklı birey alındı. OHH Grup 1, OHAT Grup 2, kontrol grubunda Grup 3 olarak sınıflandırıldı. Hasta ve kontrol gruplarının böbrek fonksiyon testleri, kan ve anlık idrar örnekleri incelendi. Serumdan hemogram, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), sistatin C ve kreatinin çalışıldı. İdrardan β_2 mikroglobulin (β_2M), NGAL, kreatinin ve protein çalışıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1'de serum NGAL, İdrar NGAL/kreatinin ve β_2M /kreatinin Grup 2 ve Grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. Sistatin C ile hesaplanan glomeruler filtrasyon hızı (GFH_{sisC}) Grup 1'de Grup 2 ve Grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük çıktı.

Sonuç: Çalışmamızda nefropati gelişebilen OHH'lığında, nefropati gelişimini erken saptamak için idrar ve kanda NGAL değerleri çalıştık, bunu OHH, OHAT ve kontrol grubu ile karşılaştırdık. NGAL değerlerini OHH'larında OHAT ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. NGAL'in OHH'larında böbrek yan etkilerinin erken saptanmasını göstermede yararlı olabilecek bir belirteç olduğunu düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Orak hücreli anemi, Nefropati, Nötrofil Jelatinaz ilişkili Lipokalin

ABSTRACT

THE EVALUATION OF NEPHROPATHY SICKLE CELL ANEMIA AND CARRIERS WITH NEUTROPHILE GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN

Objective: Sickle cell disease (SCD), many studies have been made for early detection of nephropathy. In this study; In SCD and sickle cell anemia carriers (SCDC) followed by Mersin University Faculty of Pediatric Hematology Department to it was aimed to determine the possible side effects of kidney in early period by using different diagnostic methods and to contribute to the literature as a result of the obtained literature.

Materials and methods: Children and adults aged 10-24 years were included in the study. 61 SCD, 65 SCDC and 84 healthy individuals were included in the study. SCD patients were classified as group 1, SCDC as group 2, and control group as group 3. Kidney function tests, hemogram and spot urine specimens of patients and control groups were examined. Hemogram, NGAL, cystatin C and creatinine were studied in serum samples. β_2 M, NGAL, creatinine and protein were studied in spot urine specimens. The obtained data were compared statistically.

Findings: In Group 1, serum NGAL, urine NGAL/creatinine and β_2 M/cre were found to be statistically significantly higher than Group 2 and Group 3. GFR_{CysC} was significantly lower in Group 1 compared to Group 2 and Group 3.

Conclusion: Urinary and blood NGAL values were studied in order to detect early onset of nephropathy in our study, where we could develop nephropathy over time. We compared this with SCDC and control group. NGAL values were higher in SCD than SCDC and control group. Suggests that NGAL is a marker that may be useful in the early detection of kidney side effects in SCD.

Key words: Sickle cell disease, Nephropathy, Neutrophile Gelatinase Associated Lipocalin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünyada en sık rastlanılan hemoglobinopati orak hücre hastalığıdır (OHH). Güney Anadolu'da, % 0,5 ile % 37 arasında değişen oranlarda görüldüğü tespit edilmiştir. OHH'de klinik bulguları oldukça değişkendir. Bazı hastalar bulgusuz seyredip toplum taramalarında tespit edilirken, bazı hastalar ise şiddetli kriz tablosuyla doktora başvurabilirler. Hastaların çoğu, bu kriz dönemleri dışında tamamen bulgusuz yaşam sürerler.¹⁻²

Orak hücreli anemili hastalarda görülen damar tıkaçıcı krizler kronik organ hasarlarının, hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir.³⁻⁴ Hastalarda en sık etkilenen organlardan biri de böbreklerdir. Eritrositlerin oraklaşması ve orak hücrelerin endotele yapışması sonucunda damar tıkanıklığı gelişir. Bu durum böbreklerde yapısal ve işlevsel bozukluklara sebep olur. Değişiklikler nefron boyunca glomerüllerden, papiller uç kısma kadar görülür. Başlıca hipostenüri, renal asitleştirme ve potasyum (K) salınım bozuklukları, hipertansiyon, hematüri, proteinüri, nefrotik sendrom, renal papiller nekroz (RPN), renal medüller karsinom, akut ve kronik böbrek yetmezliği gibi yan etkiler görülebilir.⁵

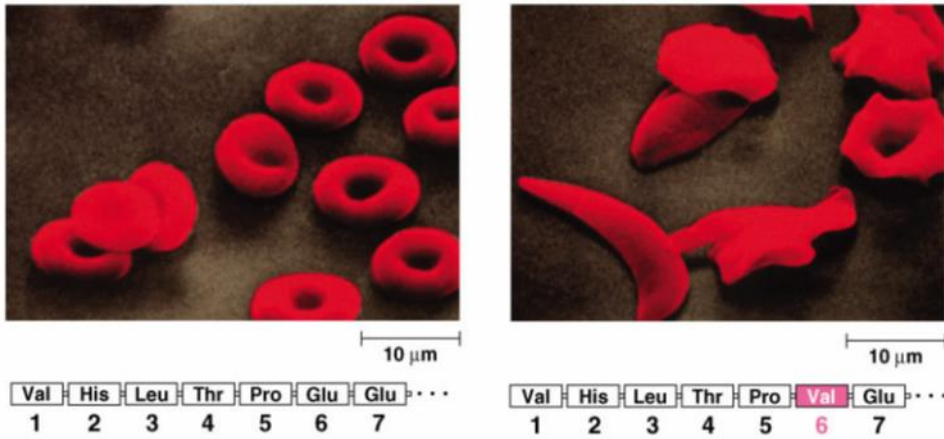
İdrar enzimleri ve düşük moleküler ağırlıklı proteinlerden olan sistatin C, β_2 M ve NGAL gibi belirteçler diğer laboratuvar teknikleri ile patolojik bulgular elde edilmeden önce, tübüler ve glomerüler fonksiyon bozukluklarını erken dönemlerde tespit edebilmektedirler. İdrar enzimleri ve düşük moleküler ağırlıklı proteinleri için normal değer aralığını tanımlamak güç olduğundan, bu yöntemler yaygın olarak kullanılmamaktadır.⁶

Orak hücre hastalığı bölgemizde sık görülen bir hastalıktır. Böbrek tutulumu da her toplumda farklılıklar göstermektedir. Çalışmamız, OHH ve OHAT'da böbrek yan etkilerini değerlendirmek, yan etki sıklığını belirlemek, farklı tanı yöntemleri kullanarak olası böbrek yan etkilerini erken dönemlerde saptayabilmek ve elde edilecek veriler sonucunda literatüre katkıda bulunmak amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Orak Hücre Hastalığı

Orak hücre hastalığı, genetik geçişli ve birçok sistemi etkileyen bir hastalık olup kırmızı kan hücrelerinin değişikliğe uğramış HbS içermesiyle ortaya çıkan klinik bir durumdur. Hastalığın temel özellikleri tekrarlayan ağrılı ataklar, kronik hemolitik anemi, akut ve kronik organ işlev bozukluğudur.⁷ HbS, beta globin zincirinin amino (-NH₂) ucunda 6. pozisyondaki glutaminin valin aminoasidi ile yer değiştirmesiyle; baz düzeyinde GAG (Guanin-Adenin-Guanin) yerine GTG (Guanin-Timin-Guanin) gelmesiyle oluşur.³ Bu mutasyonun sonucu olarak oksijensiz HbS polimerize olur ve katı kristal halinde çöker. Eritrositler bikonkav disk şeklinden yarım ay benzeri orak şeklini alır. Şekli bozulmuş olan hücreler dalakta erkenden yıkılır ayrıca kan akışkanlığını azaltarak özellikle küçük damarlarda tıkanıklığa yol açar.⁴



Şekil 1. a. Normal kırmızı kan hücresi ve normal hemoglobinin temel yapısı,

b. Oraklaşmış kırmızı kan hücresi ve orak hemoglobinin temel yapısı ⁸

Hemoglobin, dokulara oksijeni dağıtır ve eritrositlerin içindeki yüksek yoğunluğu eritrositin şeklini koruma ve şekil değiştirebilme yeteneğini sağlar.⁹ Normal insan hemoglobininde 4 tane polipeptid zinciri ve 4 tane hem grubu bulunur. Polipeptid zincirleri 2 tane alfa ve 2 tane beta zincirinden oluşmaktadır.

Erişkinlerde bulunan temel hemoglobin HbA'dır ve HbA2 miktarı çok azdır. Fetal hayat boyunca HbF düzeyi yüksektir ve doğumdan sonra eritrosit içindeki oranı azalır.¹⁰ Hemoglobinopatiler anormal hemoglobin sentezi ile sonuçlanan değişikliklerin sonucunda oluşur. Hemoglobinopatiler 5 temel grupta incelenmekte olup bunlar içinde en sık rastlanılanı orak hücre sendromları (yapısal hemoglobinopatiler) ve talasemilerdir (globin zincir sentez bozukluğu). Bir globin zincirinin aminoasit sırasını değiştiren mutasyon sonucu orak hücre anemisinin de içinde bulunduğu yapısal hemoglobinopatiler oluşur ve bu da hemoglobinin fizyolojik özelliklerini değiştirerek hastalığın tipik klinik belirtilerini oluşturur. Hastalığın ayrıca birleşik formları da bulunur. Bunlar S-β talasemi, S-α talasemi, S-C ve S-D hastalığıdır.^{11,12} Hastalığın kalıtım şekli otozomal resesiftir. Orak hücre geni homozigot ve genotipi HbSS olan kişilerde hastalığın klinik bulguları ortaya çıkar. Orak hücre geni heterozigot ve genotipi HbAS olan orak hücre taşıyıcıları ise normal bir hayata sahiptirler ve genelde belirti vermezler.¹³

2.2.Tarihsel Gelişim

İlk olarak Afrikalılar tekrarlayan ağrıları olan kabile üyelerinde OHH'nı farklı adlarla tarif etmişlerdir. Ganalı bir ailenin 1670 yıllarına giden soy ağacında hastalıklı bireyler tanımlanmıştır.¹⁴

1904 yılında, Dr. James Herrick, kanında "uzamış ve orak şekilli eritrositler" görülen ilk OHH vakasını bildirmiştir.¹⁵

1910 yılında Herrick JB ilk kez orak hücre nefropatisini siyahi bir öğrencide tanımladı. Anemi ile birlikte uzamış orak şekilli kırmızı kan hücreleri, idrar volümünde artma ve idrar dansitesinde azalma olduğunu tanımladı..¹⁶

1915'de bildirilen 3. orak hücre vakasının, ebeveynlerinden birinin kanında da anormal orak hücreler gösterilmiş ve hastalığın kalıtsal olabileceği düşünülmüştür.¹⁷

1927'de Hahn ve Gillespie oksijen yokluğunda oraklaşma olduğunu ve tekrar oksijen verilmesiyle eritrositlerin normal şeklini kazandığını bildirmiş ve bozukluğu eritrositlere değil, hücre içindeki hemoglobine bağlamıştır.¹⁸

1939'da Diggs ve Bibb orak hücre morfolojisini detaylı bir biçimde tanımlamış, oksijenlenmeye rağmen geri dönüşsüz oraklaşmış (GDO) hücrelerin var olduğunu belirtmişlerdir.¹⁹

1946'da tıp fakültesi öğrencisi olan Sherman normal eritrositlerin değil, sadece orak eritrositlerin, oksijensiz bırakıldığında "ışığın çift kırınım" özelliğini gösterdiğini keşfetmiş, böylece oksijen azlığının Hb(hemoglobin) yapısını değiştirdiğini ileri sürmüştür. Bu, orak Hb'nin oksijensiz ortamda düzenli bir yapı kazandığına da ilk kanıttır.²⁰

1948'da Pauling ve arkadaşları, HbS'nin elektroforetik hareketliliğinin HbA'dan farklı olduğunu göstermiş ve bunu globin zincirindeki yük değişimine bağlamışlardır. Böylece OHH, bir proteindeki bozukluktan kaynaklandığı anlaşılan "ilk moleküler hastalık" olmuştur.²¹

1950'de Haris; oksijensiz HbS solüsyonlarında geri dönüşümlü katı-jel değişimini tanımlayarak katı HbS polimerlerinin patolojideki rolünü açıklamıştır.²¹

Perutz ve Mithicson; oksijensiz HbS'nin solüsyonda çözünürlüğünü kaybettiğini bildirmiştir.²²

1956 'da Ingram ve Hunt; HbS dizisini belirleyerek altıncı pozisyondaki glutamik asitin valinle yer değiştirdiğini ve her bir Hb molekülü başına iki negatif yükün kaybedildiğini bulmuşlardır. Böylece HbS'nin elektroforez ve çözünürlük bozukluklarını açıklığa kavuşturmuşlardır.²³

1959'da Perutz, Hb'nin 3 boyutlu yapısını tanımlamıştır.²²

1984 yılında lösemili bir çocuğa yapılan kemik iliği nakli sonrasında, eşlik eden OHH da tamamen iyileşmiş. Bu durumun fark edilmesi üzerine OHH'nin tedavisine yönelik kemik iliği nakli çalışmaları hız kazanmıştır.²⁴

1995 yılında Dr. Samuel Charache'in yürüttüğü "Çok Merkezli, Hidroksiüre'nin OHH'da Kullanımı" araştırmasıyla hidroksiüre OHH'nın yan etkilerini önleyebilen ilk ve tek ilaç olarak duyurulmuştur.²⁵

2.3. Genetik

Hastalığın kalıtım şekli otozomal resesiftir. Orak hücre geni homozigot ve genotipi HbSS olan kişilerde hastalığın klinik bulguları görülür. Orak hücre geni heterozigot ve genotipi HbAS olan orak hücre taşıyıcıları ise normal bir hayata sahiptirler ve genellikle bulgu vermezler.¹³ İki anormal gene sahip homozigotlar (HbSS), hemoglobin A (HbA) sentez etmez iken, bir anormal gene sahip heterozigotlarda (HbAS) eritrositler %20-40 HbS içerirler.²⁶⁻²⁷

2.4. Görülme Sıklığı ve Coğrafi Dağılım

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda 700 kadar anormal hemoglobin tanımlanmış, bunlardan yaklaşık 2/3'ünün klinik olarak önemli olduğu gösterilmiştir. Dünyada hemoglobinopatilerin sıklığının % 5,1 olduğu tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yenidoğan siyahi bebeklerde orak hücre taşıyıcılığı % 8–10 iken; Batı Afrika'da oran % 25-30'a kadar çıkmaktadır. Afrika'da her yıl OHH olan ortalama 120.000 bebek dünyaya gelmektedir. Bir halk sağlığı sorunu olan anormal hemoglobinlerin başlıcaları HbS, HbE, HbD, HbC ve Hb-Arab'dır.^{3,28}

Ülkemizde yapılan tarama çalışmaları; OHH'nın bazı bölgelerde daha sık olduğunu göstermektedir. Çukurova Bölgesi, OHH'nın en sık bulunduğu yöredir. HbS özellikle Eti-Türkü olarak adlandırılan etnik grupta yüksek olarak bulunmaktadır.²⁹⁻³⁰ Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin verilerine göre taşıyıcı sıklığının Adana'da % 10, Antakya'da % 10,5, Mersin'de % 13,6 ve ülkemizdeki toplam OHH olan kişi sayısının yaklaşık 1200 civarında olduğu belirtilmiştir.³¹⁻³² Ayrıca hastalığın Antalya'da % 2,5, Diyarbakır'da % 0,5, Muğla'da % 0,5 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir.³³

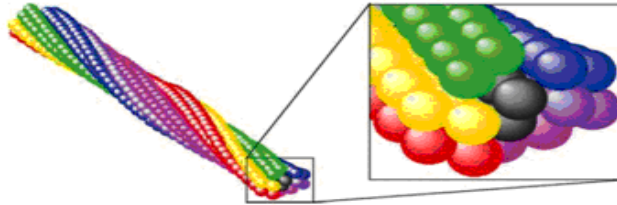
2.5. Patofizyoloji

Tek nokta mutasyonu ile β globin zincirinin 6. pozisyonunda yer alan glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucu yani deoksiribonükleik asit (DNA)'de adenin yerine timin gelmesine bağlı olarak (GAG-GTG) HbS molekülü ortaya çıkar. Küçük bir genetik değişiklik moleküler dengeyi önemli ölçüde etkiler.

Oksijenini bırakan, oksijensiz HbS molekülünün çözünürlüğü azalır, buna karşılık viskozitesi artar, oksijensiz HbS tetramerleri kendi aralarında etkileşerek polimer lifçikleri oluşturur, bunlar da lifler halinde biraraya gelirler.

Temel polimer yapısında; iki sarmallı lifçik yer alıp bunlardan yedi tanesi birleşerek lif yapısını oluşturur. Tetramerin iki β_6 val'inden bir tanesi komşu HbS tetramerindeki F heliks hidrofobik cebinde yer alan β_{85} phe ve β_{88} leu aminoasitleri ile etkileşime girerek polimerizasyonu başlatmaktadır.³⁴

Hemoglobulin S polimer zincirinin yapısı Şekil 2' de gösterilmektedir.

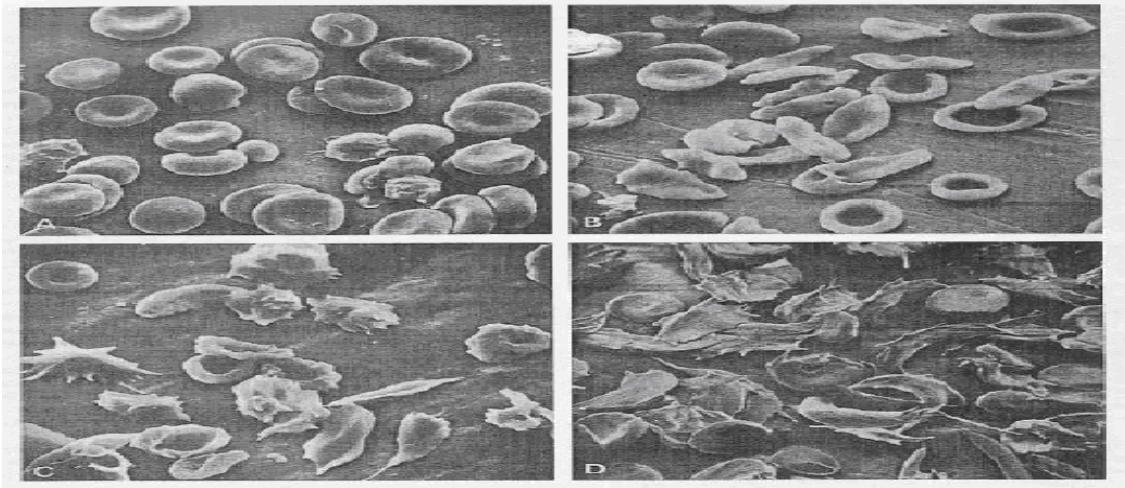


Şekil 2. HbS' nin polimer yapısı.³⁵ Her top bir molekül Hb'i temsil eder. Aynı ikili sarmala ait olan moleküller aynı renkte boyanmıştır.

Hb tetramerleri oksijensizliğin süre ve şiddetine bağlı olarak farklı biçimlerde polimerize olmakta ve orak biçimli eritrositlere dönüşmektedirler.

Eritrositler orak şeklini aldıktan sonra dolaşımında akışkanlığı azaltarak kan akımını yavaşlatırlar ve bu durum küçük damarlarda tıkanıklık ve oksijensiz ortam oluşmasına yol açar. Genellikle yeniden oksijenlenme ile orak eritrositler eski biçimini kazanırken, bir kısmı ise hücre membranlarında oluşan kalıcı hasar

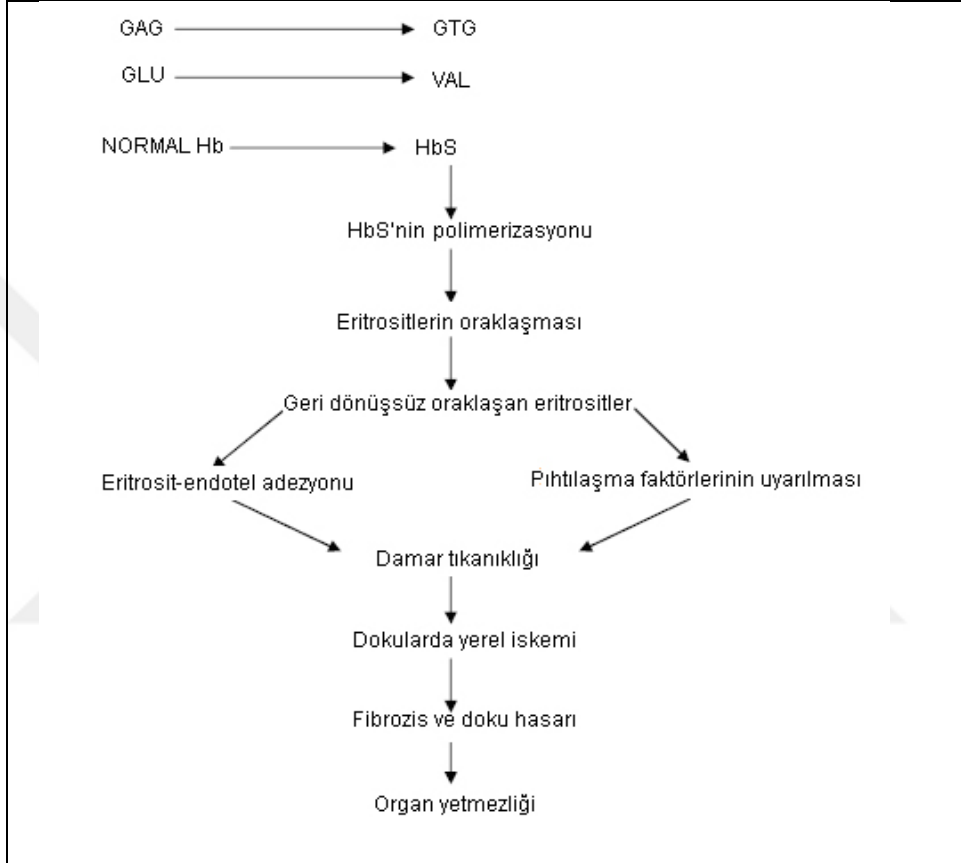
nedeniyle normal şekline dönemezler. Bu hücreler damar tıkanıklığına yol açarak dokularda hipoksi oluşturup ağrılı kriz ve organ nekrozuna, sonuçta akut ve kronik doku harabiyetine neden olmaktadır¹. Hücrelerin geri dönüşsüz oraklaşmasındaki mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Her bir hasta için dönüşsüz oraklaşmış hücre sayısı genellikle sabittir ve esas olarak kansızlık derecesiyle ilişkilidir. Bu hücre sayısı hastanın krizleriyle ilişkili olmadığı gibi ağrı atağı gibi durumların da bir belirleyicisi değildir. Periferik yaymada GDO'nun saptanması OHH'nin tanısının konulmasında çok önemlidir. Tüm OHH genotiplerinde GDO görülürken, orak hücre taşıyıcılarında GDO görülmez. Oksijensizliğin derecesine göre orak şekline dönen eritrositlerin periferik yayma görünüşleri Şekil 3' de gösterilmiştir.



Şekil 3. OHH'da kırmızı kan hücrelerinin elektron mikroskopik görünümü³⁶

- A. Oksijenlenmiş kanda normal kırmızı küreler arasında bir tane mikrosferosit
- B. Şekilleri bozulmaya başlayan oval görünümlü kırmızı küreler
- C. Kısmi oksijensizlik durumunda keskin sınırlı, çıkıntılı filamentli hücreler
- D. Tam oksijensizlik durumunda keskin sınırlı, uzun yüzeyli yarım ay şeklindeki kırmızı kan hücreleri

OHH patogenezi üzerine son zamanlarda yapılan çalışmalar oksijensiz ortamdaki HbS'nin polimerizasyonu ile damar tıkanıklığı sırasında oluşan patolojik durumlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Hücresel düzeyde sıvı kaybı, inflamatuvar yanıt ve yeniden kanlanma hasarı önemli patofizyolojik mekanizmalar gibi görünmektedir.³ Şekil 4' da OHH'nın fizyopatolojisi özetlenmiştir.



Şekil 4. OHH'nın fizyopatolojisi³

2.6. Oraklaşmayı Etkileyen Faktörler

Bazı durumlar oraklaşmaya eğilimi artırmaktadır. Bunlar; enfeksiyonlar, parsiyel oksijen basıncında azalma, sıvı kaybı, aşırı fiziksel egzersiz, alkol, gebelik, vücut ısısının artışı, kan yoğunluğunda artma, oksihemoglobin disosiyasyon eğrisinin sağa kaymasına neden olan pH azalması, yüksek HbS, düşük fetal hemoglobin (HbF) miktarı, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin azalmasıdır.^{3,37}

Hücre İçi Hemoglobin Tipleri ve Yoğunlukları

OHH patogeneğinde birincil olay oksijensiz HbS'nin polimerizasyonudur. Bu olayda en önemli faktör hücre içi Hb tipleri ve yoğunluklarıdır. Eritrosit içindeki HbS yoğunluğu ile oraklaşmaya yatkınlık arasında bir ilişki mevcuttur. Kişiler arasında farklılık olmakla beraber taşıyıcıların eritrositlerinde HbS<%50'dir ve geri kalan ise HbA'dır. Böylece heterozigot kişilerdeki eritrositler ciddi hipoksi durumları dışında oraklaşma göstermez. Normal HbA'dan başka diğer Hb'de HbS polimerizasyonunu etkiler. Örneğin; HbF, HbS polimerizasyonunu baskılar. Bundan dolayı HbF'nin erişken düzeyine ulaştığı 5-6. aya kadar hastalık bulguları görülmez.³⁸

Normal bireyler, orak hücre taşıyıcıları ve OHH'daki Hb elektroforez sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Normal bireyler, orak hücre taşıyıcıları ve OHH'deki Hb elektroforez sonuçları³⁷

Fenotip	Hemoglobin Tipi	Yüzdesi (%)	Genotip
Normal erişkin	HbA	96-98	2 α 2 β
	HbF	0,5-0,8	2 α 2 γ
	HbA2	1,5-3,2	2 α 2 δ
Orak hücre taşıyıcılığı (heterozigot)	HbAS	HbA: 60-65 HbS: 35-40 HbF: 2-20	2 α 1 β 1 orak
Orak hücre hastalığı (homozigot)	HbSS	HbS: 80-90 HbF: 2-20 HbA2: 2-4 HbA: yok	2 α 2 orak

Damarsal Staz

Eritrositlerin düşük oksijen basıncına maruz kalma süresi oraklaşma için önemli bir faktördür. Belirgin eritrosit şekil bozukluğu ve sertliği için 2-4 dakika gereklidir, ama eritrositler venöz dolaşımında normalde 10-15 saniye kalırlar. Böylece, eritrositlerin oraklaşması, kan akımının yavaşladığı mikrovasküler yatakla sınırlıdır. Bu durum, OHH'da en sık etkilenen organ olan dalak ve kemik iliğinde gerçekleşmektedir. Damar yatağının diğer kısımlarının tıkaçıcı ataklarda etkilenmesinde inflamasyon ve eritrosit yapışkanlığında artış rol oynar. İnflamasyonlu dokuda kan akımı yavaşlar, lökosit ve eritrositin aktif endotele yapışması ile sıvı sızıntısı olur. Sonuçta inflamasyonlu damar yatağından eritrositlerin daha uzun sürede geçişine bağlı olarak, oraklaşmaya yatkınlık önemli derecede artar. Oraklaşma olunca, azalan akışkanlık daha çok göllenme ve oraklaşmaya yol açar. Sonunda doku hasarı ve ağrılı kriz gibi klinik tablolar ortaya çıkar.^{31,39}

Sıcaklık

Düşük sıcaklık damar daralmasından dolayı oraklaşmaya eğilimi artırır.¹²

Asidoz

Hidrojen (H^+) iyonları oksijen (O_2) disosiasyon eğrisini sağa kaydırır yani pH'da azalma Hb'nin O_2 'ye ilgisini azaltır. Oksijensiz durumdaki HbS çöktüğünden O_2 yüzdesi değişmese bile, düşük pH eritrositlerin oraklaşmasını artırır. Alkaloz ise oraklaşmayı geciktirir ancak dokulara O_2 salınımı bozulur.^{31,39}

Deoksijenasyon (Oksijen Kaybı)

HbS içeren eritrositlerde oraklaşma için en önemli faktör deoksijenasyondur (oksijen kaybı). Anestezi, solunum cihazına bağlanma, akciğer veya kalp bozuklukları sırasında hipoksi gelişir ve buna bağlı olarak oraklaşma artar.^{31,39}

Hemoglobin Konsantrasyonu

HbS polimerizasyon hızı hücrenin ortalama alyuvar hemoglobini derişimi (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration =MCHC) ile ilişkilidir. MCHC >30 ise HbS çökmeye meyillidir. Eritrosit hacminin artmasına neden olan bir ajan MCHC'yi azaltarak oraklaşmayı geciktirebilir. Hem damarsal göllenme hem de hipertensiyonla sonuçlanan sıvı kaybı, MCHC artımına yol açar, oraklaşmayı kolaylaştırır. Yüksek HbS yoğunluğu, oksijensiz durumda çökme ve polimerizasyon ihtimalini artırır.^{31,39}

Enfeksiyon

Damar tıkaçıcı kriz enfeksiyonlarla tetiklenir. Enfeksiyon oraklaşmayı artırır. Ateş, kusma, ishal ve sıvı kaybına sebep olur. Beslenmenin azalması asidoza neden olur ve pnömonide hipoksi gelişebilir.^{31,39}

2.7. Klinik Bulgular

Orak hücre hastalarında klinik bulgular çok değişkendir. Kimi olgu hiçbir bulgu vermez ve toplum taramaları sırasında tanınırken, kimi olgu erken bebeklik döneminde ciddi bulgularla karşımıza çıkabilir. Olgularda anormal Hb doğumdan itibaren mevcut olduğu halde, fetal ve erken postnatal dönemde yeterli miktarda HbF mevcut olduğundan, bulgular genellikle 6 aylıktan sonra ortaya çıkar. Bulgular genotipler ve haplotipler arasında farklılık gösterir. Ayrıca bazı polimorfizmler ile de klinik bulgular arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. OHH'de görülen klinik bulgular anemiden çok oraklaşan hücrelerin neden olduğu damar tıkaçıcı olaylara bağlıdır ve genellikle yaşa özgüdür.⁴⁰

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

2.7.1. Akut Sorunlar

Akut Damar Tıkaçıcı Ağrılı Krizler

Damar içi oraklaşma ve buna bağlı gelişen doku iskemisi- infarktı sonucu sıklıkla ağrının eşlik ettiği akut ve sık karşılaşılan bir yan etkidir. OHH'nin en

önemli klinik bulgularını oluşturur. Damar içi oraklaşma küçük damarlarda 13 tıkanmaya yol açar, sonuçta iç organ ve yumuşak doku nekrozları gelişir. Nekroz kendisini yaygın kemik, eklem ve kas ağrıları ile gösterir.^{3,12} Orak hücre anemili hastalarda en sık karşılaşılan akut damar tıkaçıcı kriz tipi ağrılı krizlerdir. Soğuğa maruz kalma, dehidratasyon, enfeksiyon, stres, menstruasyon veya alkol alımı gibi faktörlerin ağrılı krizi tetiklediği bilinmektedir. Hastaların %80'inde enfeksiyonlar ağrılı kriz gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır. Ağrının şiddeti önemsenmeyecek kadar hafif veya katlanılamayacak kadar şiddetli olabilir.^{3,10} En sık tutulan yerler humerus, tibia ve femurdur.⁴¹ Küçük çocuklarda ilk tutulan yer genellikle el ve ayaklardaki küçük kemikler olup bu klinik durum el-ayak sendromu (daktilitis) olarak adlandırılır. Çocukların % 25-50'sinin 2 yaşına kadar en az bir daktilit epizodu geçirdiği bildirilmektedir. Tipik olarak el ve ayak parmaklarında ani başlangıçlı, ağrılı, eritemsiz şişlik görülür. Ateş ve lökositoz sık olarak bu duruma eşlik eder.⁴¹ Üç yaşına kadar birkaç kez tekrarlayabilir.⁴²

Abdominal Ağrılı Krizler; mezenterik arterlerdeki oraklaşma ve vertebral sinir köklerine bası akut ağrının nedeni olarak gösterilmektedir.^{42,43}

Akut Göğüs Sendromu (AGS)

Akciğer damarlarında oraklaşmaya bağlı gelişen tıkanıklıklar, pulmoner yağ embolisi, araya giren klamidy, mikoplazma gibi atipik mikroorganizmalar ve kapsüllü bakteriler, hipoventilasyon, antioksidan çevrede bozulma ve aşırı hidrasyon akut göğüs sendromu (AGS) gelişmesine neden olmaktadır. AGS orak hücre hastalarının yaklaşık % 30'unda gelişir ve erişkinlerde hastalığa bağlı ölümlerin % 15'inden sorumludur. En sık 2-4 yaş arasında görülür. Göğüs ağrısı, ateş, lökositoz, akciğer grafisinde yeni ortaya çıkan infiltrasyonlar, öksürük, dispne ve takipne başlıca bulguları arasındadır. Ağır olgularda, klinik bulgular hızla ilerleyerek ciddi hipoksi ve solunum yetmezliğine neden olur. Akciğer grafisinde ikinci günden sonra infiltrasyonlar görülmeye başlar. AGS tanısı alan hastalar mutlaka hastaneye yatırılarak izlenmelidir. Tekrarlayan AGS olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişme riski vardır.^{9,10,13}

Santral Sinir Sistemi Olayları

İnme, ana serebral veya intraserebral damarların tıkanıklığı veya subaraknoid kanamaya bağlı olarak gelişen, OHH'li çocuk ve genç erişkinlerin %6-17'sinde bildirilen ciddi bir yan etkidir. HbF düzeyi % 8'den düşük olgularda riskin arttığı bildirilmektedir. Daha önce geçici iskemik atak geçirenlerde, Hb düşük olanlarda, sık veya yakın zamanda AGS geçirenlerde ve sistolik kan basıncı yüksek olan kişilerde risk fazladır. Ani başlayan hemiparezi, afazi, havale, duyu kaybı ve bilinç değişikliği gibi klinik bulgulara yol açar.^{3,4,44}

Priapizm

Priapizm penisin istenmeyen, ağrılı, devamlı ereksiyonudur. Erkeklerin %5-45'inde görülür. OHH'da priapizmin nedeni vazooklüzyona bağlı venöz tıkanmadır. 3 saatten uzun süren olaylara "uzun" (prolonged), 3 saatten az fakat birkaç dakikadan uzun süren olaylara kekeleyen (stuttering) priapizm denir. Uzun süren vakaların ürolojik aciliyeti vardır. Tekrarlayan vakalar fibroz ve empotansa yol açabilirler. İdrarla dolu mesane, uzun süreli cinsel temas, travma, enfeksiyonlar ve ilaçlar (kokain, alkol, psikotropik ilaçlar, sildenafil, testosteron) priapizme yol açan etmenler arasındadır.^{9,10}

Akut Hematolojik Olaylar

Aplastik kriz: Aplastik kriz, akut hematolojik olayların en sık görülenidir. Genellikle çocuklukta ve ateşli bir hastalık sonrası ortaya çıkar. Bu krizlerin çoğu parvovirus B19 enfeksiyonuna bağlıdır.⁵⁷ Bu virüs kemik iliğindeki eritroid kolonilere direkt sitotoksik etki yaparak Hb'nin düşmesine neden olur.⁹

Dalak sekestrasyonu: Dalak sekestrasyonunun bulguları aniden büyüyen bir dalak, Hb'de 2 gram veya fazlası bir düşüş ve artan eritropoezdir. Trombositopeni de görülebilir. Genellikle 3 ay-5 yaş arası çocuklarda görülür. Hipovolemik şok ve hatta ölüme yol açabilir.⁷

Enfeksiyonlar

Orak hücre hastalarında dalak tekrarlanan damar tıkanıklığına bağlı olarak fonksiyonunu kaybeder. Howell-Jolly cisimleri, eritrosit "pit"leri 6-12 ay arasında görülmeye başlar. Buna bağlı olarak orak hücreli anemisi olan çocuklarda enkapsüle bakteriler özellikle *S. pneumoniae* ile enfeksiyon hızı genel popülasyona göre çok yüksektir. Erken tanı, penisilin profilaksisi ve *S. pneumoniae*'ya karşı geliştirilen aşılar sayesinde bu enfeksiyonlar %80'in üstünde azalmıştır. Ancak yine de özellikle dirençli suşlarla enfeksiyonlar görülmektedir.⁹

2.7.2. Kronik Sorunlar

Büyüme ve Gelişme

Orak hücre hastalarında büyüme ve gelişmeyi ciddi şekilde etkilenir. İki yaşına gelmeden ağırlık ve boy geriliği belirginleşir. Erişkinler genelde beklenen boya ulaştıkları halde, kiloları düşüktür. Bunun da hızlı eritrosit dönüşümü nedeniyle artan metabolik ihtiyaca bağlı olduğu düşünülmektedir. Puberte de gecikir. Menarş toplum genelinden 2-3 yıl sonra görülür. Erkek ve kızların Tanner V evresine ulaşmaları median 17,3 ve 17,6 yaşlarında olur.⁷

Kemik ve Eklemler

Osteopeni: Osteopeni veya düşük kemik mineral dansitesi %30-80 arasında görülür ve genellikle lumbar vertebraları etkiler. Artmış hemoliz, HbF düzeyi, yaş, cinsiyet, seks hormonları, vücut kitle indeksi ve ağırlık krizlerin sayısı kemik mineral dansitesi ile orantılıdır. Osteopeniye neden olan etmenler hipogonadizm, geciken büyüme ve gelişme, artan hemoliz nedeniyle artan kemik iliği hacmi, vitamin D ve mikronutrient eksikliği, tekrarlayan kemik infarktları, kronik enflamasyon ve sedanter hayat tarzıdır. Transfüzyona bağlı hemosideroz da kemikleri etkiler. Tedavisi çocukluktan başlayarak yeterince kalsiyum ve vitamin D alınmasını sağlamak, ağırlık-kaldırıcı egzersizler, hipogonadizm ve büyüme hormonu eksikliğinin erken tanısıdır.⁴⁰

Avasküler nekroz: Avasküler nekroz, orak hücreli anemide sık görülen bir komplikasyondur. Son çıkan yayınlarda HbSS hastalığı olan çocukların

(ortalama yaş 9,8) %26'sında ve erişkinlerin (ortalama yaş 26,7) %49'unda tanımlanmıştır. Özellikle femur başı, humerus başı ve vertebralarda görülür.⁴⁰

Radyografik değişiklikler: Kemiklerdeki bir diğer karakteristik değişiklik ise omurgalarda görülen "balık ağzı" deformitesidir. Omurgaların orta bölümleri vertebral arterlerdeki kronik iskemik olaylar nedeniyle yeterince beslenemez ve çöker. Kenarlar ise apofizyel arterler tarafından beslenir ve sağlam kalır. Bu da filmlerde balık ağzı görüntüsüne yol açar.⁴⁰

2.7.3. Merkezi Sinir Sistemi Etkileri

Sessiz enfarktlar ve nörokognitif eksiklikler: OHH'lı çocukların %20'sinde sessiz beyin enfarktları (silent infarct) görülebilir.⁴⁵ Bu enfarktlar klinik bulgular oluşturmazken nörokognitif eksikliklere yol açabilirler. Nörokognitif defektler en çok inme, sonra sessiz enfarktli çocuklarda görülmekle birlikte, MRI'ı normal olan çocuklarda bile görülür. En çok etkilenen alanlar görsel-motor bağlantı, dikkat, konsantrasyon, aritmetik, hafıza ve okumadır. Benzer şekilde HbSS hastalığı olan erişkinlerde de artan yaş ve aneminin derecesi ile bağlantılı olarak IQ'de azalma gözlenmiştir. Kronik transfüzyon ve hidroksiürenin sessiz enfarkt ve nörokognitif eksiklikler üzerine etkileri araştırılmaktadır.⁴³

Moya-moya sendromu: İnme geçiren hastalarda vasküler patolojinin ilerlemesine bağlı olarak görülen bir durumdur. Major serebral arterlerin tıkanması sonucu oluşan kollateraller duman görünümünü andırır ve Japonca'da moya-moya diye adlandırılmıştır. Bu hastalarda tekrar geçici iskemik atak veya felç olma riski çok yüksektir. Özellikle performans IQ'sünde düşüş görülür. Bu hastalarda kronik transfüzyon tedavisinin yanısıra tek veya çift taraflı serebral arter anastomozları denenmiş ve az sayıda çocukta başarılı sonuç vermiştir.⁴⁵

2.7.4. Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon (PHT) erişkin hastaların %6-33'ünde görülür ve morbidite ve mortalitenin önemli etmenlerinden biridir. Tanı sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (PAP) ≥ 25 mmHg olması ile konur. Fakat kateterizasyon invaziv bir test olduğu için tarama

için uygun bir yöntem değildir. Onun yerine peak/sistolik PAP'ı tahmin edebilmek için ekokardiografi ile ölçülen triküspid regurjitasyon jet hızı (TRJV) kullanılmıştır. Ancak TRJV PHT olgularının %25-33'ünü doğru olarak tahmin eder. Yine de yüksek TRJV olan hastaların mortalitesi yüksektir ve bu ölçüm tekniğinin diğer kardiyak/endotelial risk faktörlerine bağlı artmış PAP'ını ölçtüğü düşünülmektedir. PHT'si olan hastaların prognozu çok kötüdür ve mortalite yüzdesi tanıdan sonraki 2-3yıl içinde %40-50'dir.⁴⁶

2.7.5. Hepatobilier Sistem Etkileri

OHH'de hemoliz, viral enfeksiyonlar, ilaçlar ve transfüzyona bağlı hemosideroz hepatobilier hastalıklara yol açabilirler.¹¹

Safra kesesi taşları: Hastalar 18 yaşına geldiklerinde %30'unda safra kese taşları olabilir. Asemptomatik vakalara cerrahi önerilmez. Ancak kolesistit gelişirse cerrahi endikasyonu vardır. Taşlar koledok kanalı tıkanmasına da yol açabilirler.

Intrahepatik kolestaz/hepatopati: Hastalar sağ üst kadran ağrısı, hepatomegali ve ciddi düzeyde hiperbilirubinemi (>50 mg/dL; çoğu direkt bilirubin) ile gelir. Hafif vakalar (bilirubin 10-30 mg/dL, hepatik disfonksiyon ve koagülopati yok ise) yakından takip edilir. Ağır vakalarda kan değişimi gerekebilir. Viral ve otoimmün hepatit görülebilir.^{7,47}

2.7.6. Göz Etkilenimi

Orak hücre hastalığı, gözde vasküler yatağı ve ilgili yapıları tuttuğu için potansiyel görme kaybına yol açabilir.⁶¹⁻⁶³OHH'da göz tutulumu ön ve arka segmentte olabilirken retina bulguları proliferatif ve non-proliferatif olarak ikiye ayrılır. OHH'ya bağlı tanımlanmış 5 seviye proliferatif retinopati bulunmaktadır.⁶⁴⁻⁶⁶Orak Hücre Hastalığı'ndaki göz bulguları, yaşam süresi arttıkça artmaktadır. Bu yüzden OHH'li hastalar özellikle 10 yaşından sonra yılda bir kez olacak şekilde düzenli olarak göz muayenesine tabi tutulmalıdır.⁴⁴

2.7.7. Bacak ülserleri

Genellikle travmaya bağlı oluşan bacak ũlserleri malleolusun i veya dış tarafında, sıklıkla da iki taraflı oluşur. Bacak ũlserleri tedaviye dirençlidir ve dokuda iltihabın ilerlemesi sonucu osteomyelite de yol açabilir. Bacak ũlserleri 10 yaşından ũnce nadiren oluşur. Tekrarlayan oraklaşma atakları ũlserlerin gelişimi ve devamlılığına katkıda bulunur. İyileşmesi için haftalar gerekebilir.⁴⁸

2.7.8. Enfeksiyonlar:

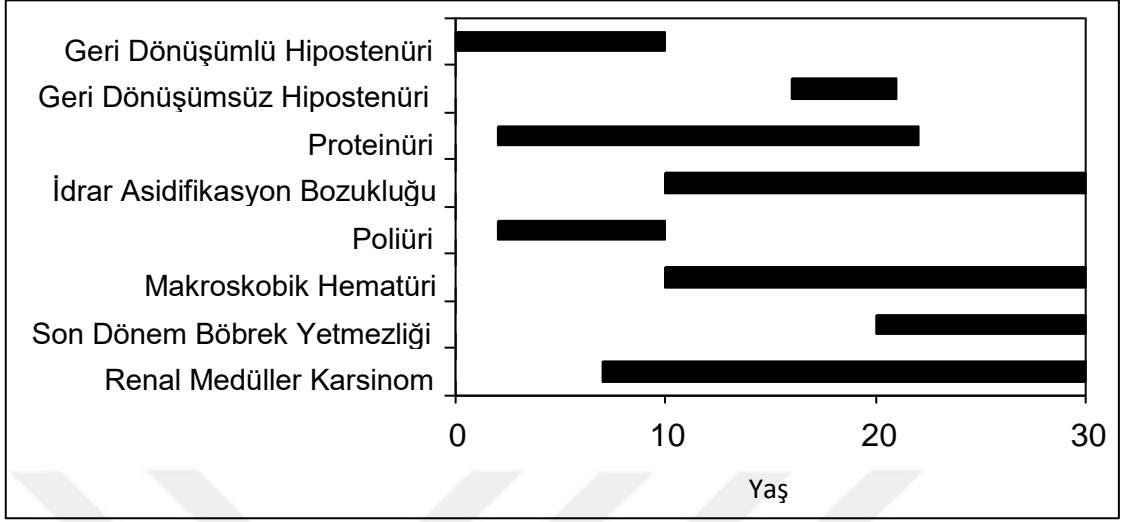
Ciddi bakteriel enfeksiyonlar OHH'da temel hasarlanma ve ũlüm nedenidir. Çocukluk ağında dalak işlevlerinin kaybolması hastalarda H. influenza ve S. pnŕmonia gibi kapsũllũ bakteri enfeksiyonlarına eğilimi artırır. Hastalarda en ŕnemli ũlüm nedeni ise fırsatçı patojenlere bağlı sepsis ve menenjitir.⁴⁹

Çocuklarda sepsis ve menenjitin en sık sebebi S. pnŕmonia'dır. Bu enfeksiyonla beraber aplastik kriz, yaygın damar içi pıhtılaşma gelişebilir ve % 20-50 oranında ũlüm gŕrũlebilir. H. influenza tip b, bakteriyemi ve sepsisin 2. sık nedeni olup daha ileri yaştaki çocukları etkiler. S. pnŕmonia'ya gŕre daha hafif seyreder fakat ağır olgularda ũlũmcũl olabilir.⁵⁰ Daha ileri yaşlardaki hastalarda idrar yolu enfeksiyonları ve bakteriyemi daha çok E. coli ve diğer gr (-) bakterilere bağlı meydana gelir. OHH'da sık gŕrũlen enfeksiyon olan pnŕmonilere en sık Mycoplasma pnŕmonia neden olur. Damar tıkayıcı krizlerde açıklanamayan 38,0°C veya daha yũksek ateş, bakteriyel enfeksiyonlar açısından değerlendirilmeyi gerektirmektedir. Yaşa, enfeksiyonun yerine ve etkene gŕre antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.⁵¹

2.8. Orak Hũcre Anemisinin Genitoũriner Sistem ũzerine Etkileri

Orak hũcreli anemi hastalarında bŕbreklerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklar saptanmaktadır. HbS polimerziasyonu sonucunda eritrositlerin oraklaşması, bunun sonucunda damar tıkanıklığı ve hipoksi gelişmesi bŕbrek medũllasında fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Oraklaşmanın engellenmesi OHH'nin bŕbrek tutulumunu engellemek için en ŕnemli mekanizmadır. OHH'de kronik bŕbrek hastalığı ve son dŕnem bŕbrek yetmezliğine (SDBY) kadar ilerleyen bulgular gŕrũlebilmektedir.⁵ Şekil 5'de OHH'de bŕbrek yan etkilerinin

yaşlara göre dağılımı gösterilmiştir.⁵² Hastalarda görülen böbrek yan etkilerinin yaşlara göre dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir.⁵



Şekil 5. Orak hücre hastalarında böbrek işlev bozukluklarının başlama yaşları

Tablo 2. Orak hücre hastalarında böbrekle ilgili anormallikler

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

2.8.1. Tübüler Fonksiyon Bozuklukları

2.8.1.1. Hipostenüri

Orak hücre hastalarda en sık görülen böbrek yan etkisi hipostenüri olup idrarın maksimum konsantrasyonunu sağlayamaması olarak tanımlanır. Normalde 10 yaşında sağlıklı bir çocukta idrar osmolaritesi 900-1200 mosmol/kg iken, OHH'de bu değer 400-450 mosmol/kg'dır. Bu durum homozigot OHH'li hastalarda erken çocukluk döneminde idrar yapma sıklığında artış ve enürezisle, daha sonraki dönemlerde sıklıkla noktüriyle kendini gösterir⁵³. İdrarın maksimum konsantrasyon kabiliyetinin sağlanamaması nedeniyle, sıcak havalarda dehidratasyon daha çabuk ortaya çıkar. Vazopressin üretimi normal olduğundan OHH'de konsantrasyon defekti vazopressine cevap vermez.⁵⁴

Orak hücre anemi taşıyıcılarında hipostenürinin derecesi farklıdır. HbAS kişilerin HbAA bireylere göre daha az konsantrasyon yeteneği vardır. İdrarı konsantre edebilme yeteneğindeki bozukluk hastalığın erken dönemlerinde kan transfüzyonları ile geçici olarak düzelebilir. Ancak medüller fibrozis ve toplayıcı kanallarda kalıcı harabiyet, konsantrasyon defektini geri dönüşümsüz hale getirmektedir.^{55,56} Hipostenürik hastaların sıvı kaybını dengelemek için ağızdan ya da damardan daha fazla sıvı alması önerilmektedir. İdrar dilüsyonu kortikal nefronda henle kulpunun çıkan kolunda solüt geriemiimine bağlıdır. OHH'de bu bölgelerde tutulum olmadığından hastalar idrarı normal olarak dilüe edebilmektedir.⁵

2.8.1.2. Tübüler Asidifikasyon

Orak hücre hastalarda idrar asidifikasyon bozukluğu vardır. Goossens ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sağlıklı bireylerin idrarlarını pH 5.0'a kadar asitleştirebildikleri halde, OHH'li hastaların idrar pH'larını ancak 5.3'e kadar asitleştirdikleri bildirilmiştir.⁵² Titre edilebilen asitler idrarda daha düşük seviyededir. Fakat amonyum atılımı OHH'de normaldir. Hastalarda görülen elektrolit anormallikleri tip IV renal tübüler asidoza (RTA) benzer ve medüller fibrozis sonucu aldosterondan bağımsız son organ yetmezliği gelişebilir.⁵⁴

Orak hücreli hastalarda K sekresyonunda hasar vardır ve böbrek fonksiyonları bozulmadıkça hiperkalemi gelişmez. Böbrek fonksiyonları normalolan OHH hastalarında anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, β blokerler ve K tutucu diüretikler kullanıldığında hiperkalemi gelişebilir.⁵

2.8.1.3. Tübüler Sekresyon ve Atılım

Orak hücreli hastalarda proksimal tübüler fonksiyonlar normalden fazladır. Hastalarda proksimal tübülden sodyum (Na) geri emiliminin artması sonucunda distal bölgeye daha az Na geçişi olur, bunun sonucunda diüretiklere cevap zayıflar.⁵⁷ Bu değişikliklerin Na ve suyun tutulması için medüller hasara karşı dengeleme mekanizması olduğu görüşü öne sürülmektedir.⁵⁸ OHH'li hastalarda fosfor (P) reabsorpsiyonu ve ürik asit (ÜA) sekresyonu da artmıştır. Bu nedenle hastalarda hemoliz sonucunda hiperfosfatemi ve hiperürisemi gelişebilir.⁵⁴ Orak hücre hastalarında serum potasyum ve ürik asit düzeyleri yüksek, tubuler fosfat geri emilimi ve potasyum atılımı düşük saptandı.⁵⁹

Orak hücreli hastalarda renin-aldosteron aksı normal çalışmasına rağmen medüller fibrozis nedeniyle plasma renin ve aldosteron düzeyinde artış olabilir. Hastalarda kreatinin tübüler sekresyonu artmıştır. Bu nedenle kreatinin klirensi (Kr/Kl) glomerüler filtrasyon hızı (GFH) olarak tahmin edilen değerden daha yüksek bulunur.⁵⁴ KrKl ile inülin klirensi (InKl) arasında %30 oranında fark saptanabilir. Serum kreatinin seviyesi OHH'de düşüktür. OHH'de KrKl'nin azalması, renal tübüllerin fonksiyonel yedeğinin azaldığını düşündürür.⁶⁰ OHH'li hastalarda GFH'nı değerlendirmek amacıyla KrKl yerine InKl kullanılabilir. Her iki klirens karşılaştırıldığında OHH'li hastalarda KrKl 154 ml/dk ve InKl 119 ml/dk bulunurken, hastalığı olmayan kişilerde KrKl 114 ml/dk, InKl 97 ml/dk saptanmıştır.⁵

Orak hücreli hastalarda ÜA sekresyonu artmıştır ve hemoliz sonucu açığa çıkan ÜA düzeyine karşın tübüler bir uyum olarak gösterebilir.^{61,59}

İdrarda artmış proksimal tübül fonksiyon bozukluğu gösteren diğer bulgulardır.⁵

Orak hücreli hastalarda tübüler fonksiyon bozukluğu distal RTA'ya benzer bulgular gösterir. OHA'de böbrek fonksiyonları normale tübüler hastalıkların tedavisi genellikle gereksizdir. İdrarı konsantre edebilme yeteneğinin azalması sonucunda dehidratasyon riskinin bilinmesi ve bu nedenle dehidratasyona yol açacak durumların hemen tedavi edilmesi gerekmektedir.⁵⁴

2.8.1.4. Hematüri ve Renal Papiller Nekroz

Orak hücreli hastalarda sık görülen böbrek yan etkilerinden biri de hematüridir. Renal medulladaki hipoksi, hiperozmolarite, asidite ve hemokonsantrasyon eritrositlerin oraklaşmasına neden olmaktadır. Hematürinin patogenezi, oraklaşmış eritrositlerin medullada damar tıkanıklığına yol açması ve sonrasında kan hücrelerinin damar dışına çıkması ile açıklanmaktadır.⁶²

Ağrısız makroskobik hematüri OHH'de görülen en dramatik klinik tablodur.⁶³ Kanama %80-90 vakada tek taraflıdır ve daha çok sol böbrekten kaynaklanır. Bunun sebebi sol böbreğin venöz basıncının daha fazla olmasıdır. Böbrek damarlarındaki tıkanıklık vasa rektada hasar ve küçük infarktüsler oluşmasına ve bunun sonucunda da RPN gelişmesine yol açmaktadır. RPN'u olan hastaların en önemli bulgusu hematüridir. RPN; homozigot hastaların %40'ından fazlasında görülür^{64,65}. OHH'sine bağlı RPN'da, analjezik kullanımına bağlı papiller nekrozun aksine vaza rektalar boştur ve peritübüller kapillerler birincil olarak tutulmuştur.⁶⁶ Hematüri prevalansı %13-30'dur. Yüksek prevalans yaş büyüklüğü ve erkek cinsiyetle ilişkilidir.⁶⁷

Hematürisi olan OHH'li hastalar ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmeli ve kanamanın sebebi olarak taş, tümör veya RPN ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Böbrek USG'de, medüller piramislerde ekojenite artışı OHH'de sıklıkla karşılaşılan bir bulgudur.⁶⁸

Orak hücre hastalarında RPN tanısı klasik olarak intravenöz ürografi ile konulur.⁶⁹ Hastalarda görülen hematüri, genellikle iyi huylu olduğu için herhangi bir tedavi verilmemektedir.⁷⁰ Ancak koruyucu yaklaşımlarla oraklaşmanın engellenmesi önerilmektedir. Hematürisi olan OHH'li hastalarda hidrasyon ve diüretiklerle yüksek idrar akımı sağlanmalıdır. Böylece mesanede pıhtı

gelişmesi ve diürezin sağlanması ile medüller ozmolarite ve vaza rektada oraklaşma engellenebilir.^{5,64}

2.8.2. Renal Medüller Karsinom

Renal medüller karsinom genellikle erişkin dönemde ve siyah ırkta görülür. Yan ağrısı, hematüri, karında kitle ve/veya kilo kaybı hastalarda bulunan şikayetler arasında yer alır. Renal medüller karsinomda da masif hematüri sıklıkla görülmektedir.⁵

2.8.3. Akut Böbrek Yetmezliği

Orak hücreli hastalarda akut böbrek yetmezliği (ABY) sık rastlanan yan etkilerden biridir ve özellikle hastaneye yatırılan hastalarda rastlanmaktadır. Sklar ve arkadaşları, hastaneye yatırılmış OHH'li 116 hastadan 12'sinin (%10,3) ABY tanısı aldığını ve serum kreatinin seviyelerinin en az iki katına çıktığını bildirmişlerdir. ABY, en sık enfeksiyonlar ve rabdomiyolize bağlı olarak görülmektedir.⁷¹ Sıvı kaybı ABY için en önemli tetikleyici nedendir. Anti inflamatuvar ilaçların kullanımı da ABY'ni arttırıcı bir etken olarak kabul edilmektedir.⁷²

3.8.4. Glomerülopati ve Kronik Böbrek Yetmezliği

Orak hücre anemisinin bir diğer böbrek tutulumu belirtisi proteinüridir ve OHH'sine bağlı böbrek hastalığında en sık rastlanan bulgular arasında yer almaktadır. Dipstik yöntemiyle OHH'li hastaların % 17-33'ünde proteinüri tespit edilmektedir.⁷³ Sıklığı yaşa bağlı olup çocuklarda daha az, ileri yaşlarda ise daha sık rastlanmaktadır.⁷⁴ Homozigot OHH'de, heterozigot orak hücre taşıyıcılarına göre daha yüksek oranda proteinüri görülmektedir.⁷⁵

Proteinüri hastalığın ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur. Mikroalbuminüri ve idrarda immünglobulin G'nin (IgG) bulunması glomerüler hasarın erken habercisi olarak kabul edilmektedir.^{5,76} Orak hücre anemisinde hematürinin eşlik ettiği anlamlı proteinüri birlikteliği iyi bilinmektedir. Orak hücre glomerülopatisi nefrotik sınırdaki proteinüri olarak tanımlanır. OHH glomerülopatisi diğer nefrotik sendrom sebeplerine göre daha hızlı bir seyir göstermektedir. Bakir ve arkadaşlarının çalışmalarında proteinürili hastaların üçte ikisinin 2 yıl içinde kronik KBY'e ilerlediği bildirilmiştir.⁷⁷

Orak hücreli hastalarda glomerülopati, proteinüri, nefrotik sendrom ve nadiren SDBY'e ilerleyebilir. Homozigot OHH'li hastalarda nefrotik sendromların %40'ında SDBY gelişebilir. Bu nedenle persistan proteinürisi olan hastalarda 24 saatlik idrarda protein atılımı ölçülmeli, nefroloji konsültasyonu ile proteinüri oluşturan diğer durumlar değerlendirilmeli ve gerekirse böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Nadiren böbrek biyopsisiyle reanl amiloidoz saptanır.⁷⁸ OHH'li hastalarda tek başına hipertansiyon görülmezken, OHH ile birlikte nefrotik sendrom varsa hipertansiyon saptanabilmektedir.⁵

Oraklaşmış hücreler glomerül kapillerlerini tıkayarak doğrudan endotel hasarı, endotel hiperplazisi ve glomerüler fibrozise neden olurlar.^{58,62} Aynı zamanda fokal segmental glomerulosklerozda efferent glomerüllerin kapiller obstrüksiyonuna bağlı olarak glomerül içi basınç artışı (glomerül hiperplazisi) ve ilerleyici glomeruloskleroz mümkündür.⁷⁷ OHH'da fokal segmental glomeruloskleroz gelişiminin hiperfiltrasyona bağlı olduğuna inanılır.^{58,62}

Orak hücre hastalığı nefropatisinde erken dönemde, glomerüllerde genişleme, perihiler fokal segmental glomeruloskleroz ve hemosiderozis görülürken, ilerlemiş vakalarda membranoproliferatif glomerülo nefrit gelişir. OHH'de yaşla glomerüllerin büyüklüğü artar. Glomerüler genişleme ve konjesyon 2 yaş üstünde saptanmaktadır.⁵

Glomerüler lezyonun patogenezinin sorumlu tutulan mekanizmalar; oraklaşmış hücrelerin mezangial fagositozu, iskemik tübüllerde açığa çıkan otoantijenlere bağlı olarak immün kompleks glomerülo nefriti olması, glomerüler hipertrofi, oraklaşmış hücrelerin neden olduğu tıkanıklık sonucunda gelişen endotelial hasarın hiperfiltrasyona yol açması ve tübüler hücrelerde demir-protein kompleksi birikmesi şeklinde sıralanabilir.⁵ Glomerüler hiperfiltrasyon (GFH>150ml/dk/1,73) %14-76 arasındadır.⁷⁹ Proteinüri insidansı gençlerde %15-28 iken erişkin OHH'li hastalarda %47-68 saptanmıştır.⁸⁰ Hastaların yaklaşık %20-40'inde nefrotik sendrom gelişir.⁸¹

Orak hücre hastalığına bağlı KBY %4-18 oranda görülmektedir. KBY gelişmesi için belirleyici faktörler; aneminin ilerlemesi, hipertansiyon, proteinüri, nefrotik sendrom ve mikroskopik hematüri olarak kabul edilmektedir.⁵

Orak hücre nefropatisinin patolojik bulguları; morfolojik olarak fokal segmental glomerüloskleroz görünümü varken tutulum olmayan glomerüllerin çapının normale göre daha büyük olduğu görülmektedir.⁸² Fokal segmental glomerulokleroza ek olarak fokal kortikal infarktlar orak hücre nefropatisinin en sık görülen geç bulgusu olarak bilinmektedir.⁶²

2.8.5. Demir Yüklenmesi

Orak hücre hastalığına bağlı kronik nefropatide, tübüler hücrelerde demirin hemosiderin olarak birikmesi önemli rol oynamaktadır.⁶²

Lande ve arkadaşları OHH'de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile renal kortikal aks sinyalinin azaldığını göstermişler ve MRG'de böbrek korteksinde sinyal azalmasının renal kortekste anormal demir birikimine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁸³

2.9. Orak Hücre Hastalığında Tanı

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

2.9.1. Laboratuvar Bulguları

Tam kan sayımında Hb genellikle 5-11 g/dl'dir ve normokrom normositer anemi vardır. Retikülosit sayısı yüksek olmasına rağmen MCHC normaldir. Enfeksiyon olmadan lökositöz ve sola kayma vardır. Trombositöz veya trombositopeni gelişebilir. Periferik yaymada orak şeklini almış eritrositlerin görülmesi tanıda değerlidir. OHH'nin periferik kan yayması bulguları çeşitlidir; orak hücreler, polikromazi, hedef hücreleri, Howell-Jolly cisimcikleri ve mikrositoz görülebilir. Eritrositler talasemi ve anemi eşlik etmedikçe normokromdur.⁸⁴ Kemik iliği hiperplazisi vardır. Ig'ler de artmıştır, özellikle IgA bazen de IgG artar. Bazen eritrositlerde fosfatidilserinin birikiminden dolayı alterne kompleman sistemi aktive olur. Bu olaydan kısmen enfeksiyon sorumludur. Kronik transfüzyon yapılan hastalarda demir yüklenmesi gelişir ve buna bağlı olarak ferritin düzeyinde yükseklik saptanır.^{85,86,38}

Yenidoğan döneminde hastalığın belirlenmesi mortalite ve morbiditeyi engelleyeceğinden yenidoğanların taranması önerilir. Yenidoğan taramasında asit ve alkali elektroforez, Hb elektroforezi ve izoelektrik fokuslama kullanılabilir. Filtre kağıdından elde edilen DNA'nın polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) amplifikasyonu ile de OHH belirlenebilir.⁸⁷

Bebeklik döneminde HbS oranı artıp HbF düştükçe OHH'nin klinik bulguları ortaya çıkmaya başlar. Periferik yaymada yaklaşık 3. ayın sonunda orak şeklini almış hücreler belirir ve 4. ayda hemolitik anemi ortaya çıkar. Bu dönemde yapılan Hb elektroforezi, oraklaşma testi ve periferik yayma tanı koymaya yardımcı olabilir.¹³ Oraklaşma testi ile HbS'in olduğu gösterilebilir ancak, HbSS, HbAS, HbSβ talasemi ve HbSC arasında ayırım yapılamaz. Bu nedenle Hb elektroforezi kesin tanı için gereklidir. Hb elektroforezinde HbS saptanır. HbF yükselmiş, A2 normal ve HbA yoktur. HbF yaş ile birlikte düşer ancak düşüş yavaştır.^{84,88} Tablo 3'de orak hücreli hemoglobinopatilerde tanısal test sonuçları görülmektedir.^{38,85,86}

2.9.2 OHH Sendromlarında Moleküler Tanı Yöntemleri

HbS ve diğer orak hücre çeşitlerinin tanısı PZR yöntemleriyle kolaylıkla tanınabilir. En sık kullanılan yöntem restriksiyon analizi olsa da alel spesifik oligonükleotid (ASO), amplifikasyon refraktör mutasyon sistem (ARMS) ve direkt sekans analizi ile de belirlenebilir.⁸⁹

2.9.3. Doğum Öncesi Tanı

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

Koryonik villus örnekleme: Fetal dönemde birinci trimesterde, 9-12 gibi çok erken haftalarda USG eşliğinde yapılan koryon villus örneklemesinden elde edilen fetal DNA kullanılarak, orak hücre mutasyonunun moleküler analizi ile prenatal tanı konulabilir.⁹⁰ Koryonik villusların sitogenetik analizleri %99,7 kesinlik ile tanıyı doğrular.⁸⁹

Amniosentez: Gebeliğin 16-20. haftalarında yapılan amniyosentezden elde edilen fetal DNA kullanılarak orak hücre mutasyonunun moleküler analizi ile prenatal tanı konulabilir.⁹¹

Kordosentez: Gebeliğin 18-20. haftalarında USG eşliğinde direkt kordosentez yöntemi ile fetal kan alınarak invitro ortamda Hb sentezlenir. Alınan fetal kan örneği kolon kromatografisi ile Hb α , β ve γ globulin zincirlerine ayrılır ve fetusun normal, taşıyıcı veya hasta olup olmadığına karar verilir.⁹²

Tablo 3.Orak hücreli hemoglobinopatilerde tanısal test sonuçları

Orak Hücre Tipleri	Hb elektroforez (<2ay)	Tam kan sayımı, retikülosit sayımı	Hematolojik çalışmalar (9 ay)				Hastaların genel fenotipleri	
			MCV	Hb A ₂ (%)	Hb F (%)	DNA dot blot	Bir ebeveyn	Diğer ebeveyn
Homozigot OHA veya HbSS hastası	FS	Genellikle 6-12 ayda hemoliz ve anemi	Normal veya artmış	<3.6	<25	β^S	AS	AS
Orak β^0 talasemi	FS	Genellikle 6-12 ayda hemoliz ve anemi	Azalmış	>3.6	<25	$\beta^A \beta^S$	AS	Rutin elektroforezde A Kantitatif elektroforezde $A_2 > 3.6$ Kantitatif elektroforezde F artımı Hemogramda MCV'de azalma
Orak β^+ talasemi	FSA	2 yaşta hafif anemi veya anemi yok	Normal veya Azalmış	>3,6	<25	$\beta^A \beta^S$	AS	Rutin elektroforezde A Kantitatif elektroforezde $A_2 > 3.6$ MCV'de azalma
HbSC hastası	FSC	2 yaşta hafif anemi veya anemi yok	Normal veya Azalmış	Uygunlanamaz	<15	$\beta^A \beta^C$	AS	AC

2.9.4. Orak Hücre Hastalığında Önleyici Tedbirler

Hastalığın önlenmesinde genetik danışmanlık önemlidir. Anne ve babanın OHH olması durumunda çocuklarda HbSS olma olasılığı %25'dir. Hastalığın doğum öncesi tanısı 9-12. gebelik haftalarında koryon villuslarından alınan DNA

örneklerinde genetik değişikliğin gösterilmesi ile mümkündür. Fetusun HbSS olduğu gösterilirse ailenin isteği ile gebelik sonlandırılabilir.³

2.10. Orak Hücre Anemisinde Tedavi

Orak hücre hastalığında temel tedavi yöntemi, HbF yapımını artırmak, HbS miktarını azaltıp oksijene ilgisini artırmak ve sonuç olarak orak hücrelerin küçük damarlara tutulmasını azaltmaktır.³

2.10.1. Hematolojik Bulguların Tedavisi

2.10.1.1. Damar Tıkayıcı Krizlerin Tedavisi

Ağrılı Krizlerin Tedavisi

Ağrılı krizler OHH'de en sık karşılaşılan, hastaların en sık acil servise başvurmaları, hastaneye yatmalarını gerektiren ve acil tedavi edilmesi gereken bir durumdur. OHH'de ağrılı krizlerin büyük bir bölümü hidrasyon ve oral analjeziklerle evde tedavi edilebilir. Ağrılar başladığında sıvı alımı en az günlük ihtiyacın 1,5 katı olacak şekilde artırılmalı, yatak istirahati yapılmalı ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan biri düzenli olarak kullanılmaya başlanmalıdır. Ayrıca sıcak uygulama, fizik tedavi, akupunktur, derin nefes alma gevşeme egzersizleri, hipnoterapi ve psikoterapi gibi fiziksel, davranışsal ve psikososyal yaklaşımlardan da ağrı tedavisinde yararlanılabilir. Ağrı oral analjeziklerle evde kontrol altına alınamıyorsa, ya da hastanın yeteri kadar ağızdan sıvı alamadığı durumlarda hastaneye yatış önerilmelidir.⁹³

Analjezik Tedavisi

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

depresyonu, bulantı, kusma, konstipasyon, idrar retansiyonu, döküntü ve şiddetli alerjik reaksiyon yapabileceği akılda tutulmalıdır. Meperidin ve tramadol ağrılı krizlerin tedavisinde kullanılan diğer opioidlerdir.⁹³

Oksijen Tedavisi: Ağrılı krizlerin tedavisinde, sadece hipoksemi mevcutsa veya hastanın O₂ saturasyonu normal değer altına düşmüşse O₂ tedavisi verilir.⁹⁴

Kan Transfüzyonu

OHH'li hastaların çoğunda Hb düzeyi 6-10 gr/dl arasındadır. Damar tıkaçıcı krizler sırasında Hb düzeyi genellikle 1 gr/dl düşer. Hastanın Hb düzeyi 7 gr/dl'nin altında veya her zamanki düzeyine göre 2 gr/dl'den fazla düşmüşse eritrosit transfüzyonu yapılır. Yüksek Hb düzeyi kanın viskozitesini artıracığından Hb 10 gr/dl'nin üzerine çıkartılmamalıdır.⁹⁴

Akut Göğüs Sendromunun Tedavisi: Ağrılı kriz ile başvuran hastaların AGS geçirme riskinin yüksek olduğu bilinmelidir. Bu hastalarda ağrının kontrolü, pulmoner belirtilerin yakın takibi, hidrasyon ve hipoventilasyonun önlenmesi temeldir. Gereken hastalarda arteriyel O₂ basıncı 70 mmHg üzerinde tutulacak şekilde O₂ verilmeli ve atipik mikroorganizmaları da kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Havayolu tıkanıklık bulguları mevcutsa, inhale β -mimetik tedavisi verilebilir. Ağır hastalık, akciğer grafisinde birden fazla lobun tutulumu, sürekli veya ilerleyici hipoksemi, nörolojik bozukluk varlığı, çoklu organ yetmezliği ve kalp hastalığı olanlarda HbS oranını azaltmak ve kanın O₂ taşıma kapasitesini artırmak amacıyla kısmi veya tam kan değişimi yapılabilir.⁹⁵

2.10.2. İnme Tedavisi

Orak hücreli hastalarda inme riski %0,6'dır. 50 yaş civarında bu risk %10'a ulaşır.⁹⁶ OHH'de inmenin önceden tahmin edilmesinde ve inme yönünden yüksek risk altındaki hastaların belirlenmesinde transkraniyal doppler ultrasonografi (TKDU) yardımcı tanı aracıdır.⁹⁷ İnmelerin % 20'den azı hemorajik inme tipindedir.⁹⁸ TKDU herhangi bir bulgusu olmayan OHH'li çocuklarda karotik arterde veya orta serebral arterlerdeki daralmayı erken dönemde göstermeye yarayan bir tekniktir. Çocuklarda akım hızının 200 cm/sn

veya daha yüksek oluğu inme riskinin yüksek olduğunu belirtir. Serebral arterdeki akım hızı 200 cm/sn üzerinde olan, ancak hiçbir klinik bulgusu olmayan OHH'li hastalara yapılacak sürekli transfüzyon tedavisi ile inme riskinin azalacağı bildirilmektedir. Transfüzyon tedavileri ile TKDU bulgularının normale döndüğü gösterilmiştir.⁹⁹ OHH'si olan 2-16 yaşındaki bütün çocukların TKDU ile taranması önerilmektedir. İlk TKDU'nu normal olanlarda yılda bir, riskli hastalara ise her 6 ayda bir TKDU yapılmalıdır⁸⁷. OHH'li çocuklarda inme geliştiğinde en iyi tedavi yöntemi hemen kan değişimi yaparak HbS oranını azaltmaktır. Kan transfüzyonları ile arteriyel O₂ basıncı artırılarak oraklaşma azaltılır. Kronik transfüzyon programı ile büyük damarlarda ortaya çıkabilecek olan daralma ve diğer hemodinamik değişiklikler engellenebilir. Hidroksiüre kullanımının da inme tedavisinde yeri olabileceği bildirilmektedir.¹⁰⁰

2.10.3. Priapizm Tedavisi

Priapizimli olguların tedavisinde damar içi hidrasyon ve parenteral analjezi sağlanmalıdır. Priapizmin başlamasından 4-6 saat içinde lokal anestezi uygulanarak, korpus kavernozumdan kan aspirasyonu ve bu uygulamayı takiben 1/1.000.000 oranında sulandırılmış epinefrin ile irrigasyon yapılabilir⁹¹. Bu tedavilere cevap vermeyen olgularda basit transfüzyon ya da kan değişimi yapılabilir. Tekrarlayan priapizmi olan hastalarda HbS düzeyini % 30'un altında tutacak şekilde kronik transfüzyonlar düşünülebilir.^{96,101}

2.10.4. Sekestrasyon Krizlerinin Tedavisi

Splenik Sekestrasyon Krizi

Acil olarak yapılacak eritrosit transfüzyonu ile intravasküler volümün ve dokulara O₂ taşıma kapasitesinin düzeltilmesi sağlanmalıdır. Transfüzyon yapıldığında dalakta tutulan eritrositler dolaşıma katılacak ve HbS seviyesindeki artış beklenenden daha fazla olacaktır.¹⁰² İlk sekestrasyon krizi sonrasında yaşayanların % 50'sinde splenik sekestrasyon tekrar edeceği için, splenektomi ve kronik transfüzyon programı için hastalar değerlendirilmelidir. İki yaş altında tekrarlayan sekestrasyon krizi olan hastalar HbS düzeylerini % 30'un altında

tutacak şekilde kronik transfüzyon programına alınmalı, 2 yaşını geçen hastalarda ise splenektomi düşünülmelidir.^{85,102,103}

Hepatik Sekestrasyon Krizi

Basit transfüzyon, eritrosit aferezi, kan değişimi ve destekleyici tedaviler ile hepatic sekestrasyon hızla düzelir. Ancak basit transfüzyonun Hb artışına ve hiperviskoziteye yol açması nedeniyle eritrosit aferezi veya kan değişimi daha fazla önerilmektedir.⁴⁷

Aplastik Krizlerin Tedavisi

Orak hücreli hastalarda kriz dışı dönemlerde eritrosit ömrü 15-50 gündür. Bu durum kemik iliğindeki eritropoezin 6-8 kat kadar artırılması ile karşılanmaya çalışılır. Kemik iliği aktivitesi araya giren enfeksiyonlarla geçici olarak durabilir. Retikülosit artışı olmaksızın hematokrit değerinde günlük % 10-15 düşüş görülebilir.⁸⁵ Aplastik krizlerin çoğu kısa süreli ve hafif olup genellikle tedavi gerektirmez. Hastalar semptomatik oldukları zaman eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Megaloblastik anemi gelişimini önlemek için folik asit verilmelidir. Parvovirüs enfeksiyonu çok bulaşıcı olduğu için temas öyküsü olan kardeşler ve OHH'li hastalar aplastik kriz gelişimi açısından yakından takip edilmelidir.^{85,104}

2.10.5. Kronik Organ Hasarlarının Tedavisi

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

Bacak Ülserlerinin Tedavisi: Lezyonların tedavisinden önce hijyen koşullarının sağlanması ve travmadan kaçınma gibi koruyucu önlemler alınmalıdır. Lezyon oluşmuşsa ülere alan temiz tutulmalı, lenfödemin azaltılmasına yönelik destekleyici bandaj uygulaması yapılmalıdır. Lezyonun üzerindeki kirli bir fibröz yapı bulunuyorsa cerrahi debridman gerekebilir. Enfeksiyona yönelik antimikrobial tedavinin genellikle topikal, nadiren sistemik olarak kullanılması düşünülmelidir.¹⁰⁵

2.10.6. Enfeksiyonların Tedavisi

Orak hücreli hastalarda enfeksiyonların morbidite ve mortalitesi yüksek olduğu için ateşi olan her hasta aksi ispat edilene kadar sepsis gibi kabul edilip, acil müdahale edilmelidir. Penisilin profilaksisi alan hastalarda antibiyotik dirençli *S. pneumoniae* enfeksiyonlarının gelişebileceği akılda tutulmalı ve sepsis riskinin önemli derecede yüksek olduğu bilinmelidir. Ateş şikayeti ile gelen OHH'li her hasta, enfeksiyon odağı yönünden ayrıntılı değerlendirilmelidir. Toksik görünüm, çok yüksek ateş, ağır lokalize enfeksiyon, çok yüksek veya düşük lökosit sayısı, yüksek mutlak nötrofil ve çomak sayısı, yayılımcı enfeksiyon geçirme hikayesi ve hastanın ayaktan takip edilmesinde zorluk olması durumlarında, yüksek riskli olarak değerlendirilip yatırılarak tedavi edilmelidir. Bu risk kriterlerine sahip olmayan hastaların kültürleri alındıktan sonra, seftriakson tedavisi verilerek ayaktan yakın takipleri yapılmalıdır. İlk birkaç gün ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi verilen hastalar ayaktan oral antibiyotik tedavisi ile yakından izlenmelidir.¹⁰⁴

2.10.7. Genitoüriner Yan Etkilerinin Tedavisi

2.10.7.1. Tübüler Fonksiyon Bozuklukları ve Hipostenürinin Tedavisi

Böbrek fonksiyonları normal olan OHH'li hastaların fonksiyon bozukluklarını tedavi etmeye genellikle gerek yoktur. İdrarı konsantre etme yeteneğinin azalması sonucunda dehidratasyon riskinin olması nedeniyle, dehidratasyona yol açacak durumlar hemen tedavi edilmeli, hasta ve hasta yakınlarına bu yönden eğitimler verilmelidir.⁵⁵

2.10.7.2. Hematürinin Tedavisi

OHH'de hematüri iyi huylu olduğu için tedavi gerekmez ancak, koruyucu yaklaşım oldukça önemlidir.⁷⁰ Hematürisi olan hastalarda hipotonik sıvılar ve diüretiklerle yüksek idrar akımı sağlanmalı ve mesanede pıhtı gelişme ihtimali en aza indirilmelidir.⁶⁴ Diürez aynı zamanda medüller ozmolariteyi azaltarak vaza rektada oraklaşmanın azaltılmasına yardımcı olmaktadır.

Yapılan çalışmalarda plazma ozmolaritesini azaltmaya yönelik olarak vazopressin ve hipotonik sıvı uygulanması önerilmiş ve bu yaklaşımla

eritrositlerin su alımının arttığı, böylece HbS konsantrasyonunun azaldığı ve eritrositlerin daha az oraklaştığı bildirilmiştir.⁷⁰ Ancak yapılan diğer çalışmalarda bu yaklaşımın güvenilir ve etkili olmadığı ileri sürülmüştür.⁶⁴ Ayrıca asit ortamda oraklaşmanın kolaylaşması nedeniyle, hastaya sodyum bikarbonat verilerek idrarın alkali hale getirilmesi ve böylece böbrekte oraklaşmanın azaltılması ile hematürinin engellenebileceği de ileri sürülmektedir.⁶⁴ Çok ağır hematürisi olan hastalarda anemi tedavisi için eritrosit transfüzyonu verilebilir.

Epsilon-aminokaproik asid (EACA) fibrinolizisin engellenmesi, pıhtının korunması ve hemostazın sağlanması için kullanılan bir ilaçtır. Ağır hematürisi olan hastalarda EACA kullanılabilir. Düşük dozda EACA'nın hematüri tedavisinde yeterli olduğu ancak, tromboz gelişme riskini artıracığı da akılda tutulmalıdır.⁷⁰ Bunun yanında kontrol edilemeyen kanamalarda nadiren nefrektomiye ihtiyaç duyulabilir.⁶⁴

2.10.7.3. Orak Hücre Glomerülopatisinin Tedavisi

Orak hücre hastalarında glomerulopatinin özel bir tedavisi yoktur. SDBY'ne ilerlemeyi yavaşlatmak için proteinüri ve hipertansiyonun yeterli kontrol edilmesi gerekir. Hipertansiyonda diüretiklerden kaçınılmalı ve ACE inhibitörleri tercih edilmelidir. ACE inhibitörlerinin fokal ve segmental glomerüloskerozu düzelttiği, aynı zamanda orak hücre nefropatisine ait proteinüriyi azalttığı bilinmektedir.¹⁰⁶ OHH nefropatisine ait nefrotik sendromda; dehidratasyon, tromboz, enfeksiyonlara yatkınlık arttığı için hastalar bu yönden değerlendirilmeli ve gereken hastalara uygun tedaviler verilmelidir. Proteinürisi olan hastalarda anjiotensin II reseptör blokerleri verilebilir.⁵

Kronik Transfüzyon ve Kan Değişimi Tedavisi

Hastalığa bağlı gelişen komplikasyonların hem tedavisi hem de önlenmesi için kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Transfüzyon tedavisi; basit transfüzyon, kronik basit transfüzyon, kısmi ya da tam kan değişimi şeklinde yapılabilir.¹⁰⁷

Hastalarda genellikle Hb düzeyi 7 gr/dl altına düşmedikçe transfüzyon yapılmaması ve hiperviskoziteye neden olmamak için de Hb düzeyinin 10 gr/dl

üzerine çıkarılmaması önerilmektedir. Bütün yeni tanı almış OHH'lı hastaların eritrosit alt gruplarına bakılmalıdır. Orak hücre anemi taşıyıcısı olmayan donörden alınmış, filtrelenmiş ve en fazla 5 günlük olan ürünler kullanılmalı ve mümkün olduğu kadar C,c,E,e, Kell ve Kidd (JkA,JkB) antijenleri uygun olan ürünler seçilmelidir. Kısmi eritrosit değişimi, HbS içeren eritrositleri HbA içeren eritrositlerle değiştirerek dokuların oksijenlenmesini artırmak ve oraklaşmayı azaltmak amacıyla yapılır.¹⁰⁷

Eğer temel hedef, dolaşımdaki HbS konsantrasyonunu bir miktar düşürerek oksijen taşıma kapasitesini arttırmak ise, basit transfüzyon tercih edilebilir. Viskozite artışına neden olmadan oraklaşmış eritrositlerin oranını akut olarak azaltmak ve oksijen taşıma kapasitesini arttırmak hedefleniyorsa, eritrosit değişimi planlanmalıdır. Temelde Hb düzeyi 10 g/dL ve üzerinde olan ve akut transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda ise eritrosit değişimi öncelikli olarak düşünülmelidir (Tablo 4).

Tablo 4: Ateşi olan OHH'lerin hastaneye yatırılarak izleme endikasyonları¹⁰⁷

	Basit transfüzyon	Kronik basit transfüzyon	Kan değişimi
Önerilen Durumlar	<ul style="list-style-type: none">-Semptomatik anemi-Akut nörolojik bulgu-Akut göğüs sendromu-Akut çoklu organ yetmezliği-Cerrahi öncesi-Akut splenik veya hepatik sekestrasyon-Sepsis ve menenjit	<ul style="list-style-type: none">-İnmenin önlenmesi-Tekrarlayan akut göğüs sendromu veya çoklu organ yetersizliğinin önlenmesi-Böbrek yetersizliği ve anemisi olan ve eritropoetin tedavisine cevap vermeyenler-Pulmoner hipertansiyon veya kronik hipoksi-Kronik kalp yetersizliği	<ul style="list-style-type: none">-Akut nörolojik bulgu-Ağır akut göğüs sendromu-Akut çoklu organ yetersizliği-Cerrahi öncesi-Hipervolemi ve hiperviskoziteden kaçınmak-Demir birikimini azaltmak
Tartışılan Durumlar	<ul style="list-style-type: none">-Kontrast madde kullanımından önce-Ciddi gözKomplikasyonları	<ul style="list-style-type: none">-Tekrarlayan ciddi ağrılı kriz atakları-İyileşmeyen bacak ülserleri-Tekrarlayan priapizm	<ul style="list-style-type: none">-Akut priapizm

Şelasyon Tedavisi

Hasta düzenli transfüzyonun birinci yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrası ve serum ferritini 1000 ng/mL düzeyine ulaştığında demir şelatörünün başlanması önerilmektedir.¹⁰⁷

Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Orak hücre hastalarının tek küratif tedavi şekli hematopoietik kök hücre transplantasyonudur (HKHT). Bu hastalıkta, HKHT sonrası hastaliksız yaşam süreleri ve yaşam kalitesi oldukça iyi olarak bildirilmektedir. En iyi sonuçlar, HLA 6/6 uyumlu kardeş vericiden ve hastalığın erken döneminde yapılan transplant ile elde edilmektedir. Bunun yanında transplantasyona bağlı morbidite ve mortalite riski, oraklaşma ile ilgili problemler nedeniyle, bu işlemin sadece ağır vakalar ile sınırlı kalmasını gerektirmektedir. Kök hücre kaynağı olarak çoğunlukla hematopoietik kök hücre kullanılmaktadır.¹⁰⁸

Aşağıdaki komplikasyonların varlığında HKHN önerilebilir;

- İnme veya 24 saatten uzun süren nörolojik bulgu
- Anormal beyin MR ve anjiyografisi ile birlikte nöropsikolojik fonksiyon bozukluğu
- Tekrarlayan akut göğüs sendromu
- Evre I veya II orak hücre akciğeri
- Tekrarlayan damar tıkaçıcı krizler veya tekrarlayan priapizm
- Orak hücre nefropatisi (glomeruler filtrasyon hızı % 30-50'ye düşmüşse)

Deneysel Tedaviler

Orak hücre hastalığında gen tedavisi yöntemleri halen deneysel ve araştırma safhasındadır. Bununla birlikte günümüzde hastalığın patogenezinin

daha iyi anlaşılması ile birlikte antiadeziv,antiinflamatuvar etkisi olan bir çok yeni tedavi ajanları araştırılmaktadır.

OHH tedavisinde HbF yapımını artıran, HbS miktarını azaltan çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Başlıcaları 5-azasitidin¹⁰⁹, hidroksiüre^{110,111} decitabine¹¹² ve bütirattır¹¹³. Hidroksiüre HbF miktarının yükselterek HbS polimerizasyonunu azaltan en önemli ajandır.³ Hidroksiüre, ribonükleotid redüktazın güçlü bir inhibitörüdür. Oral olarak iyi tolere edilebilen ve kullanımı kolay bir ajandır.^{110,114} Hidroksiüre kemik iliğindeki hücreleri seçici olarak öldürerek, HbF sentezleyen eritroblastların yapımını artırır. Yüksek HbF içeren eritrositler daha uzun süre yaşarlar ve böylece oraklaşma ve hemoliz azalır.¹¹⁵ Aynı zamanda hidroksiürenin sık transfüzyon ihtiyacını azaltarak yaşam kalitesini artırdığı, ağrılı krizleri, hastanede kalış süresini, akciğer ve nörolojik yan etkilerin gelişmesini % 60 oranda azalttığı bildirilmiştir.¹¹⁰ Önerilen günlük dozu 10-30 mg/kg/gündür.^{3,111} Kan sayımı değerlerinde geçici düşüşler yapabilirken, teratojenik etkisi şüphelidir.¹¹⁵

Tablo 5: İki yaş üzerindeki HbSS ve HbS/β+ talasemi olan hastalarda hidroksiüre tedavisi

Hidroksiüre başlanması önerilen durumlar	Hastaya göre karar verilmesi gereken Durumlar
-Daktilit ve ağrılı krizlerin varlığı -Akut göğüs sendromu varlığı -Hemoglobin ve Hb F düzeyindeki düşüklük -Beyaz küre ve LDH düzeyinde Yükseklik -Anormal Transkraniyal USG varlığı	-Anormal beyin MRI (sessiz infarkt) -Nörokognitif fonksiyonlarda bozukluk -Büyüme ve gelişme geriliği

Orak Hücre Hastalığında Prognoz

Yapılan çalışmalar, hastalığa bağlı mortalitenin en fazla 1-3 yaş arasında olduğunu, genellikle de enfeksiyonlara bağlı geliştiğini göstermiştir¹¹⁶. Genç hastalar birincil olarak pnömokok hastalığından, yetişkin hastalar ise AGS, ağrılı krizler, kronik organ yetmezliği ve kanser gibi sebeplerden kaybedilirler.¹¹⁷

Erkek hastaların ortalama yaşam süresi 42, kadınların ise 48 yıldır. Bu yaş sınırları hastalığın yan etkileri ile değişkenlik gösterebilmektedir.^{3,11}

2.11.Tübüler Fonksiyon Bozukluğunun İzleminde İdrar Enzimleri ve Düşük Moleküler Ağırlıklı Proteinler

İdrar enzimleri ve düşük moleküler ağırlığı olan proteinler, proksimal tübüldeki küçük değişiklikleri ortaya çıkarmak için duyarlı yöntemler olarak kabul edilmektedir.¹¹⁸ Diğer laboratuvar teknikleri ile patolojik bulgular elde edilmeden önce, idrar enzimleri ve düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin artışının gösterilmesi ile tübüler fonksiyon bozukluğu erkenden tanınabilmektedir. Söz konusu parametreler, tübüler fonksiyon bozukluğunu düşündüren; glukozüri, fosfatüri, aminoasidüri, proteinüri veya serum kreatinin düzeyindeki yükselmeden çok daha önce idrarda artarak, tübüler bozukluğu erken dönemde gösterebilmektedir. İdrar enzimleri ve düşük moleküler ağırlıklı proteinler için normal değer aralığını tanımlamak güç olduğundan, yöntem rutinde yaygın olarak kullanılmamaktadır.⁶

2.11.1. Sistatin C

Sistatin C nonglikolize, 122 amino asit (aa) içeren, 13kDa ağırlığında, düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir¹¹⁶. İnsan sistatin ailesi bilinen 12 protein içerir.¹¹⁹ Sistatin C, hemen hemen tüm vücut sıvılarında fizyolojik pH'da pozitif yüklü, isoelektrik noktası 9,3 olan temel bir mikroproteindir. Normal plazma konsantrasyonu 1.0 mg/l, aralığı ise 0,6-2,5 mg/l'dir.¹²⁰ İnsan sistein proteinazları peptid ve proteinlerin hücre içi yıkımında, hormon öncüllerinin yıkım sürecinde, kollojen yıkımında ve malign hücrelerin normal dokuya yayılmasında önemli rol oynar. Sistatin C, ölü hücrelerden sızan hücre içi enzimlerin, bağ dokuyu hasarlamasını engeller. İnflamatuvar olaylarda kuvvetli bir düzenleyicidir. Ayrıca viral, bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada da rol oynadığı düşünülmektedir.¹¹⁹

Sistatin C tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilmekte olup, inflamatuvar olaylarda üretim hızı değişmemektedir. Sistatin C küçük molekül ağırlığı ve sabit

oluşum hızı nedeniyle glomerullardan serbestçe filtre edilir, sekrete edilmez ve tübuler epitel hücrelerde reabsorbe edilip hızla böbreklerden metabolize olur. Üriner konsantrasyonu çok düşüktür (0,03-0,3 mg/l). Serum sistatin C seviyesinin GFH ile iyi korele olduğunu belirten birçok çalışma yayınlanmıştır.¹²¹

Düşük molekül ağırlıklı serum sistatin C'nin ideal bir GFH belirleyicisi olarak bildirilmesinden sonra serum sistatin C düzeyi kullanılarak GFH hızı hesaplanmış ve bu bulgu sistatinli GFH (GFH_{sisC}) olarak isimlendirilmiştir.¹²²

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

Vücut kas kitlesi azalmış, ya da hızlı değişikliğe uğramış hasta grupları (yaşlılar ve çocuklar) ya da GFH'nin kesin tayininin kritik olduğu böbrek nakil hastaları için yeni bir filtrasyon belirleyicisinin geliştirilmesi oldukça önemlidir. Çocukluk çağında, GFH'nin belirlenmesinde altın standart InKl, en sık kullanılan yöntem ise serum kreatinin tayinidir. Ancak bu yaş grubunda serum kreatin düzeyine göre GFH'nin hesaplanmasında bazı kısıtlamalar vardır. Pubertal evrede mevcut kas kitlesi özellikle erkeklerde hızlı büyüme ile artar. Bu nedenle kreatinin referans değerleri puberteye kadar yaşa, bundan sonrada cinsiyete göre ayarlanmalıdır. Formül hatalarını en aza indirmek için boy/kreatinin oranlanarak GFH bulunur. Bir yaşından sonra plazma sistatin C konsantrasyonu sabittir. Serum kreatininin aksine sistatin C yenidoğanların GFH'nin hesaplanmasında kullanılabilir. Yaş, cinsiyet, vücut kas kitlesi gibi değişkenlerden etkilenmez. Sistatin C ile hesaplanan GFH erken böbrek yetmezliğinin tanısında diğer parametreler ile hesaplanan GFH'larına göre üstün bulunmuştur.¹²⁰

2.11.2. Beta-2 Mikroglobulin

β_2 mikroglobulin küçük non-glikolize peptid yapıda olup, molekül ağırlığı ise 11.800 daltondur. Major histokompatibilite antijenin bir komponentidir. Plazma membranı β_2M 'i çevredeki hücre dışı sıvılara salar. Bu süreç yetişkinlerde düzenli olarak devam eder. Bundan dolayı β_2M düzeyleri normal kişilerde sabit olarak kalır. Ayrıca bu değerler erkeklerde ve kadınlarda değişmez. Normal insanda günlük üretim ortalama 150-200 mg/gündür.¹²³

Normal böbrek fonksiyonları olan insanlarda günde yaklaşık olarak 340 mg filtre olur, %99,9 u proksimal tübülüslerden geri emilir ve idrarla maksimal atılım yaklaşık 370 mikrogram/24 saattir.¹²⁴ β_2 M'nin normal serum konsantrasyonu 1-3 mg/L arasındadır.¹²⁵

Son zamanlarda GFH belirteci olarak β_2 M klirensinin kullanılmasına ilgi giderek artmaktadır.¹²³ β_2 M'nin serumdaki yükselmiş değerleri artmış hücre değişimini gösterir. Artmış idrar düzeyleri serum düzeyinin artması ve böbrek eşliğini geçmesinden sonra görülür. Sentezinin artmadığı durumlarda, artmış idrar β_2 M düzeyinin proksimal tübüllerin geri emilim yeteneğinin bozulmasını göstereceğinden, bu peptid GFH'nı izlemede kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Bu özelliği ile β_2 M tübuler proteinürinin belirteçlerinden biridir.¹²⁶ OHH'da yapılan çalışmalarda idrar β_2 M/kreatinin oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu da OHH'larındaki tübuler disfonksiyonun erken hassas bir göstergesi kabul edilir.¹²⁷ Ünal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 55 OHH (45 çocuk, 10 erişkin) ve 30 kişilik sağlıklı kontrol grubu (20 çocuk, 10 erişkin) OHH hastalığı klinik bulguları ve böbrek tutulumu açısından laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. İdrar β_2 M düzeyleri 55 hastanın 10'unda (%18) 160 μ /mg kreatininden yüksek bulunmuştur. Sekiz hastada tübuler disfonksiyon olarak noktüri bulunmasıyla birlikte idrar β_2 M seviyeleride yüksek saptanmıştır.¹²⁷

2.11.3. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin

Lipokalin 2 diyede bilinen Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin 25 kDa ağırlığında nötrofil ve monosit makrofajlardan salınan jelatinaza kovalent bağlanan ve demir taşınmasında görev alan bir moleküldür. NGAL normalde birçok dokudan (böbrek, akciğer, mide, kolon) çok düşük seviyelerde salınır.¹²⁸ NGAL transkripsiyonu bir toll-like reseptör vasıtasıyla bakteriyel lipopolisakkaridazlar tarafından uyarılır ve bakteriyel büyüme enterokelin gibi demir yüklü sideroforların azalmasıyla baskılanır.¹²⁹ Bununla uyumlu olarak NGAL eksikliğinde bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılık artar. Diğer yandan NGAL geçici olarak gelişmekte olan nefronlardan salınır ve mezenkimal epitelin

glomerül ve proksimal tübüllerde metanefrik dokuya dönüşmesini indükler. Böbrekte hasar sonrası iyileşme döneminde proksimal tübüler epitelden NGAL salınımı uyarılır. Bu durum da NGAL'in böbrek fonksiyon bozukluklarına duyarlı bir belirteç olduğunu göstermektedir.¹³⁰ Zaten NGAL böbrek hasar ve izleminde en çok anlamlı olarak yükselen belirteçlerden biridir ve özellikle NGAL akut ve kronik böbrek hasarında yüksek öngörü değerine sahip bir belirteçtir.¹³¹ NGAL'in böbrek tübüler hücrelerden geçici olarak salınmasına sağlayan bir mekanizmayla muhtemelen böbrek hasarı sonrası doku yenilenmesi, NGAL sentezini uyarmaktadır. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının ölçümünde veya böbrek hasarını belirlemede NGAL gibi tek molekül değil de birçok belirtecin rol aldığı hipotezi öne çıkmaktadır.^{128,132}

Yapılan bir çalışma da sepsis, iskemi veya nefrotoksinlere ikincil akut böbrek yetmezliği (5 günden daha az bir sürede serum kreatinin düzeylerinin ikiye katlanması) gelişen yoğun bakım hastaların da serum NGAL seviyelerinde 10, idrar NGAL seviyelerinde de 100 kat artış saptanmıştır. Hem serum hem idrar NGAL düzeylerindeki artış serum kreatinin seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur. Bu hastaların böbrek biyopsilerinde kortikal tübüllerin %50'sinde yoğun immünoreaktif NGAL birikimi gösterilmiştir.^{128,133} Böbrek hasarı olan Veziko Üreteral Reflü (VUR) hastalarında böbrek hasarının takibinde noninvaziv belirteç olarak plazma ve idrar NGAL düzeylerinin artışı anlamlı bulunmuştur.¹³⁴ 32 Doğumsal kalp hastalığı olan (Diabetes mellitus, ateroskleroz ve hipertansiyon dışındaki) kardiyopulmoner bypass geçiren çocuklarda yapılan ileriye dönük çalışmada hastaların %28'inde akut böbrek hasarı (serum kreatininde %50'lik artış) gelişmiştir. Serum kreatinini, akut böbrek hasarını operasyondan ancak 1-3 gün sonrasında belirleyebilmişken idrar ve serum NGAL seviyelerinde 2-6 saatte 10 kat ve üzerinde yükselme saptanmıştır. Hem idrar hem de serum NGAL akut böbrek hasarının güçlü ve bağımsız belirteçleridir.¹³⁵

Aynı zamanda NGAL böbrek nakli sonrası gelişen akut böbrek hasarınında erken belirleyicisidir. Böbrek nakli yapılan çocuklarda damarsal birleşmeden (vasküler anastomoz) sonraki 1. saatte yapılan biyopside NGAL ile yoğun boyanma ve gecikmiş greft fonksiyonu arasında ilişki saptanmıştır.¹³⁶

İleriye yönelik yapılan başka bir çalışmada; kadaverik nakil sonrasında diyaliz ihtiyacı ve gecikmiş greft fonksiyonu (Tipik olarak nakil sonrası 2- 4 gün sonra) gelişen hastalarda nakil yapılan gün idrar NGAL örnekleri toplanmış. Analiz sonucunda idrar NGAL ile gecikmiş greft fonksiyonunun belirleyicisi olabileceği saptanmıştır.¹³⁷

İshal ilişkili hemolitik üremik sendrom gelişen çocuklarda yapılan bir çalışmada idrar NGAL'in diyaliz ihtiyacı ve akut böbrek hasarı şiddetinin belirteci olabileceği gösterilmiştir.¹³⁸ Vesikoüreteral reflüsü ve skarlı olan hastalarda anlık idrarda bakılan NGAL/kreatinin değeri yüksek bulunmuştur.¹³⁹

Ichino ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, sıçanlarda oluşturulan deneysel üst idrar yolu enfeksiyonu sonrası böbrek hasarında idrar NGAL mRNA ve protein seviyeleri yüksek bulunmuştur. Altı hafta boyunca yüksek seviyede kalmıştır. Histolojik analizde İYE'den 2 hafta sonrasına kadar böbrek tübüler hücre ve makrofajlarda NGAL proteini yüksekliğini korumuştur.¹⁴⁰

NGAL ölçümü hem kan hem de idrarda yapılabilir. Kandan veya idrardan ölçümlerin avantaj ve dezavantajları vardır. Kanda ölçülen NGAL invazif bir yöntemdir ve potansiyel böbrek dışı hastalıkları yansıtan NGAL yükseklikleri olabilmektedir. İdrarda bakılma yöntemi daha az invazif ve böbrek hastalıklarında kısmen daha spesifiktir. Oligürik hastalarda kullanılabilir örneğin eksik olması ciddi bir dezavantajdır. Ayrıca diüretik alanlarda idrarda NGAL ölçümü yanlış sonuç verebilmektedir. Ancak numune seçimi farklı klinik çalışmalarda esneklik sağlayabilmektedir.

Orak hücre hasta nefropatisinde tanı ve takinde sistatin C ile GFH ölçümü, idrarda glomerülopati belirteci olarak albuminüri kullanılmıştır. Daha sonra orak glomerülopatisinin erken tanısı için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmuştur. Nefronun belirli bölgelerini tutarak böbrek hasarının erken teşhis edilmesi için çeşitli hayvan deneyleri yapılmıştır. Bunlarda en gelecek vaad eden biyobelirteçler Böbrek Hasar Molekülü-1 (Kidney Injury Molecule-1, KIM-1), Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayan Protein (Liver-Tipe Fatty Acid Binding Protein, L-FABP), Retinol Bağlayıcı Protein (RBP) N-asetil-b-D glukozaminidaz (NAG) ve NGAL'dir.^{59,141,142,143} Sundaram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

116 OHH nefropati açısından değerlendirilmiştir, klasik böbrek belirteçleri ile (idrara albümini ve osmolaritesi, serum kreatinin ve sistatin C tahmini GFH) yeni belirteçler olan KIM-1, L-FABP, NAG, NGAL ve Transforming Growth Faktör β -1 (TGF- β) rutin klinik vizitlerde değerlendirilmiştir. KIM-1 ve NAG'ın albuminüri ile kuvvetli birlikteliği saptanmıştır. Diğer akut ve kronik böbrek hastalıklarının aksine NGAL, L-FABP, TGF- β seviyeleri orak hücreli anemi hastalarında albuminüri ile ilişki göstermemiştir.

Mohtat ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 2-21 yaş arasında 51 OHH'sında ve 21 sağlıklı birey arasında fibrozis belirteci olarak TGF- β 1 ve akut/kronik böbrek hasarı belirteci olarak idrarda NGAL çalışılmıştır. Glomerüler fonksiyonu tahmin etmede albuminüri ile TGF- β 1 arasında korelasyon bulunmamıştır. Orak hücre hastaları ve kontrol grubu arasında idrarda NGAL farkı bulunmamıştır.¹⁴⁴

Audard ve arkadaşları 25 vazo-okluziv krizle başvuran erişkin OHH'lı hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubunda idrarda NGAL ve albümin atılımını değerlendirmişler sonuçta vazo-okluziv kriz sırasında lökosit sayısı, C-reaktif protein yüksek saptanmış, idrarda NGAL seviyesi vazookluziv grupta kontrol grubuna göre belirgin artış göstermiş, albümin atılımında değişiklik bulunmamıştır. Yüksek idrarda NGAL konsantrasyonu akut böbrek hasarını takip eden 24-48 saat içinde görülmemiştir. Bu sonuçlarla subklinik istemik-reperfüzyon tübuler hasar vazookluziv kriz sırasında yaygındır ve sıvı elektrolit monitorizasyonu vazookluziv kriz sırasında önemli olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁵

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nin onayı alındı(22/06/2017 tarihli 2017/195 sayılı). Çalışmaya katılan bireyler ve aileleri çalışma konusunda bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları istendi.

3.1. Hastalar

Altmışbir OHH, 65 OHAT ve 84 sağlıklı birey ile araştırmanın yürütülmesi planlandı. Çalışmanın dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerine uyan 1 Temmuz 2017 - 1 Aralık 2017 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda takipli OHH tanısı alan hastalar, OHAT olanlar ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran fiziksel muayene ve tetkiklerinde herhangi bir problem bulunmayan, sistemik açıdan sağlıklı ve dahil etme kriterlerine uyan, yaş ve cinsiyetleri çalışma grubu ile uygun 84 bireyden oluşturuldu.

OHH ve Taşıyıcılar için Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

- 1) Orak Hücre Hastası veya Taşıyıcısı olmak
- 2) Mersin Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında takipli olmak
- 3) $\geq 10 - 24 \leq$ yaş aralığına dahil olmak
- 4) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu imzalamış olmak
- 5) Bilinen doğumsal veya edinsel böbrek patolojisi, bilinen inflamatuvar, enfeksiyon vb. gibi hastalıkları olmayanlar

OHH'li Hastalar ve Taşıyıcılar için Çalışmaya Alınmama Kriterleri;

- 1) Orak Hücre Hastası veya Taşıyıcısı olmamak
- 2) Mersin Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında takipli olmamak
- 3) $\geq 10 - 24 \leq$ yaş aralığına dahil olmamak
- 4) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu imzalamamış olmak

- 5) Bilinen doğumsal veya edinsel böbrek patolojisi, bilinen inflamatuvar, enfeksiyon vb. gibi hastalıkları olan bireyler

Kontrol grubu için Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

- 1) Orak Hücre Hastası veya Taşıyıcısı olmamak
- 2) Mersin Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğinde takipli olmak
- 3) ≥ 10 - $24 \leq$ yaş aralığına dahil olmak
- 4) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu imzalamış olmak
- 5) Bilinen doğumsal veya edinsel böbrek patolojisi, bilinen inflamatuvar, enfeksiyon vb. gibi hastalıkları olmayan sağlıklı bireyler

Kontrol grubu için Çalışmaya Alınmama Kriterleri;

- 1) Orak Hücre Hastası veya Taşıyıcısı olmak
- 2) Mersin Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğinde takipli olmamak
- 3) ≥ 10 - $24 \leq$ yaş aralığına dahil olmamak
- 4) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu imzalamış olmamak
- 5) Bilinen doğumsal veya edinsel böbrek patolojisi, bilinen inflamatuvar, enfeksiyon vb. gibi hastalıkları olan bireyler

3.2 Gruplar

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji BD'da OHH tanısı ile izlenen 32'si (% 52,5) erkek, 29'u (% 47,5) kız , 10-24 yaş aralığında toplam 61 hasta (Grup 1), OHAT tanısıyla izlenen 35'i (% 53,8) erkek, 30'u (%46,2) kız 10-24 yaş aralığında toplam 65 birey (Grup 2) çalışmaya dahil edildi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran sağlıklı 10-24 yaş aralığında 51'i (% 60,7) erkek, 33'u (% 39,3)

kız kontrol grubu (Grup 3) olarak çalışmaya dahil edildi. Gruplarda birey sayısı ve yüzdesi Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Grupların birey sayısı ve yüzdesi

	Birey (N)	Yüzde (%)
Grup 1 (OHH)	61	29
Grup 2 (OHAT)	65	31
Grup 3 (Kontrol)	84	40
TOPLAM	210	100

Çalışmaya dahil edilen bütün OHH'lı bireylerin; öykü ve fizik muayeneleri değerlendirildikten sonra yıllık DTK sıklığı, hidroksiüre tedavisi alımı sorgulandı. Hastalardan tam kan sayımı, kreatinin, NGAL ve Sistatin C için 5 ml kan örnekleri; anlık idrarda β_2 M, anlık idrarda protein, anlık idrarda kreatinin ve idrarda NGAL çalışmak için 10 ml idrar alınarak -20°C 'de çalışma tamamlanıncaya kadar kan ve idrar örnekleri saklandı. Orak hücre taşıyıcılarından ve kontrol grubundan tam kan sayımı, kreatinin, NGAL ve sistatin C için 5 ml kan örnekleri; anlık idrarda β_2 M, protein, kreatinin ve NGAL çalışmak için 10 ml idrar alınarak -20°C 'de çalışma tamamlanıncaya kadar kan ve idrar örnekleri saklandı.

3.3 Biyokimyasal Yöntem

Kontrol ve hasta gruplarına ait venöz kanlar NGAL, sistatin C ve kreatinin analizleri için biyokimya tüplerine ve hemoglobin ölçümü için EDTA'lı tüplere alınarak Mersin Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarına getirildi. Biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri alındıktan 15 dakika sonra 10 dakika 4000 rpm'de santrifüj edildi, serumu ayrıldı ve

aliktotlandı. NGAL, sistatin C ve kreatinin analizleri için serumlar, analiz gününe kadar -20°C'lik derin dondurucuda saklandı.

Hemoglobin ölçümleri EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden aynı gün Sysmex XN-1000 cihazında impedans yöntemi ile değerlendirildi. Önceden santrifüj edilip hazırlanmış ve ölçüm gününe kadar -20 derecede muhafaza edilmiş olan serum örnekleri çalışma günü, oda ısısına gelene kadar bekletildikten sonra analiz edildi. İdrar örnekleride çalışma günü oda ısısına gelene kadar bekletildikten sonra analiz edildi. Serum ve idrar örneklerinde kreatinin kolorometrik jaffe yöntemi ile, anlık idrarda protein kolorometrik yöntemle Cobas c501 cihazında (Roche Diagnostics Mannheim, GmbH) çalışıldı. Beta2-mikroglobulin idrar örneğinde kemiluminesans yöntemiyle Immulite 2000 (Siemens Healthineers) cihazında çalışıldı. Kanda NGAL, idrarda NGAL ve sistatin-C ölçümleri için toplanan serum ve idrar örnekleri; Lipocalin-2/NGAL Human Elisa/96 Test ve Cystatin C elisa kit Elisa kit/96 Test kitleri kullanılarak, üretici firmanın önerdiği protokole uygun olarak ELISA yöntemi ile DSXTM Four-Plate Automated ELISA Processing System mikroELISA cihazı kullanılarak çalışılacaktır. Her bir analiz için konsantrasyonları bilenen standartlara karşılık gelen optik yoğunluk (OD) değerleri kullanılarak çizilen grafiklerin eğri ve denklemi kullanılarak her bir örneğin NGAL ve sistatin C konsantrasyonu hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizi STATISTICA Version 13.3 programı ile yapılmıştır. Verileri özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Sürekli değişken olan idrar ve kan ölçüm değerleri; ortalama \pm standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerleri ile özetlenmiştir. Cinsiyet, atak sıklığı, hasta grupları gibi kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde oran değerleri ile özetlenmiştir. Normal dağılım kontrolü Shapiro Wilk testi ile yapılmıştır. Bağımsız iki grubun medyanları parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

Bağımsız ikiden fazla grubun medyanları parametrik olmayan testlerden Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda farklılık çıkan grupları tespit etmek için çoklu karşılaştırma testlerinden Dunn Testi kullanılmıştır.

Tüm karşılaştırmalar için istatistik önem düzeyi (p) 0,05 olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen OHH (Grup 1) 32 erkek, 29 kız toplam 61 hastanın yaş ortalaması $15,56 \pm 3,713$ (yaş aralığı:10-24 yıl) idi. OHAT (Grup 2) 35 erkek, 30 kız toplam 65 hastanın yaş ortalaması $13,88 \pm 3,049$ (yaş aralığı:10-24 yıl) idi. Kontrol grubunu oluşturan (Grup 3) 51 erkek, 33 kız toplam 84 bireyin yaş ortalaması ise $13,75 \pm 2,56$ (yaş aralığı:10-24 yıl) idi (Tablo 7).

Buna göre yaş medyanları arasındaki farklar OHH ile OHAT grubu ve OHH ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir ($p \leq 0,05$).

Tablo 7: Grupların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		p
		Ortalama \pm SS	Medyan (Min-maks)	Ortalama \pm SS	Medyan (Min-maks)	Ortalama \pm SS	Medyan (Min-Maks)	
Yaş		15,5 \pm 3,7	16,0 (10-24)	13,8 \pm 3,0	14,0 (10-24)	13,75 \pm 2,5	14,0 (10-23)	0,001
Cinsiyet	K	29 (%47,5)		30 (%46,2)		33 (%60,7)		
	E	32 (%52,5)		35 (%53,8)		51 (%39,3)		

Ss:Standart sapma, Min: Minimum Maks:maksimum

OHH'li hastalardan (n:61) 27 birey yılda 1-5 atak (%44,2), 33 birey (%54,0) yılda 5-10 atak, 1 bireyde (%1,8) hiç atak geçirmemiştir.

OHH grubunda 56 hasta (%91,8) en az bir yıldır hidroksiüre tedavisi almakta, 5 hasta (%8,2) hidroksiüre tedavisini en az 1 yıldır hidroksiüre tedavisi almamaktaydı. 12 hastada (%19,6) kronik transfüzyon öyküsü mevcuttu.

Son bir yıl içinde 1 (%1,8) hasta DTK geçirmezken, 1-5 arası DTK geçiren 27 (%44,2) hasta, 5 ve üzeri DTK geçiren hasta sayısı ise 33 (%54,0)

dü. Hastaların 18'sinde (%29,5) AGS, 4'ünde (%6,0) splenik sekestrasyon krizi, 5'inde (%8,1) inme geçirme mevcuttu. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: OHH'lı bireylerin demografik ve klinik özellikleri

Hasta Sayısı (n=61)	
Yaş Ortalaması	15,5 ± 3,7 (yaş aralığı:10-24 yıl)
Cinsiyet	
Erkek	32 (%47,5)
Kız	29 (%52,5)
Son bir yıldaki DTK Sıklığı	
0	1(%1,8)
1-5	27(%44,2)
>5	33(%54,0)
Hidroksiüre Kullanımı Öyküsü	
var	56 (%91,8)
yok	5 (%8,2)
Kronik Transfüzyon	
Var	12(%19,6)
Yok	49(%80,4)
Akut Göğüs Sendromu	
Geçiren	18(%29,5)
Geçirmeyen	43(%70,5)
Splenik Sekestrasyon Krizi	
Geçiren	4(%6,0)
Geçirmeyen	57(%94,0)
İnme	
Geçiren	5(%8,1)
Geçirmeyen	56(91,8)
Hematüri	
Var	7(%11,4)
Yok	54(%88,6)

Dansite medyan değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahiptir ($p < 0,05$). Buna göre, Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 ün dansite medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

($p<0,005$), ancak Grup 2 ile Grup 3 ün dansite medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

İdrar pH değerleri her üç grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Grupların idrar dansite ve pH istatistiklerinin karşılaştırılması

	Dansite		pH	
	Ortalama±Ss	Mean (min-maks)	Ortalama±Ss	Mean (min-maks)
Grup 1	1010±6,1	1010 (1003-1027)	6,8±1,2	6,5 (5,5-7,5)
Grup 2	1017±7,7	1016 (1005-1031)	6,5±0,9	6,4 (5-8)
Grup 3	1019±10,9	1017 (1004-1031)	6,5±1,4	6,7 (5,5-7,5)
P	P<0,01		P=0,09	

Ss:Standart sapma, Min: Minimum, Maks:maksimum

Hgb medyan değerleri OHH ile OHAT ($p<0,0001$) ve OHH ile kontrol grubu ($p<0,0001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahiptir, OHH’lı hastalarda Hgb değeri diğer gruplardan daha düşük bulunmuştur.

Lökosit sayısı medyan değerleri OHH ile OHAT ($p=0,002$) ve OHH ile kontrol grubu ($p=0,0001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahiptir.

Serum NGAL medyan değerleri OHH ile OHAT ($p<0,0001$) ve OHH ile kontrol grubu ($p<0,0001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahiptir. Serum NGAL değeri OHH’lı hastalarda daha yüksek bulundu.

Sistatin C medyan değerleri OHH ile OHAT ($p<0,0001$) ve OHH ile kontrol grubu ($p<0,0001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahiptir. Sistatin C OHH'lılarda daha yüksek saptandı.

GFH_{sisC} medyan değerleri OHH ile OHAT ($p<0,0001$) ve OHH ile kontrol grubu ($p<0,0001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahiptir. OHH'lı hasta gruplarında daha dūşüktür.

Anlık idrarda β_2 M/kreatinin medyan değerleri OHH ile OHAT ($p=0,0001$) ve OHH ile kontrol grubu ($p<0,0001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahiptir.

Anlık idrarda NGAL/kreatinin medyan değerleri OHH ile OHAT ($p<0,0001$) ve OHH ile Kontrol grubu ($p<0,0001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahiptir.

Hastaların ve kontrol grubunun hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırmaları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Hasta gruplarına göre hematolojik ve biyokimyasal parametre karşılaştırmaları

	Grup 1 (n=61)		Grup 2 (n=65)		Grup 3 (n=84)		P
	Ort ± SS	Medyan (Min-Maks)	Ort ± SS	Medyan (Min-Maks)	Ort ± SS	Medyan (Min-Maks)	
Hemoglobin (mg/dL)	9,2±1,2	9,2 (6,7-12,7)	13,2±1,6	13,2 (8,2-17,6)	14,9±1,3	13,2 (9,2-16,9)	<0,0001
Lökosit/mm³	10321±4848	10100 (7800 - 24890)	7627± 2683	7340 (4750 – 16390)	7674 ± 2848	7330 (5990-16380)	<0,0001
NGAL (serum) ng/ml	155,2±53,3	154,9 (33,5-291,3)	98,8±110	72,0 (22,4-89,8)	78,1±50,1	65,5 (12,3-275)	<0,0001
NGAL/kreatinin (idrar) ng/ml	1391±205,4	729,5 (3,8-11277)	484,1±73,8	182,8 (0,9-3958)	1165,9±584	164,8 (1,1-5322)	<0,0001
Sistatin C mg/L	1,50 ± 2,80	0,89 (0,38 - 20,62)	0,67 ± 0,19	0,68 (0,13 - 1,20)	0,68 ± 0,20	0,68 (0,11 - 1,28)	<0,0001
GFH_{SisC} mg/ml	34,6 ± 8,9	36,6 (3,4 - 48,8)	41,3 ± 4,7	40,8 (31,8 -58,3)	41,3 ± 5,2	40,8 (30,7 - 59,2)	<0,0001
β₂M/kreatinin ng/ml	153,5 ± 5,4	124,9 (22,2 - 54,2)	102,9±26,7	76,5 (10,3 -98,1)	108,4±100,4	76,8 (4,4 - 122,0)	<0,0001
Anlık idrarda protein/kreatinin mg/dl	0,16 ± 0,15	0,13 (0,07 - 1,1)	0,13±0,10	0,12 (0,05 - 0,87)	0,14 ± 0,19	0,10 (0,03 - 1,6)	<0,0001

Ss:Standart sapma, Min: Minimum Maks:maksimum, NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, β₂M: Beta-2 mikroglobulin, GFH_{SisC}=Sistatin C ile Glomerül Filtrasyon Hızı

Orak hücre hastalarında cinsiyete göre karşılaştırmada serumda NGAL, anlık idrarda NGAL/kreatinin ve anlık idrarda β_2 M/kreatinin medyanları OHH'li erkek ve kız gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Tablo 11'de gösterildi.

Bunlar dışında kalan kan ve idrar ölçümlerine ait medyanlar OHH erkek ve kız gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 11: OHH serumda NGAL, idrarda β_2 M/kreatinin, idrarda NGAL/kreatinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Cinsiyet	Ortalama \pm Ss	Medyan (Min-Maks)	p
NGAL (serum) ng/ml	Erkek N=32	142,1 \pm 45,2	148,4 (33,5-228,9)	0,034
	Kız N=29	169,7 \pm 58,5	165,8 (33,9-291,3)	
Anlık İdrarda β_2 M/kreatinin ng/ml	Erkek	204,1 \pm 28,6	162 (71-391)	0,050
	Kız	108,7 \pm 24	111 (21-682)	
Anlık İdrarda NGAL/kreatinin ng/ml	Erkek	1936 \pm 261	1077 (3,80-11277)	0,010
	Kız	791 \pm 862	551 (106-4221)	

Ss:Standart sapma, Min: Minimum, Maks:maksimum, NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, β_2 M: Beta-2 mikroglobulin,

Orak hücre hastalarında yaş gruplarına göre serum kreatinin, anlık idrarda NGAL değerleri medyanları arasındaki fark OHH'li 10-15 yaş ve OHH'li 16-24 yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p\leq 0,05$). Bunlar dışında kalan kan ve idrar ölçümlerine ait medyanlar OHH'li 10-15 yaş ve OHH'li 16-24 yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 12) .

Tablo 12: OHH'lılarda kanda kreatinin, anlık idrarda NGAL/kreatinin medyanları arasındaki fark

	Yaş kategorisi	Ortalama \pm Ss	Medyan (Min-Maks)	P
Kreatinin mg/dl	10-15 yaş	0,44 \pm ,13	0,42 (0,21-,77)	0,001
	16-24 yaş	0,64 \pm ,35	0,60 (0,33-2,27)	
NGAL (idrar) ng/ml	10-15 yaş	5,0 \pm 3,4	4,0 (0,95-15,30)	0,009
	16-24 yaş	11,09 \pm 8,96	10,43 (0,07-36,20)	

Ss:Standart sapma, Min: Minimum, Maks:maksimum, NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin

OHH hemogram ölçümlerine ait medyan değerleri atak sıklığı gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir($p>0,05$)(Tablo 13).

Tablo 13: OHH'larında atak sıklığına göre hemogram parametreleri

	Kriz Sayısı/yıl	Ortalama \pm ss	Medyan (Min-Maks)	p
Hemoglobün g/dl	1-5 kez N=27	9,0 \pm 1,1	9,1 (6,7-10,9)	0,319
	5-10 kez N=33	9,4 \pm 1,3	9,5 (6,8-12,7)	
Lökosit/mm ³	1-5 kez	10153 \pm 5171	8480 (1004-24890)	0,476
	5-10 kez	10511 \pm 4711	10700 (780-20210)	
Trombosit/mm ³	1-5 kez	418962 \pm 1,9	349000 (190000-1023000)	0,976
	5-10 kez	413636 \pm 2,1	360000 (46000-1062000)	

Ss:Standart sapma, Min: Minimum Maks:maksimum

Orak hücre hastalarında kan ve idrar biyokimya ölçümlerine ait medyan değerleri atak sıklığı gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p>0,05$) göstermemiştir (Tablo 14).

Tablo 14: OHH'larında atak sıklığına göre anlık idrar ve kan parametreleri

	Kriz sıklığı (Yıllık sayı)	Ortalama \pm Ss	Medyan (Min-Maks)	p
Kreatinin mg/dl	1-5 kez	0,48 \pm 0,15	0,45 (0,27-0,80)	0,319
	5-10 kez	0,58 \pm ,36	0,51 (0,21-2,27)	
NGAL (serum) ng/ml	1-5 kez	142 \pm 59	147 (33-291)	0,147
	5-10 kez	161 \pm 41	156 (61-239)	
Sistatin C mg/L	1-5 kez	1,6 \pm 1,8	0,84 (0,43-20,6)	0,528
	5-10 kez	1,3 \pm 1,7	0,9 (0,38-10,5)	
NGAL (idrar) ng/ml	1-5 kez	8,3 \pm 8,2	5,3 (0,9-36,2)	0,953
	5-10 kez	8,0 \pm 6,8	5,3 (0,7-25,2)	
β_2M (idrar) ng/ml	1-5 kez	137 \pm 85	123 (32-317)	0,223
	5-10 kez	168 \pm 103	129 (22-354)	
Protein/ kreatinin mg/dl	1-5 kez	0,14 \pm 0,04	0,14 (0,07-0,29)	0,359
	5-10 kez	0,18 \pm 0,20	0,12 (0,07-1,12)	
İdrarda β_2M /kreatinin ng/ml	1-5 kez	302,3 \pm 30,2	188,6 (21,0-1191,3)	0,323
	5-10 kez	228,1 \pm 24,1	144,4 (24,4-1068,8)	
İdrarda NGAL/kre ng/ml	1-5 kez	1570 \pm 2071	1133 (161-10393)	0,139
	5-10 kez	1273 \pm 2087	726 (3,8-11277)	
GFH_{SisC} mg/ml	1-5 kez	35 \pm 9	37 (3,4-47,2)	0,528
	5-10 kez	34 \pm 8	35 (6,4-48,8)	

Ss:Standart sapma, Min: Minimum Maks:maksimum, NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, β_2 M: Beta-2 mikroglobulin, GFH_{SisC}: Sistatin C ile Glomerül Filtrasyon Hızı

5. TARTIŞMA

Orak hücreli hastalarda oraklaşma ve damar tıkaçıcı krizler sonucunda birçok organda hasar ve buna bağlı yan etkiler gelişmektedir. OHH'larında en sık hasar gören organlardan biri de böbreklerdir. Böbreklerde oraklaşma ve damar tıkaçıcı krizler sonucunda hematüri, renal papiller nekroz, idrar konsantrasyon defekti gibi yapısal ve işlevsel bozukluklar gelişmektedir. Ayrıca, hastalardaki klinik bulgular tubüler konsantrasyon defektinden, son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyen geniş bir yelpazede görülebilir.⁵² Böbrek fonksiyon testi bozukluğu sadece viskozite artışı ve vazookluziv krize bağlı değildir, hemoliz-endotel fonksiyon bozukluğuyla ortaya çıkan vaskülopati de görev alır.¹⁴⁶

OHH, ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur ve özellikle bölgemizde sıklığı oldukça yüksektir. Bu nedenle çalışmamızda OHH ve OHAT'lı hastalarımızda görülen böbrek yan etkilerini belirlemek, sıklığını tespit etmek, böbrek tutulumu ile hastalarda görülen diğer klinik bulgular arasındaki ilişkiyi incelemek ve olası böbrek tutulumu bulgularını erken dönemlerde tespit edebilmek için NGAL, β_2 M ve Sistatin C düzeyleri çalışılarak farklı tanı yöntemleri geliştirilmesi ve girişimsel olmayan bir belirleyici olan idrar NGAL'in kullanılabilirliği amaçlandı.

Orak hücre nefropatisi, OHH'larının en sık görülen kronik komplikasyonlarından ve ölüm nedenlerinden biridir. Orak hücre hastalarında böbrek tutulumu glomerüler ve tubüler kompartmanlarda bozukluk olarak kendini gösterir. Bunlar proteinüri, hematüri, tubüler disfonksiyon, kronik böbrek hastalıkları ve SDBY olarak görülür.¹⁴⁷ Glomerüler tutulum olarak proteinüri, nefrotik sendrom ve ileri dönemde KBY karşımıza çıkar.⁵ Albuminüri, glomerüler hasarın ilk ve en sık görülen belirtisidir. Erişkinlerde prevalansı %26-68 arasındadır. Orak hücre hastalığında albüminüri patofizyolojisi multifaktöriyeldir.

Bunlar hiperfiltrasyon, glomerüler hipertansiyon, iskemi-reperfüzyon hasarı, oksidatif stres, azalmış nitrik oksit biyoyararlanımı ve endotel disfonksiyonudur.¹⁴⁸ Proteinüri, hematüriden farklı olarak homozigot OHH'lı hastalarda diğer hemoglobinopatilere göre daha sık görülür.⁷⁵ Yapılan çalışmalarda proteinüri sıklığının %20-25 oranında olduğu ve yaş ile bu oranın arttığı bildirilmiştir.^{149,150} Albuminüriden önce idrarda mikroalbuminürinin saptanması OHH nefropatisi açısından ilk bulgulardandır.^{142,147,148} İdrarda 30-300 mg albümin atılımı mikroalbuminüri olarak adlandırılır. Standart idrar test çubukları albümin için hassastır, fakat mikroalbuminüriyi göstermez. Altın standart 24 saatlik idrarda albümin atılımının kantitatif değerlendirilmesidir. Sabah ilk idrardan bakılan protein/kreatinin (albümin/kreatinin) OHH hastalarda proteinüri değerlendirilmesi için kullanılır. Albuminüri OHH hastalarında yaşa göre değişiklik gösterir, 21 yaşına kadar albuminüri %4,5-26 görülürken, daha yaşlı hastalarda %26-68 saptanır.^{148,151,152} Prospektif 25 yıllık vaka kontrol çalışmasında nefrotik sendrom gelişen HbSS hastalarının 21'inin 9'unda kronik böbrek yetmezliği gelişmiştir.^{148,149}

Biz de çalışmamızda glomerüler hasarı değerlendirmek için anlık idrarda protein atılımını değerlendirdik. İdrarda ortalama protein atılımı OHH'de (0,16±0,15 mg/dl), OHAT'da (0,13±0,10 mg/dl), kontrol grubunda (0,14±0,19 mg/dl) bulundu. Orak hücre hasta grubunda protein atılımı istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (p <0,001). Bulgularımız literatürle uyumluydu.^{147,148}

Ağrısız hematüri OHH'lı hastalarda sık görülen klinik tablolardan biridir. Yapılan çalışmalarda tam bir sıklık bildirilmemekle birlikte, 10 yaşından sonra görülme oranının arttığı belirtilmektedir.⁵² Çalışmamızda 61 OHH hastanın 7'sinde (%11,4) mikroskobik hematüri vardı. Kontrol grubunda 3 bireyde (%3,5), OHAT grubunda 2 bireyde (%3) hematüri saptandı. OHH'lerde hematüri yüksek bulundu.

Hematürinin nadir görülen sebeplerinden birisi de renal medüller karsinomdur. Yapılan bir çalışmada renal medüller karsinomlu 44 hastanın hepsinde HbS saptanmış olup (20 hastada Hb AS, 1 hastada HbSC, 23 hastada oraklaşma pozitifliği), homozigot OHH'sinin renal karsinom sıklığını

arttırdığı ve bu nedenle de renal medüller karsinomu olan hastaların OHH yönünden araştırılması gerektiği bildirilmiştir.¹⁵³ Renal medüller karsinom genellikle erişkin yaşta görülmekle birlikte, erişkin hastaların da incelendiği hasta gruplarımızın hiçbirinde bu duruma rastlamadık.

Orak hücre hastalığında tubüler tutulum olarak idrar konsantrasyon, asidifikasyon, reabsorbsiyon ve sekresyon defektlerini içerir. Tubuler tutulum açısından ilk bulgu hipostenüri ve idrar dilüsyon kaybıdır.¹⁵⁴ Klinikte noktüri ve enürezisle hastalar karşımıza gelir. İdrar dansite düşüklüğü saptanır. Hastalarımızda idrar dansitesi ortalama OHH'de $1010 \pm 6,1$, OHAT $1017 \pm 7,7$ ve kontrol grubunda $1019 \pm 10,9$ bulundu. Bizim çalışmamızda da OHH'lar da idrar dansite düşüklüğü literatürle uyumluydu ve istatistiksel olarak da anlamlıydı. Dansite düşüklüğü hipostenüri ve dilüsyon kaybını göstermektedir. OHH'larında beklentimizin aksine, yaş grupları arasında bu bulgular yönünden fark saptayamadık. Yine benzer olarak kriz sıklığı ile idrar konsantrasyon bozukluğu arasında da ilişki tespit edemedik. Kontrol grubunda ve OHAT'lar da idrar dansite değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta saptayamadık. Orak hücre hastalarında idrar asidifikasyonunun azalmasını bekleriz, fakat bizim çalışmamızda her üç grup arasında idrar pH'sında farklılık saptanmadı.

Girişimsel olmayan tanı yöntemlerinin geliştirilmesi OHH'larında böbrek hasarının erken teşhisi giderek daha zorunlu hale gelmektedir. Böbrek hasarının yüksek tanısal doğruluğu, birden fazla biyobelirteç birleştirilerek elde edilebileceğine dair çalışmalar vardır.^{142,143} Çalışmalar OHH'larında böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede KIM-1, L-FABP, NAG, NGAL, TGF- β_1 'in kullanışlı olduğunu göstermektedir^{141,142}. Sundaram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 116 OHH nefropati açısından değerlendirilmiştir, klasik böbrek belirteçleri ile (idrar albümini ve osmalaritesi, serum kreatinin ve sistatin C tahmini GFH) yeni belirteçler olan KIM-1, L-FABP, NAG, NGAL ve Transforming Growth Faktör β_1 (TGF- β) rutin klinik vizitlerde değerlendirilmiştir. KIM-1 ve NAG'ın albuminüri ile kuvvetli birlikteliği saptanmıştır. Diğer akut ve kronik böbrek hastalıklarının aksine NGAL, L-FABP, TGF- β seviyeleri orak hücreli anemi hastalarında albuminüri ile ilişki göstermemiştir.¹⁴²

Orak hücre hastası ve beta talasemilerden oluşan toplam 87 hastada renal patolojilerin erken teşhisi için yapılan bir çalışmada Sistatin C, NAG ve β_2 M bakılmış. Hastaların Sistatin C, NAG, β_2 M düzeyleri kontrol grubuna göre sırasıyla %32,1, %74,7 ve % 70,1 iken sadece % 6,8 kreatinin yüksek bulunmuştur.¹⁵⁵ Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak OHH grubunda sistatin C ($1,5\pm 2,8$ mg/L), kontrol ($0,68\pm 0,2$ mg/L) ve OHAT ($0,67\pm 0,19$ mg/L) grubuna göre yüksek saptandı. Yine her üç grup arasında kan kreatinin değerlerinde anlamlı farklılık olmamasıda literatürle uyumlu bulundu.

Proksimal tübüler fonksiyon bozukluğunun göstergelerinden biri idrar β_2 M düzeyidir.¹²⁶ OHH'larında renal medüller fonksiyonlarda ciddi defektlerle karakterizedir ve proksimal tubuler sekresyonda ve geri emilimde artış görülür.¹⁵⁶ Ünal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, OHH'larında idrar β_2 M/kreatinin düzeyinin 160 μ g/mg kreatinin üzerinde olması proksimal tübüler hasar ile ilişkili bulunmuştur.¹²⁷ Badr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada idrarda retinol bağlayıcı protein (RBP) ve β_2 M düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Orak hücre hastalarında bakılan β_2 M'nin serum ve idrardaki düzeyinde, serum düzeyinin arttığı, idrar atılımı ise normal bulunmuş.¹⁵⁶ Çalışmamızda β_2 M/kreatinin değerleri OHH grubunda ($153,5\pm 5,4$ ng/ml) OHAT ($10,29\pm 26,7$ ng/ml) ve kontrol grubuna ($108,4\pm 100,4$ ng/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekliğe sahiptir ($p<0,001$). OHH yaş grupları arasında β_2 M/kreatinin düzeyleri erkeklerde ($204,1\pm 28,6$ ng/ml) kızlara ($108,7\pm 24$ ng/ml) göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Yapılan çalışmalarda, OHH'lı hastalarda kreatinin tübüler sekresyonunun arttığı, bu nedenle hastalarda serum kreatin seviyesinin genellikle düşük olduğu ve sonuç olarak da OHH'lı hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek için GFH'nın iyi bir parametre olmadığı bildirilmiştir. Ancak, serum kreatin seviyesinin ölçülmesi ve KrKl hesaplanması kolay ve ucuz bir yöntem olması nedeni ile OHH'lı hastalarda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için hala en sık kullanılan yöntemdir.⁵⁵ Sklar ve arkadaşlarının 116 OHH'lı hastada yaptıkları bir çalışmada hastalar dört yıl süre ile izlenmiş ve sonuçta hastaların ancak %10'unda serum kreatin düzeyinde artış

saptanmıştır.⁷¹ Hasta gruplarımızın tamamında serum kreatinin düzeyleri normal sınırlardaydı. Kreatinin ortalama değerleri OHH (0,54±0,28 mg/dl) ile OHAT (0,58±0,12 mg/dl) ve OHH ile Kontrol grubu (0,58±0,13 mg/dl) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,07).

Serum kreatin düzeyi böbrek işlevlerini değerlendirmede standart ölçüm olmasına rağmen, 1980'li yılların ortalarından itibaren serum sistatin C düzeyi de böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılmaya başlanmıştır.^{157,158} Stickle ve arkadaşlarının farklı böbrek sorunları olan (obstrüktif nefropati, IgA nefropatisi, renal displazi, diyabet, kronik renal yetmezlik, hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığı, Alport sendromu ve böbrek nakli) çocuklarda yaptığı çalışmada serum sistatin C düzeyinin, serum kreatinin düzeyi ile güçlü ilişki gösterdiği rapor edilmiştir.^{159,127} Çalışmamızda OHH'lı hastalarda (1,5±2,8 mg/L) serum sistatin C düzeyleri OHAT (0,67±1,9 mg/L) ve kontrol grubuna (0,68±2,0 mg/L) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek; sistatin C ile hesaplanan GFH düzeyi OHH'lı hastalarda (34,6±8,9 mg/ml) OHAT (141,3±4,7 mg/ml) ve kontrol grubuna (41,3±5,2 mg/ml) göre düşük tespit edildi (p<0,0001).

Alvarez O. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, OHH'lı çocukların GFH değerleri sistatin C düzeyi kullanılarak değerlendirilmiş ve bu yöntemle hesaplanan GFH'nın, kreatin düzeyi ile hesaplanan GFH'na göre böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede daha hassas bir yöntem olduğu vurgulanmıştır.¹⁶⁰ Bu bulgu ile birlikte literatürle uyumlu olarak sistatin C düzeyi kullanılarak hesaplanan GFH'nın, OHH'lı hastalarda böbrek işlevlerini değerlendirmek için daha duyarlı olabileceğini ve GFH'deki düşüşü daha erken dönemlerde saptayabileceğini düşünmekteyiz.

Nötrofil ve monosit makrofajlardan salınan jelatinaza kovalent bağlarla bağlanan ve demir taşınmasında görev alan lipokalin 2 (NGAL) molekülü normalde böbrek, akciğer, mide ve kolon gibi organlardan düşük seviyede salgılanır.¹⁶¹ NGAL geçici olarak gelişmekte olan nefronlardan salınır ve mezenkimal epitelin glomerül ve proksimal tübüllerde metanefrik dokuya dönüşmesini indükler. Böbrekte hasar sonrası iyileşme döneminde proksimal tübüler epitelden NGAL salınımı uyarılır. Bu durum da NGAL'in böbrek

disfonksiyonlarında duyarlı bir belirteç olduğunu göstermektedir.¹²⁸ Zaten NGAL böbrek hasar ve izleminde en çok anlamlı olarak yükselen belirteçlerden biridir ve özellikle NGAL akut ve kronik böbrek hasarında yüksek öngörü değerine sahip bir belirteçtir.¹³¹ NGAL'in böbrek tübüler hücrelerden geçici olarak salınmasına benzeyen bir mekanizmayla muhtemelen böbrek hasarı sonrası doku yenilenmesi NGAL sentezini uyarmaktadır. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının ölçümünde veya böbrek hasarını belirlemede NGAL gibi tek molekül değil de birçok belirtecin rol aldığı hipotezi öne çıkmaktadır.^{128,132} Hem idrar hem de serum NGAL akut böbrek hasarının güçlü ve bağımsız belirteçleridir.¹³⁵ İdrar NGAL ölçümünün serumdakine göre akut böbrek hasarı tanısında daha üstün olduğu ileri sürülmüştür.¹⁶² Sundaram ve arkadaşlarının 116 OHH'sında yapmış olduğu idrar NGAL düzeylerinin albüminüri düzeyinden bağımsız arttığını gösterdi.¹⁴² 25 OHH'sında yapılan normal zamanda ve ağırlı kriz zamanında bakılan idrar NGAL düzeyinin arttığı saptanmış.¹⁴⁵

Mohtat ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 2-21 yaş arasında 51 OHH'sında ve 21 sağlıklı birey arasında fibrozis belirteci olarak TGF- β 1 ve akut/kronik böbrek hasarı belirteci olarak idrarda NGAL çalışılmıştır. Glomerüler fonksiyonu tahmin etmede albuminüri ile TGF- β 1 arasında korelasyon bulunmamıştır. Orak hücre hastaları ve kontrol grubu arasında idrar NGAL farkı bulunamadı.¹⁴⁴

Audard ve arkadaşları 25 vazo-okluziv krizle başvuran erişkin OHH'lı hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubunda idrar NGAL ve albümin atılımını değerlendirmişler sonuçta vazo-okluziv kriz sırasında lökosit sayısı, C-reaktif protein yüksek saptanmış, idrar NGAL seviyesi vazookluziv grupta kontrol grubuna göre belirgin artış göstermiş, albümin atılımında değişiklik bulunmamıştır. Yüksek idrar NGAL konsantrasyonu akut böbrek hasarını takip eden 24-48 saat içinde görülmemiştir. Bu sonuçlarla subklinik istemik-reperfüzyon tübuler hasar vazookluziv kriz sırasında yaygındır ve sıvı elektrolit monitorizasyonu vazookluziv kriz sırasında önemli olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁵

Bizim çalışmamızda serum NGAL ve idrar NGAL değerleri OHH ile OHAT ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$). OHH'lerinde serum NGAL düzeyi ($155,2\pm 53,3$ ng/ml) OHAT ($98,8\pm 110$ ng/ml) ve kontrol grubuna ($78,1\pm 50,1$ ng/ml) göre daha yüksek saptanmıştır. OHH'lerinde idrar NGAL/kreatinin düzeyi ($1391\pm 205,4$ ng/ml) OHAT ($484,1\pm 73,8$ ng/ml) ve kontrol grubuna (1165 ± 584 ng/ml) göre daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamız NGAL değerlerinin OHH'lerinde gelişen nefropatinin erken tanısında olumlu sonuçlar verebileceğini desteklemiştir.

Orak hücreli hastalarda görülen bir diğer böbrek yan etkisi ABY ve KBY'dir. Hastanede izlenen OHH'li hastaların yaklaşık %10'unda ABY geliştiği bildirilmiştir.⁷¹ Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların %1'inden azını OHH'nin oluşturduğu tespit edilmiştir.¹⁶³ Yine yapılan bir çalışmada, 725 OHH'si olan hasta 25 yıl süre ile izlenmiş ve hastaların 54'ünde ortalama 23 yaşında böbrek yetmezliği geliştiği saptanmıştır.¹⁴⁹ Literatürün aksine çalışmaya aldığımız hastaların tamamında böbrek fonksiyon testleri normaldi ve hiçbirinde akut ya da kronik böbrek yetmezliği tablosu yoktu. Bu bulgu, hem erişkin hasta sayısının az ve ortalama yaşının düşük olması hem de hasta gruplarımızın oldukça iyi takipli hastalardan oluşması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, OHH'da böbrekler sıklıkla etkilenmiş olup, bu hastalar daha ileri dönemde gelişebilecek böbrek yan etkileri açısından ciddi morbidite ve mortalite riski taşırlar. OHAT'larda elde edilen veriler kontrol grubu ile benzer saptanmıştır. Hastaların böbrek fonksiyonlarının henüz normal değerlerde olduğu erken dönemde, tübüler ve glomerüler fonksiyonları değerlendirmek için günümüzde kullanılan rutin testler yetersiz kalabilmektedir. OHH'li hastalarda böbrek yan etkilerini erken dönemlerde saptamak için serum NGAL düzeyi, idrar NGAL düzeyi, anlık idrar NGAL/kreatinin oranı, serum sistatin C belirteci kullanılarak hesaplanan GFH'nın ve anlık idrar β_2 M/kreatinin oranının glomerüler ve tübüler hasarı erken dönemde saptayabildiği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya 1 Temmuz 2017 - 1 Aralık 2017 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda takipli OHH 10-24 yaş aralığında 61 hasta, OHAT olan 10-24 yaş aralığında 65 hasta dahil edildi. Demografik özellikleri benzer 84 birey ile kontrol grubunu oluşturdu. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar verileri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi ve şu sonuçlar elde edildi.

- 1) Çalışmaya dahil edilen Grup 1 32 erkek, 29 kız toplam 61 hasta, Grup 2 35 erkek, 30 kız toplam 65 hasta, Grup 3 51 erkek, 33 kız toplam 84 birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunda cinsiyet açısından fark saptanmadı.
- 2) Çalışmaya dahil edilen Grup 1 yaş ortalaması $15,56 \pm 3,713$ (yaş aralığı:10-24 yıl), Grup 2 yaş ortalaması $13,88 \pm 3,049$ (yaş aralığı:10-24 yıl), Grup 3 yaş ortalaması ise $13,75 \pm 2,56$ (yaş aralığı:10-24 yıl) idi. Yaş medyanları arasındaki farklar en az bir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sebep olmuştur ($p \leq 0,05$), buna göre yaş medyanları arasındaki farklar OHH ile OHAT grubu ve OHH ile kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir ($p \leq 0,05$).
- 3) Grup 1 de 56 (%91,8) hidroksiüre tedavisi en az 1 yıl almaktaydı, 5 hasta (%8,2) hidroksiüre tedavisi almamaktaydı.
- 4) Son bir yıl içinde 1 (%1,8) hasta hiç ağrılı kriz geçirmezken, 1-5 arası kriz geçiren 27 (%44,2) hasta, 5 ve üzeri ağrılı kriz geçiren hasta sayısı ise 33(%54,0)' dü.
- 5) 12 hastada (%19,6) kronik transfüzyon öyküsü mevcuttu.
- 6) Hastaların 12'sinde (%19,6) AGS, 4'sında (%6,0) splenik sekestrasyon krizi, 5'inde (%8,1) inme geçirme öyküsü mevcuttu.

- 7) İdrar dansiteleri karşılaştırıldığında Grup 1'in ($1010 \pm 6,1$) dansitesi Grup 2 ($1017 \pm 7,7$) ve Grup 3'e göre ($1019 \pm 10,9$) daha düşük saptandı ($p < 0,0001$).
- 8) İdrar pH'ları Grup 1 ($6,8 \pm 1,2$), Grup 2 ($6,5 \pm 0,9$) ve Grup 3 ($6,5 \pm 1,4$) arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
- 9) Grup 1'deki hastaların 7'sinde (%11,4), Grup 2'deki hastaların 2'sinde (%3,0) Grup 3'de ise 3 (%3,5) hastada hematüri bulundu.
- 10) Grup 1'deki hastaların ortalama Hgb değeri $9,2$ gr/dL ($6,7-12,7$ gr/dL), Grup 2'deki hastaların $13,2$ gr/dL ($8,2-17,6$ gr/dL) Grup 3'de ise $14,9$ gr/dL ($9,2-16,9$ gr/dL) bulundu. Her üç grup ortalama HGB değeri yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($p = 0,002$). Grup 1 de daha düşük saptandı.
- 11) Grup 1'deki hastaların ortalama BK değeri $10,321$ μ /dL ($7,8-12,7$ μ /dL), Grup 2'deki hastaların $7,627$ μ /dL ($4,75-16,39$ μ /dL) Grup 3'de ise $7,674$ μ /dL ($5,99-16,380$ μ /dL) bulundu. Her üç grup ortalama BK değeri yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($p = 0,002$). Grup 1 de daha yüksek saptandı.
- 12) Serum NGAL değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında Grup 1' de ($155,2 \pm 53,3$ ng/ml) Grup 2 ($98,8 \pm 110$ ng/ml) ve Grup 3'e ($78,1 \pm 50,1$ ng/ml) göre daha yüksek saptanmıştır.
- 13) Sistatin C değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında Grup 1'de ($1,5 \pm 2,8$ mg/L) Grup 2 ($0,67 \pm 0,19$ mg/L) ve Grup 3'e ($0,68 \pm 0,2$ mg/L) göre daha yüksek saptanmıştır.
- 14) GFH_{sisC} değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında Grup 1' de ($34,6 \pm 8,9$ mg/ml) Grup 2 ($41,3 \pm 4,7$ mg/ml) ve Grup 3'e ($41,3 \pm 5,2$ mg/ml) göre daha düşük saptanmıştır.
- 15) Anlık idrarda NGAL/Kreatinin değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında Grup 1' de ($81391 \pm 205,4$ ng/ml) Grup 2 ($484,1 \pm 73,8$ ng/ml) ve Grup 3'e (1165 ± 584 ng/ml) göre daha yüksek saptanmıştır.

- 16) Anlık idrarda β_2 M/kreatinin değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında Grup 1' de (153,5 \pm 5,4 ng/ml) Grup 2 (102,9 \pm 26,7 ng/ml) ve Grup 3'e (108,4 \pm 10,4 ng/ml) göre daha yüksek saptanmıştır.
- 17) Anlık idrarda protein/kreatinin değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında Grup 1' de (0,16 \pm 0,15 mg/dl) Grup 2 (0,13 \pm 0,10 mg/dl) ve Grup 3'e (0,12 \pm 0,14 mg/dl) göre daha yüksek saptanmıştır.
- 18) OHH'larında cinsiyete göre karşılaştırmada kızlarda NGAL (169,7 \pm 58,5 ng/ml) erkeklere göre (142,1 \pm 45,2 ng/ml) daha yüksek bulunmuştur.
- 19) OHH'larında cinsiyete göre karşılaştırmada erkeklerde anlık idrarda β_2 M/kreatinin (204,1 \pm 28,6 ng/ml) kızlara göre (108,7 \pm 24 ng/ml) daha yüksek bulunmuştur.
- 20) OHH'larında cinsiyete göre karşılaştırmada erkeklerde anlık idrarda NGAL/kreatinin (1936 \pm 261 ng/ml) kızlara göre (791 \pm 862 ng/ml) daha yüksek bulunmuştur.
- 21) OHAT'larında cinsiyete göre karşılaştırmada erkeklerde Hgb (13,9 \pm 1,6 g/dl) kızlara göre (12,5 \pm 1,3 g/dl) daha yüksek bulunmuştur.
- 22) OHAT'larında cinsiyete göre karşılaştırmada erkeklerde sistatin C (0,74 \pm 10,18 mg/L) kızlara göre (0,59 \pm 0,18 mg/L) daha yüksek bulunmuştur.
- 23) OHAT'larında cinsiyete göre karşılaştırmada erkeklerde GFH_{sisC} (39,7 \pm 3,8 mg/ml) kızlara göre (43,2 \pm 4,9 mg/ml) daha düşük bulunmuştur.
- 24) OHH'larında yaş gruplarına göre karşılaştırmada serumda kreatinin 10-15 yaş grubunda (0,44 \pm 0,13 mg/dl) 16-24 yaş grubuna göre (0,64 \pm 0,35mg/dl) daha düşük bulunmuştur.
- 25) OHH'larında yaş gruplarına göre karşılaştırmada anlık idrarda NGAL/kreatinin 10-15 yaş grubunda (5,0 \pm 3,4 mg/dl) 16-24 yaş grubuna göre (11,0 \pm 8,9 mg/dl) daha düşük bulunmuştur.
- 26) Sonuç olarak OHH böbrek hasarının erken dönem tespit edilmesinde serumda NGAL, Sistatin C ve idrarda NGAL düzeyleri daha yüksek seviyede tespit edilmiştir. OHAT'de kontrol grubu ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Serum ve idrardaki NGAL düzeyi artışı OHH'larında böbrek hasarının erken tanı ve takibinde kullanılabilir bir belirteçtir.

7. KAYNAKLAR

1. Hoffbrand AV, Pettit JE. Essential Haematology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993;57-71.
2. Platt OS, Dover GJ. Sickle cell disease. In: Nathan DG, Oski FA Eds. Haematology of Infancy and childhood. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993: 732-787.
3. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 7. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. İstanbul-Türkiye, 2003: 93-99.
4. Mary EE. Hereditary Hemolytic Anemias. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS Eds. Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide. 5th Ed, North Carolina: McGraw Hill Companies Inc, 2000: 1382-1387.
5. Scheimman JI. Sickle cell disease and the kidney. Semin Nephrol 2003;23:66-76.
6. Jung K, Mattenheimer H, Burchard U. Reference intervals in urinary enzymes in clinical and experimental medicine, Berlin-Heidelberg; Springer, 1992: 153.
7. Embury SH., Sickle cell anemia and associate hemoglobinopathies. Cecil Textbook of Medicine. 21st Edition", Philadelphia: WB Saunders Company 2000:893-905.
8. Pearson education, Inc., publishing as Benjamin cummings 1986;33:381-400.
9. Beutler E. Disorders of Hemoglobin. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Eds.", Harrison's Principles Of Internal Medicine. 14th Ed, vol

USA:McGraw Hill Companies Inc, 1998:645-653.

10. Mary EE. Hereditary Hemolytic Anemias. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS Eds. Emergency Medicine”, A Comprehensive Study Guide. 5th Ed, North Carolina: McGraw Hill Companies Inc, 2000:1382-1387.
11. Embury SH. Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Bennett JC, Eds. Cecil Textbook of Medicine. 21st Edition”, Philadelphia WB Saunders Company, 2000:893-905.
12. Beutler E. Disorders of Hemoglobin. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Eds. Harrison’s Principles of Internal Medicine. 14th Ed, vol USA:McGraw Hill Companies Inc, 1998: 645-653.
13. Stapczynski JS, Martin GA. Hematologic Emergencies. In: Stone CK, Humphries RL Eds.”, CurrentEmergency&Treatment. 5th Ed, USA: McGraw Hill Companies Inc, 2004:788-823.
14. Konotey-Ahulu FI. The sickle cell diseases. Clinical manifestations including the “sickle crisis””, Arch Intern Med, 1974:133:611-619.
15. Savitt TL. The second reported case of sickle cell anemia. Va Med Q, 1997:124:84-92.
16. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch Intern Med 1910; 6: 517.
17. Cook JE, Meyer J. Severe anemia with remarkable elongated and sickle shaped red blood cells and chronic leg ulcers”, Arch Intern Med, 1915:16:644-651.
18. Hahn E, Gillespie E. Sickle cell anemia. Report of a case greatly improved by splenectomy. Experimental study of sickle cell formation”, ArchIntern Med, 1927:39:233-254.

19. Diggs L, Bibb J. The erythrocyte in sickle cell anemia: morphology, size, hemoglobin content, fragility and sedimentation rate, JAMA, 1939;112:695-700.
20. Sherman I. The sickling phenomenon, with special reference to the differentia of sickle cell anemia from the sickle cell trait", Bull John Hopkins Hosp, 1946;67:309-324.
21. Pauling L, Itano HA, Singer SJ. Sickle cell anemia a molecular disease. Science,1949;110:543-548.
22. Perutz MF, Mitchison JM. State of haemoglobin in sickle-cell anaemia", Nature,1950;166:677-679.
23. Ingram VM. Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin", Nature, 1957;180:326- 328.
24. Johnson FL, Look AT, Gockerman J, et al. Bone-marrow transplantation in a patient with sickle-cell anemia", N Engl J Med, 1984;311:780-783.
25. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Design of the multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea", Control Clin Trials, 1995;16:432-446.
26. Gümrük F, Altay Ç. Orak Hücre Anemisi. Katkı, 1995; 16: 327-345.
27. Bunn HF, Forget BG. Sickle Cell Disease-Clinical and epidemiological aspects and molecular basis of Sickle Cell Disease In Hemoglobin: Molecular, Genetic and Clinical Aspects. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1986; 512.
28. World Health Organisation. WHO Guidelines for control hemoglobin disorders.Control of hereditary diseases", WHO.Geneva 1996;94,1.
29. Arpacı A, Aksoy K, Dikmen N. Çukurova'da orak hücre anemisi ve talsesemi taraması", XXII. Ulusal Hematoloji Kongresi, İstanbul 115,

(1991).

30. Kılınç Y, Akmanlar N, Kümi M ve ark. The incidences of and thalasseмииs in Cord blood of newborns from Çukurova Province”, Med Bull İstanbul Medical Faculty 1992:25: 9- 14.
31. Dover G, Platt O. Sickle cell disease. Hematology of Infancy and Childhood”, Saunders Company, Philadelphia 2003:790- 841.
32. Cavalli-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A. The history and geography of human genes”, New Jersey, USA: Princeton University Pres, 1994:1088.
33. Eraslan S. Beta Talaseminin Moleküler Tanısı”, Düzen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Ankara-Türkiye, 2005:152-45.
34. Eaton WA, Hofrichter J. Sickle cell hemoglobin polymerization”, Adv Protein Chem, 1990:40:63-279.
35. Wang W, Lukens JN. Sickle cell anemia and other sickling syndromes”, Wintrobe’s Clinical Hematology. 10th Ed, Middle East Edition, Baltimore: Williams and Wilkins Company 1999:1347-1397.
36. Ballas, Lukens JN. Sickle cell anemia and other sickling syndromes”, Wintrobe’s Clinical Hematology. 10th Ed, Middle East Edition, Baltimore: Williams and Wilkins Company 1999:1347-1397.
37. Mary EE. Hereditary Hemolytic Anemias. In: Tintinalli JE, Kelen GD, StapczynskiJS Eds.” Emergency Medicine, A Comprehensive Stuy Guide 5th Ed, North Carolina: McGraw Hill Companies Inc, 2000:1382-1387.
38. Welhers DL. Sickle cell disease in childhood: Part I. Laboratory diagnosis, pathophysiology and health maintenance. Am Fam Physician 2000; 62; 1013-1027.
39. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle cell disease. Lancet.2004; 364; 1343-1360.
40. Alexander N, Higgs D, Dover G, et al. Are there clinical phenotypes of

- homozygous sickle cell disease? BJH 2004; 126:606-611.
41. Almedia A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. BJH 2005; 129:482-490.
 42. Quinn CT, Shull EP, Ahmad N, et al. Prognostic significance of early vaso-occlusive complications in children with sickle cell anemia. Blood 2007;109: 40-45.
 43. Buchanan GR, DeBaun MR, Quinn CT, Steinberg MH. Sickle cell disease. Hematology ASH Education Program Book. 2004: 35-42.
 44. Wang W, Lukens JN. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Lee RG, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, Eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th Ed, Middle East Edition, Baltimore: Williams and Wilkins Company, 1999: 134.
 45. Armstrong FD, Thompson RJ Jr., Wang W, et al. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease", Pediatrics, 1996;97:864- 870.
 46. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease", New Engl J Med, 2004;350:886-895.
 47. The Management of sickle cell disease. National Institutes of Health Publication. 4th Ed. 2002: 111-117.
 48. Cacciola F, Musso R, Giustolisi R, Cacciola E, Alessi M, Blood hypercoagulability as a risk factor for leg ulcers in sickle cell disease. Blood, 1999; 12:2467-2468.
 49. Rubin LG, Voulaes D, Carmody L. Immunization of children with sickle cell disease with Haemophilus influenzae type b polysaccharide vaccine. Pediatrics. 1989;84:509-513.
 50. Farley MM, Stephens DS, Brachmen PS, and the CDC meningitis

surveillance group, invasive Haemophilus influenzae disease in adults. *Ann.Intern.Med* 1992;116:806-812.

51. Committee on Infectious Disease. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 200.
52. Saborio P, Scheinman JI. Sickle cell nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:187.
53. Goossens JP, Stadius van Eps LW, Schouten H, et al. Incomplete renal tubular acidosis in sickle cell disease. *Clin Chim Acta* 1972;41:149.
54. De Jong PE, de Jong-van den Berg LT, Donker AJ, Stadius van EL. The role of prostaglandins and renin in sickle-cell nephropathy: A hypothesis. *Neth J Med* 1978;21:67.
55. Allon M. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1990;150:501-504.
56. Stadius van Eps LW, Schouten H, la Porte- Wijsman LW et al. The influence of red blood cell transfusions on the hyposthenuria and renal hemodynamics of sickle cell anemia. *Clin Chim Acta* 1967;17:449.
57. Allon M, Lawson L, Eckman JR, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function in sickle cell anemia. *Kidney Int* 1988;34:500.
58. De Jong PE, Stadius van Eps LW. Sickle cell nephropathy: new insights into its pathophysiology. *Kidney Int* 1985;27: 711.
59. Bayazit AK, Noyan A, Aldudak B, Ozel A, Anarat A, Kilinc Y, Sasmaz, Gali E, Anarat R, Dikmen N, Renal Function in Children With Sickle Cell Anemia *Clin Nephrol* 2002;57:127-30.
60. Herrera J, Avila E, Marin C et al. Impaired creatinine secretion after an

intravenous creatinine load is an early characteristic of the nephropathy of sickle cell anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:602.

61. Davies SC, Hewitt PE. Sickle cell disease. *Br J Hosp Med* 1984;31:440.
62. Chauhan PM, Kondlapoodi P, Natta CL. Pathology of sickle cell disorders. *Pathol Annu* 1983;18:253.
63. Oksenhendler E, Bourbigot B, Desbazeille F, et al. Recurrent hematuria in 4 white patients with sickle cell trait. *J Urol* 1984;132:1201.
64. Osegbe ON. Haematuria and sickle cell disease. A report of 12 cases and review of the literature. *Trop Geogr Med* 1990;42:22.
65. Oditia JC, Ugbodaga CI, Okafor LA, Ojogwu U, Ogisi OA. Urographic changes in homozygous sickle cell disease. *Diagn Imaging* 1983;52:259.
66. Butry A, Cross R, Axelsen R. Analgesic nephropathy and the renal concentrating mechanism. *Pathol Annu* 1977;12:1.
67. Kaze FF, Kengne AP, Atanga LC, Monny Lobe M, Menanga AP, Halle M-P, Chetcha Chemegni B, Ngo Sack F, Kingue S, Ashuntantang G. Kidney function, urinalysis abnormalities and correlates in equatorial Africans with sickle cell disease. *Clin Kidney J* 2013;6:5–2.
68. Schultz PK, Strife JL, Strife CF, McDaniel. Hyperechoic renal medullary pyramids in infants and children. *Radiology* 1991;181:163.
69. Lang EK, Macchia RJ, Thomas R, et al. Multiphasic helical CT diagnosis of early medullary and papillary necrosis. *J Endourol* 2004;18:49.
70. Van Eps S, De Jong PE. Sickle cell disease. In: Schrier RW, Gomchalk CW, eds. *Diseases of the Kidney*. Boston: Little Brown & Co; 1988: 2561.
71. Sklar AH, Perez JC, Harp RJ, Caruana RJ. Acute renal failure in sickle cell anemia. *Int J Artif Organs* 1990;13:347.
72. Simckes AM, Chen SS, Osorio AV, Garola RE, Woods GM. Kerorolac-

- induced irreversible renal failure in sickle cell disease: a case report. *Pediatr Nephrol* 1999;13:63.
73. Berman LB, Tublin I. The nephropathies of sickle-cell disease. *Arch Intern Med* 1959;103:602.
 74. Sklar AH, Campbell H, Caruana RJ et al. A population study of renal function in sickle cell anemia. *Int J Artif Organs* 1990;13:231.
 75. Lonsdorfer A, Comoe L, Yapo AE, Lonsdorfer J. Proteinuria in sickle cell trait and disease: an electrophoretic study. *Clin Chim Acta* 1989;181:239.
 76. McKie KT, Hanevold CD, Hernandez C, Waller JL, Ortiz L, McKie KM. Prevalence, prevention, and treatment of microalbuminuria and proteinuria in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:140-144.
 77. Bakir AA, Hathiwalala SC, Ainis H et al. Prognosis of the nephrotic syndrome in sickle glomerulopathy. A retrospective study. *Am J Nephrol* 1987;7: 110.
 78. Simsek B, Bayazit AK, Ergin M, Soran M, Dursun H, Kilinc Y Renal Amyloidosis in a Child With Sickle Cell Anemia *Pediatr Nephrol* 2006;21:877-879.
 79. Hirschberg R Glomerular hyperfiltration in sickle cell disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:748–749.
 80. Aygun B, Mortier NA, Smeltzer MP, Hankins JS, Ware RE Glomerular hyperfiltration and albuminuria in children with sickle cell anemia. *Pediatric Nephrol* 2011;26:1285–1290.
 81. Aleem A Renal abnormalities in patients with sickle cell disease: a single center report from Saudi Arabia. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2008;19:194–199.
 82. Wigfall O, Ware R, Burchinal MR et al. Prevalence and clinical correlates

- of glomerulopathy in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 2000;136:749.
83. Lande IM, Glazer GM, Sarnaik S et al. Sickle-cell nephropathy: MR imaging. *Radiology* 1986;158:379.
 84. Pearson HA. A neonatal program for sickle cell anemia. *Adv Pediatr* 1986;33:381-400.
 85. Dover GJ, Platt OS. Sickle cell disease In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look TA eds. *Hematology of infancy and childhood*. 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 2003:790-841.
 86. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *New Eng J Med* 1997; 337; 762-769.
 87. Jinks DC, Minter M, Tarver DA, Vanderford M, Hejtmancik JF, McCabe ER. Molecular genetic diagnosis of sickle cell disease using dried blood specimens on blotters used for newborn screening. *Hum Genet* 1989; 4:363-366.
 88. O'Brien RT, McIntosh S, Aspnes GT, Pearson HA. Prospective study of sickle cell anemia in infancy. *J Pediatr* 1976;2:205-210.
 89. Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 1985;230:1350-1354.
 90. Ducrocq R, Pascaud O, Bevier A, Finet C, Benkerrou M, Elion J. Strategy linking several analytical methods of neonatal screening for sickle cell disease. *J Med Screen* 2001;8:8-14.
 91. Eisenberg B, Wapner RJ. Clinical procedures in prenatal diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:611-627.
 92. Patrinos GP, Kollia P, Papadakis MN. Molecular diagnosis of inherited

- disorders: lessons from hemoglobinopathies. *Hum Mutat* 2005;26:399-412.
93. Stinson J and Naser B: Pain management in children with sickle cell disease. *Pediatr Drugs* 2003;4:229-241.
 94. Rees CD, Olujohungre AD, Parker NE et al: Guidelines for the management of the painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003, 120:744-752.
 95. Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, et al. Pulmonary function abnormalities in children with sickle cell disease. *Thorax* 2004; 59:67-70.
 96. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al: Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288-294.
 97. Platt O. Prevention and management of stroke in sickle cell anemia. American Society of Hematology, Education Program book. 2006; 12:54-62.
 98. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, et al. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood* 2004; 103:3689-3694.
 99. Letvin NL, Linch DC, Beardsley GP, McIntyre KW, Nathan DG. Augmentation of HbF production in anemic monkeys by hydroxyurea. *N Engl J Med* 1984;310:869-873.
 100. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle cell disease: present and future. *Lancet Neurol* 2006; 5: 501-512.
 101. Lottenberg R, Hassell KL. An evidence based approach to the treatment of adults with sickle cell disease. *Hematology* 2005; 58-64.
 102. Splenic sequestration. *The Management of sickle cell disease*. National

- Institutes of Health Publication. 4th Ed. 2002: 119-122.
103. Wang WC. Sick cell anemia and other sickling syndromes. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN Eds. Wintrobe's Clinical Hematology. Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004: 1263-1312.
 104. Transient red cell aplasia. The Management of sick cell disease. National Institutes of Health Publication, 4th Ed. 2002: 119-122.
 105. Trent JT, Kirsner RS. Leg ulcers in sick cell disease. Adv Skin Wound Care 2004; 8: 410-416.
 106. Foucan L, Bourhis V, Bangou J et al. A randomized trial of captopril for microalbuminuria in normotensive adults with sick cell anemia. Am J Med 1998;104:339.
 107. Lawson SE, Oakley S, Smith NA. Red cell exchange in sick cell disease. Clin Lab. Haem 1999; 21: 99-102.
 108. Çetinkaya DA. Orak Hücreli Anemide Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu. 12. Mersin pediatri günleri hemoglobinopati sempozyumu. 2007; 113.
 109. Kümi M, Kılınç Y, Etiz L: Hematological findings in the milder and severe forms of sick cell disease. Çukurova Üniv Tıp Fak Der 1982;7:4, 349-352.
 110. Hankins JS, Ware RE, Roger ZR, et al: Long-term hydroxyurea therapy for infants with sick cell anemia. The Husoft Extension Study. Blood 2005; 106: 2269-2275.
 111. Vichinsky EP. New therapies in sick cell disease. Lancet 2002; 360: 620-631.
 112. DeSimone J, Koshy M, Dorn L, et al: Maintenance of elevated fetal hemoglobin levels by decitabine during dose interval treatment of sick cell anemia. Blood 2002;99: 3905-3909.

113. Sher GD, Ginder GD, Little J, Yang S, Dover GJ, Olivieri NF Extended therapy with intravenous arginine butyrate in patients with β -hemoglobinopathies. *N Engl J Med* 1995; 332: 1606-1610.
114. Kinney TR, Helmes RW, O'Bransky EE, et al: Kids study, a phase I/II trial. Levels of endothelial, neutrophil and Platelet specific factors in sickle cell anemia patients during Hydroxyurea. *Acta Haematol* 1999; 1: 31-37.
115. Steinberg MH, Lu ZH, Barton FB, Terin ML, Charache S, Dover GJ: Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: determinants of response to hydroxyurea. *Multicenter Study of Hydroxyurea. Blood* 1997; 89: 1078-1088.
116. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Pediatrics.* 1989; 3:500-508.
117. Thomas AN, Pattison C, Serjeant GR: Causes of death in sickle cell disease in Jamaica. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285:633-635.
118. Jung K. Urinary enzymes and low molecular weight proteins as markers of tubular dysfunction. *Kidney Int Suppl*, 1994;47:S29-33.
119. Randers E, Erlandsen EJ. Serum sistatin C as an endogenous marker of the renal function review *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:389-395.
120. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Bricon TL, Martinez- Bru C, GrubbA. Sistatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. *Clin Biochemistry* 2005;38:1- 8.
121. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Sistatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48: 699-707.
122. Grubb AO. Cystatin C for GFR *Adr Clin Chem* 2001;35:53-59.
123. Karlsson FA, Groth T, Sege K, Wibbel L, Peterson PA, et al. Turnover in humans of B2 microglobulin : the constant chain of HLA antigens. *Eur J*

- Clin Invest 1980;10:293-300.
124. Schardijn G, Statius Van Eps LW, Sweak AJ, Keger JC, Perijn JP . Urinary B 2 microglobulin in upper and lower urinary tract infections. Lancet 1979;1:805- 807.
 125. Revillard JP, Vincet C . Structure and metabolism of beta 2 microglobulin. Contr Nephrol 1988;62:44-53.
 126. DiRaimondo CR. Beta 2 microglobulin in peritoneal dialysis patients: serum levels and peritoneal clearances. Perit Dial Int 1988;8:43-47.
 127. Unal S, Kotan C, Delibas A, Oztas Y Cystatin C, Beta2 Microglobulin, N-Acetyl-beta-D-glucosaminidase, Retinol-Binding Protein, and Endothelin 1 Levels in the Evaluation of Sickle Cell Disease Nephropathy Pediatric Hematology and Oncology, 2013;32:4, 250-257.
 128. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the realtime indicator of active kidney damage. Kidney Int 2007; 71: 967.
 129. Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. Nature 2004; 432: 917.
 130. Devarajan P. Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. Nephrology (Carlton). 2010; 15:419–428.
 131. Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 3073.
 132. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. Pediatr Nephrol 2008; 23: 2151-2157.
 133. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalinsiderophore- iron complex rescues the kidney from ischemia-

- reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 15: 610–621.
134. Batmaz S, Delibas A, Muslu N, Karazindiyanoglu F, Tasdelen B Can We Use Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Kidney Damage Marker in Children With Vesicoureteral Reflux? *Ped Nephrology*, 2012;27:9:1745-1745.
 135. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231–1238.
 136. Mishra J, Ma Q, Kelly C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 856–863.
 137. Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1639–1645.
 138. Trachtman H, Christen E, Cnaan A, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 989–994.
 139. Parmaksız G, Noyan A, Dursun H, İnce E, Anarat R, Cengiz N Role of New Biomarkers for Predicting Renal Scarring in Vesicoureteral Reflux: NGAL, KIM-1 and L-FABP *Pediatr Nephrol* 2006;31:97-103.
 140. Ichino M, Kuroyanagi Y, Kusaka M, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase Associated lipocalin is a potential noninvasive marker for renal scarring in patients with vesicoureteral reflux. *J Urology* 2010; 183: 2001-2007.
 141. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin Med Diagnostics*. 2008; 2:387–398.
 142. Sundaram N, Bennett M, Wilhelm J, Kim MO, Atweh G, Devarajan P et al, Biomarkers for early detection of sickle nephropathy . *Am J Hematol* 2011;86:559-566.

143. Badr M, El Koumi MA, Ali YF, El-Morshedy S, Almonem NA, Hassan T et al Renal tubuler dysfunction in children with sickle cell haemoglobinopathy. *Nephrology* 2013;188:299-303.
144. Mohtat D, Thomas R, Du Z, Boakye Y, Moulton T, Driscoll C, Woroniecki R Urinary transforming growth factor beta-1 as a marker of renal dysfunction in sickle cell disease *Pediatr Nephrol* 2011;26:275–280.
145. Audard V, Moutereau S, Vandemelebrouck G, Habibi A, Khellaf M, Grimbert P, Levy Y, Loric S, Renaud B, Lang P, Godeau B, Galactéros F and Bartolucci P First evidence of subclinical renal tubular injury during sickle-cell crisis *Orphanet* 2014;9:67.
146. Nath KA, Katusic ZS Vasculature and kidney complications in sickle cell disease. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:781–784.
147. Hariri E, Mansour A, Alam EA, Daaboul Y, Korjian S, Bahous AS Sickle cell nephropathy: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment *Urol and Nephrol* 2018;11255-0181803-3.
148. Kenneth I. Ataga, Vimal K. Derebail, David R. Archer The glomerulopathy of sickle cell disease *Am. J. Hematol.* 2014;89:907–914.
149. Powars, DR, Elliot-Mills, DD, Chan, L et al. Chronic renal failure in sickle cell disease: Risk factors, clinical course, and mortality. *Ann Intern Med* 1991; 115:614.
150. Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, Orringer E, Johnson A, Jennette JC: Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin converting enzyme. *N Engl J Med* 1992;326:910-915.
151. Alvarez O, Montane B, Lopez G, et al. Early blood transfusions protect against microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:71–76.

152. Dharnidharka VR, Dabbagh S, Atiyeh B, et al. Prevalence of microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Nephrol* 1998;12:475– 478.
153. Baron BW, Mick R, Baron JM: hematuria in sickle cell anemia not always benign: evidence for excess frequency of sickle cell anemia in African Americans with renal cell carcinoma. *Acta Haematol* 1994;92:119.
154. Lopez Revuelta K, Ricard andres MP Kidney Abnormalities in Sickle Cell Disease. *Nefrologia* 2011;31:591-601.
155. Voskaridou E, Terpos E, Michail S, Hantzi E, Anagnostopoulos A, Margeli A, Simirloglou D, Loukopoulos D, Papassotiriou I Early markers of renal dysfunction in patients with sickle cell/b-thalassemia *Kidney International* 2006;69, 2037–2042.
156. de jong PE, de jong-van den Berg LT, sewrajsingh GS, Schouten H, Donker AJ, Stadius van Eps LW. Beta-2 microglobulin in sickle cell anaemia. Evidence of increased tubuler reabsorption. *Nephron* 1981;29(34):138-41.
157. Simonsen O, Grubb A, Thysell H The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45:97-101.
158. Bokenkamp A, van Wijk JAE, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin c and β 2 microglobulin concentrations. *Clin Chem* 2002;48: 1123-1126.
159. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystation C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population *Clin Chem* 1998;44:1334-1338.
160. Alvarez O, Zilleruelo G, Wright D, Montane B, Lopez-Mitnik G. Serum cystatin C levels in children with sickle cell disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 533-537.

161. American Society of Nephrology American Society of Nephrology Renal Research Report. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1886–1893.
162. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, Yoshioka T, Ogawa Y, Imamaki H, Kusakabe T, Ebihara K, Omata M, Satoh N, Sugawara A, Barasch J, Nakao K. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephons Kidney int. 2009 Feb;75(3):285-94.
163. US Renal Data System: annual data report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda MD Chapter XX USRDS, 1999.



8. SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AGS	: Akut Göğüs Sendromu
α	: Alfa
ATP	: Adenozin Trifosfat
β	: Beta
β_2M	: Beta-2 Mikroglobulin
CRP	: C-reaktif protein
CysC	: Sistatin C
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EACA	: Epsilon-aminokaproik Asid
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
γ	: Gamma
GAG	: Guanin-Adenin-Guanin (Adenin)
G6PD	: Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz
GDO	: Geri Dönüşsüz Oraklaşma
GFH_{sisC}	: Glomerüler Filtrasyon Hızı Sistatin C İle Hesaplanan

GTG	: Guanin-Timin-Guanin (Timin)
Hb	: Hemoglobin
HbA₂	: Hemoglobin A ₂
HbA	: Erişkin hemoglobin
HbF	: Fetal hemoglobin
HbS	: Hemoglobin S
HKHT	: Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
HLA	: Human Leukocyte Antigen; Doku uygunluk antijeni
İnKl	: İnulin Klirensi
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
İv	: İntravenöz
K	: Potasyum
Ig	: İmmünglobulin G
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KIM-1	: Böbrek Hasarı Molekülü-1
KrKl	: Kreatinin Klirensi
L-FABP	: Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin derişimi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Na	: Sodyum
NAG	: N-asetil β -d- glukozaminidaz

NGAL	: Nötrofil jelatinoz İlişkili Lipokalin
NO	: Nitrik Oksit
OD	: Optik Yoğunluk
OHH	: Orak Hücre Hastalığı
OHAT	: Orak Hücre Anemi Taşıyıcısı
O₂	: Oksijen molekülü
PAP	: Pulmoner arter basıncı
PHT	: Pulmoner hipertansiyon
PZR	: Polimeraz Zincir Reksiyonu
RA	: Romatoid Artrit
RBP	: Retinol Bağlayıcı Protein
RNA	: Ribonükleik Asit
RPN	: Renal Papillar Nekroz
RTA	: Renal Tübüler Asidoz
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SCD	: Orak Hücre Hastası
SCDC	: Orak Hücre Anemi Taşıyıcısı
TGF-β₁	: Dönüştürücü büyüme faktörü- β ₁
TKDU	: Transkranyal Doppler Ultrason
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
TRJV	: Triküspid Regurjitasyon Jet Hızı

USG : Ultrasonografi

ÜA : Ürik asit

VUR : Veziko Üreteral Reflü



9. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Normal ve oraklaşmış kırmızı kan hücresi

Şekil 2 HbS'nin polimer yapısı

Şekil 3 OHH'da kırmızı kan hücrelerinin elektron mikroskopik görünümü

Şekil 4 OHH'nın fizyopatolojisi

Şekil 5 OHH'de böbrek işlev bozukluklarının başlama yaşları

10. TABLOLAR DİZİNİ

- Tablo 1:** Normal bireyler, orak hücre taşıyıcıları ve OHH'deki Hb elektroforez sonuçları
- Tablo 2:** Orak hücreli anemide böbrekle ilgili anormallikler
- Tablo 3:** Orak hücreli hemoglobinopatilerde tanısal test sonuçları
- Tablo 4:** Ateşi olan OHH'larının hastaneye yatırılarak izleme endikasyonları
- Tablo 5:** İki yaş üzerindeki HbSS ve HbS/ β^+ talasemi olan hastalarda hidroksiüre tedavisi
- Tablo 6:** Grupların birey sayısı ve yüzdesi
- Tablo 7:** Grupların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması
- Tablo 8:** OHH'lı bireylerin dermografik ve klinik özellikleri
- Tablo 9:** Grupların idrar dansite ve pH istatistiklerinin karşılaştırılması
- Tablo 10 :**Hasta gruplarına göre biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması
- Tablo 11:** OHH serumda NGAL, idrarda β_2 M/kreatinin, idrarda NGAL/kreatinin cinsiyete göre karşılaştırılması
- Tablo 12:** OHH'lılarda kanda kreatinin, anlık idrarda NGAL/kreatinin medyanları arasındaki fark
- Tablo 13:** OHH'larında atak sıklığına göre hemogram parametreleri
- Tablo 14:** OHH'larında atak sıklığına göre idrar ve kan parametreleri