

GENETİK BÖBREK HASTALIKLARI



Editörler

Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR

Prof. Dr. Sena ULU

Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ



GENETİK BÖBREK HASTALIKLARI

Editörler

Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş

Prof. Dr. Sena ULU

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Antalya



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

GENETİK BÖBREK HASTALIKLARI

Copyright © 2022

Bu Kitabın her türlü yayın hakkı **Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.**'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

ISBN: 978-975-277-918-1

Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

Baskı: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık Hiz. San. Tic. A.Ş.

Saray Mahallesi 126. Cadde No: 20 Kahramankazan / Ankara

Telefon: 0312 802 00 53-54

Sertifika No: 49599

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



Önsöz

Günümüzde ne yazık ki kronik böbrek hastalıklarının sıklığı giderek artmaktadır. Tanı olanaklarının artması bu hastalıkların temelinde genetik faktörlerin de bulunabileceğini göstermektedir. Özellikle aile hikayesi olan hastalarda genetik tarama önem arz etmektedir. Altta yatan genetik bozukluğun belirlenmesi hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Sıklığı giderek artan genetik böbrek hastalıkları hakkında dikkati çekmek ve bilgilerimizi arttırmak amacıyla piyasada daha önce benzeri bulunmayan ‘Genetik Böbrek Hastalıkları’ kitabını yapmayı kararlaştırdık, Erişkin ve Pediatrik Nefroloji’den çok değerli hocalarımızla beraber bu kitabı yazdık. Kitap 7 kısım ve 39 bölümden oluşmaktadır. Editörler tarafından bölümler titizlikle kontrol edilmiştir. Ancak bütün çabalara rağmen gözden kaçan hatalar için okuyucuların hoşgörüsüne sığınıyoruz.

Kitabın hazırlanması için bize güvenen Türk Nefroloji Derneği Yönetim Kurulu üyelerine şükranlarımızı sunarız. Kitabın dizgi ve baskı işlerini yürüten Güneş Kitabevleri çalışanlarına da çok teşekkür ederiz.

Saygılarımızla...

Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR

Prof. Dr. Sena ULU

Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR

Yazarlar

Dr. Öğr. Üyesi Zela ADIBELLİ

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Uşak

Doç. Dr. Tülin AKAGÜN

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Giresun

Prof. Dr. Demet ALAYGUT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İzmir

Doç. Dr. Kadir Gökhan ATILGAN

Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Yavuz AYAR

Bursa Şehir Hastanesi
Nefroloji Kliniği, Bursa

Doç. Dr. Emre AYDIN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

Prof. Dr. Elif Arı BAKIR

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Lütfi
Kırdar Şehir Hastanesi, Nefroloji Kliniği,
İstanbul

Prof. Dr. Taner BAŞTÜRK

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Nergiz BAYRAKCI

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Tekirdağ

Dr. Öğr. Üyesi Feyza BORA

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya

Doç. Dr. İpek KAPLAN BULUT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, İzmir

Uzm. Dr. Hakkı ÇETİNKAYA

Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği,
İstanbul

Prof. Dr. Nida DİNÇEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İzmir

Doç. Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Zehra EREN

Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp
Fakültesi Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı,
Alanya

Doç. Dr. Sibel ERSAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği,
İzmir

Prof. Dr. Gültekin GENÇTOY

Başkent Üniversitesi, Alanya Uygulama
ve Araştırma Merkezi, Nefroloji Bilim Dalı,
Antalya

Prof. Dr. Ali İhsan GÜNAL

Kayseri Şehir Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, Kayseri

Uzm. Dr. Fatma Betül GÜZEL

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş

Doç. Dr. Can HÜZMELİ

Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, Hatay

Doç. Dr. Ayça İNCİ

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, Antalya

Doç. Dr. Ali Veyssel KARA

Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Erzincan

Doç. Dr. Serhat KARADAĞ

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Şebnem KARAKAN

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Arif Alper KIRKPANTUR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kırıkkale

Prof. Dr. İsmail KOÇYİĞİT

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Kayseri

Doç. Dr. Gülşah ŞAŞAK KUZGUN

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın
Şehir Hastanesi, İstanbul

Uzm. Dr. Gül MİNGSAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, İzmir

Doç. Dr. Ayşegül ORUÇ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Bursa

Prof. Dr. Fatih ÖZALTIN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı,
Ankara

Uzm. Dr. Şeyda Gül ÖZCAN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı,
İstanbul

Uzm. Dr. Pınar ÖZDEMİR

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Lütfi
Kırdar Şehir Hastanesi, Nefroloji Kliniği,
İstanbul

Prof. Dr. Gülsüm ÖZKAN

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Tekirdağ

Uzm. Dr. İlyas ÖZTÜRK

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı,
Kahramanmaraş

Prof. Dr. Funda SARI

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya

Prof. Dr. Tansu SAV

Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve
Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı,
Düzce

Prof. Dr. Nurhan SEYAHİ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı,
İstanbul

Doç. Dr. Tuncay ŞAHUTOĞLU

Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Şanlıurfa

Prof. Dr. Gülizar ŞAHİN

Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği,
İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Eda Didem KURT ŞÜKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı,
Ankara

Prof. Dr. Gökhan TEMİZ

Memorial Bahçelievler Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Murat TUĞCU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Onur TUNCA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı,
Afyon

Dr. Öğr. Üyesi Ercan TÜRKMEN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı,
Samsun

Uzm. Dr. Cihan UYSAL

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Kayseri

Prof. Dr. Selman ÜNVERDİ

Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, Kıbrıs

Prof. Dr. Arzu VELİOĞLU

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Nurdan YILDIZ

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Hastanesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı,
İstanbul

Prof. Dr. Alev YILMAZ

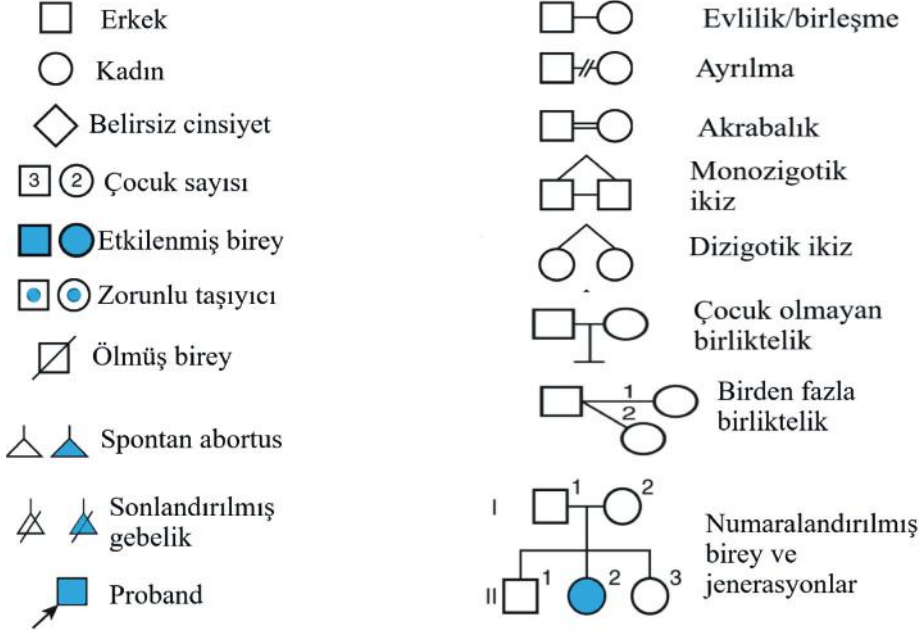
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Hastanesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı,
İstanbul

İçindekiler

KISIM 1:	GENEL BİLGİLER	1
BÖLÜM 1:	GENETİK GEÇİŞLİ HASTALIKLAR GENEL BİLGİLER	3
	<i>Sibel ERSAN, Gül MİNGSAR</i>	
KISIM 2:	GENETİK GEÇİŞLİ GLOMERÜLER HASTALIKLAR	17
BÖLÜM 2:	ALPORT SENDROMU	19
	<i>Şebnem KARAKAN</i>	
BÖLÜM 3:	İNCE BAZAL MEMBRAN HASTALIĞI	29
	<i>Ali İhsan GÜNAL</i>	
BÖLÜM 4:	AİLESEL GEÇİŞLİ İgA NEFRİTİ	37
	<i>Zehra EREN</i>	
BÖLÜM 5:	C3 GLOMERÜLOPATİSİ	49
	<i>Murat TUĞCU, Arzu VELİOĞLU</i>	
BÖLÜM 6:	PRİMER PODOSİTOPATİLER	59
	<i>Eda Didem KURT ŞÜKÜR, Fatih ÖZALTIN</i>	
BÖLÜM 7:	TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ İLE SEYREDEN GENETİK HASTALIKLAR VE ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM	73
	<i>Pınar ÖZDEMİR, Elif ARI BAKIR</i>	
BÖLÜM 8:	TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA-HEREDİTER FORM	89
	<i>Tansu SAV</i>	
KISIM 3:	GENETİK KİSTİK BÖBREK HASTALIKLARI	97
BÖLÜM 9:	OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI	99
	<i>İsmail KOÇYİĞİT, Cihan UYSAL</i>	
BÖLÜM 10:	OTOZOMAL RESESİF POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI	115
	<i>İlyas ÖZTÜRK, Can HÜZMELİ</i>	
BÖLÜM 11:	NEFRONOFİTİZİS VE MEDÜLLER KİSTİK BÖBREK HASTALIĞI KOMPLEKSİ	125
	<i>Onur TUNCA</i>	
BÖLÜM 12:	GLOMERÜLOKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI: AİLESEL HİPOPLASTİK GLOMERÜLOKİSTİK HASTALIK	139
	<i>Nurdan YILDIZ</i>	

BÖLÜM 13: TÜBEROZ SKLEROZ KOMPLEKS (BOURNEWİLLE HASTALIĞI).....	151
<i>Selman ÜNVERDİ</i>	
BÖLÜM 14: VON HİPPEL-LINDAU HASTALIĞI	155
<i>Kadir Gökhan ATILGAN</i>	
BÖLÜM 15: NÖROFİBROMATOZİS VE BÖBREK TUTULUMU	163
<i>Demet ALAYGUT</i>	
KISIM IV: GENETİK İNTERSTİSYEL BÖBREK HASTALIKLARI	177
BÖLÜM 16: FAMILİYAL JÜVENİL HİPERÜRİSEMİK NEFROPATİ	179
<i>İpek KAPLAN BULUT</i>	
BÖLÜM 17: OTOZOMAL DOMİNANT TÜBÜLOİNTERSTİSYEL BÖBREK HASTALIĞI... ..	189
<i>Funda SARI</i>	
KISIM V: GENETİK GEÇİŞLİ TÜBÜLER HASTALIKLAR	197
BÖLÜM 18: FANCONİ SENDROMU	199
<i>Nergiz BAYRAKCI, Gülsüm ÖZKAN</i>	
BÖLÜM 19: DENT HASTALIĞI	209
<i>Gülşah ŞAŞAK KUZGUN</i>	
BÖLÜM 20: LOWE SENDROMU	215
<i>Ercan TÜRKMEN</i>	
BÖLÜM 21: BARTTER SENDROMU	223
<i>Feyza BORA</i>	
BÖLÜM 22: GİTELMAN SENDROMU.....	233
<i>Arif Alper KIRKPANTUR</i>	
BÖLÜM 23: EAST SENDROMU (EPILEPSY, ATAXIA, SENSORINEURAL DEAFNESS, AND A RENAL SALT-LOSING TUBULOPATHY (EAST) SYNDROME.....	245
<i>Alev YILMAZ</i>	
BÖLÜM 24: PSÖDOHİPOALDOSTERONİZM	251
<i>Zelal ADIBELLİ</i>	
BÖLÜM 25: LİDDLE SENDROMU	261
<i>Tuncay ŞAHUTOĞLU</i>	
BÖLÜM 26: RENAL TÜBÜLER ASİDOZLAR.....	269
<i>Gültekin GENÇTOY</i>	
BÖLÜM 27: NEFROJENİK DİABETES İNSİPIDUS	287
<i>Taner BAŞTÜRK</i>	

KISIM VI: AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ VE HEREDOFAMİLYAL AMİLOİDOZ	299
BÖLÜM 28: AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ VE BÖBREK	301
<i>Hakkı ÇETİNKAYA, Gülizar ŞAHİN</i>	
BÖLÜM 29: HEREDOFAMİLYAL AMİLOİDOZ	315
<i>Ayşegül ORUÇ</i>	
KISIM VII: LİZOZOMAL VE PEROKSİZOMAL DEPO HASTALIKLARI	325
BÖLÜM 30: FABRY HASTALIĞI VE BÖBREK	327
<i>Nurhan SEYAHİ, Şeyda Gül ÖZCAN</i>	
BÖLÜM 31: SİSTİNOZİS-SİSTİNÜRİ VE BÖBREK	343
<i>Fatma Betül GÜZEL, Ayça İNCİ</i>	
BÖLÜM 32: HİPEROKSALÜRİ VE BÖBREK	357
<i>Tülin AKAGÜN</i>	
KISIM VIII: GENETİK GEÇİŞLİ DİĞER HASTALIKLAR	365
BÖLÜM 33: DİYABETİK NEFROPATİ	367
<i>Gökhan TEMİZ</i>	
BÖLÜM 34: MAGNEZYUM TRANSPORT BOZUKLUKLARI	373
<i>Ali Veysel KARA</i>	
BÖLÜM 35: PÜRİN-PİRİMİDİN METABOLİZMA BOZUKLUKLARI: HEREDİTER KSANTİNÜRİ	387
<i>Emre AYDIN</i>	
BÖLÜM 36: PÜRİN NÜKLEOZİD FOSFORİLAZ (PNP) EKSİKLİĞİ	391
<i>Nida DİNÇEL</i>	
BÖLÜM 37: SENDROMLARLA İLİŞKİLİ RENAL HASTALIKLAR	399
<i>Yavuz AYAR</i>	
BÖLÜM 38: FAMİLYAL HİPOKALSIÜRİK HİPERKALSEMİ	415
<i>Ömer Celal ELÇİOĞLU</i>	
BÖLÜM 39: FAMİLYAL RENAL GLUKOZÜRİ	427
<i>Serhat KARADAĞ</i>	



ŞEKİL 2 • Standart soyağacı sembolleri.

MENDEL KALITIM TIPLERİ

Otozomal Dominant Kalıtım

Bir fenotip, patojenik gen varyantı için heterozigot olan bireylerde ifade ediliyor ise otozomal dominant (OD) kalıttan bahsedilir. Bağımsız çeşitlilik yasasına göre, etkilenen bir heterozigot ebeveynin, varyantı her hamilelikte bir çocuğa aktarma şansı %50'dir. Etkilenen çocuklar da, varyantı yavrularının %50'sine aktaracak ve bu nedenle de etkilenme riski devam edecektir. Bazı OD özellikler, hastalığa neden olmak için gen aktivitesinde %50'lik bir azalmanın yeterli olduğu işlev kaybı varyantlarından kaynaklanır. OD özelliklere; sorumlu olan gen proteininin tipik işlevini engelleyen veya genin vahşi tip alelinden kaynaklanan gen varyantları da neden olabilir ("baskın negatif varyantlar"). Baskın negatif aleller, normal bir genin ürünlerinin işlevine müdahale eden anormal bir gen ürününün varlığına bağlı bir mekanizma ile anormal bir fenotipe veya hastalığa neden olan alellerdir. Başka bir deyişle, varyant alel, kalan normal alel ile etkileşime girerek bir işlev kaybı verir. Yalnızca her iki alel de kusurlu olduğunda (yani çekinik kalıtım) fenotip veren çoğu işlev kaybı varyantının aksine, baskın-negatif mutasyonlar baskın olarak hareket eder, yani mutasyona sahip yalnızca tek bir alel hastalık fenotipine neden olmak için yeterlidir. OD nefrojenik diyabet insipidusa neden olan akuaporin-2'deki (AQP2) patojenik varyantlar, baskın negatif alellerin bir örneğidir.

Tablo 3—Alport Sendromu Tanısı için Genetik Test Endikasyonları

Kalıcı glomerüler hematüri artı aşağıdakilerden ≥ 1 'i:
Klinik bulgular • Sensörinöral sağırılık • Ön lentikonus ve/veya karakteristik retinopati
Aile öyküsü bulguları • Hematüri • Kronik böbrek yetmezliği ve sağırılık
Böbrek biyopsisinde patolojik bulgular • Negatif veya spesifik olmayan rutin immüno Floresan • Karakteristik glomerüler bazal membran kalınlaşması ve/veya incelmesi (sepet görünüm)
Diğer • Steroide dirençli FSGS

Genetik test; tanıyı kesin koydurur, mutasyon tipini tanımlayarak erken başlangıçlı böbrek yetmezliği riskini belirler. Genetik testin avantajları **Tablo 4**'de verilmiştir.

Tablo 4—X'e bağlı Alport Sendromunda Genetik Testlerin Avantajlar ve Kullanım Alanları

Alport Sendromu tanısını kesinleştirir
Persistan hematüri olan hastalarda ince bazal membran nefropatisi tanısını dışlar
Risk altındaki aile üyeleri için böbrek yetmezliği riskini belirler
Kadınlarda etkilenmiş gebelik riski ve erken doğum öncesi tanı olanağı sunar
Erken başlangıçlı böbrek yetmezliği ile ilişkili bir varyantı belirler
Bir aile üyesinin etkilenmediğini ve böbrek vericisi olup olmadığını belirler
Transplantasyon sonrası antiglomerüler bazal membran hastalığı olasılığını belirler

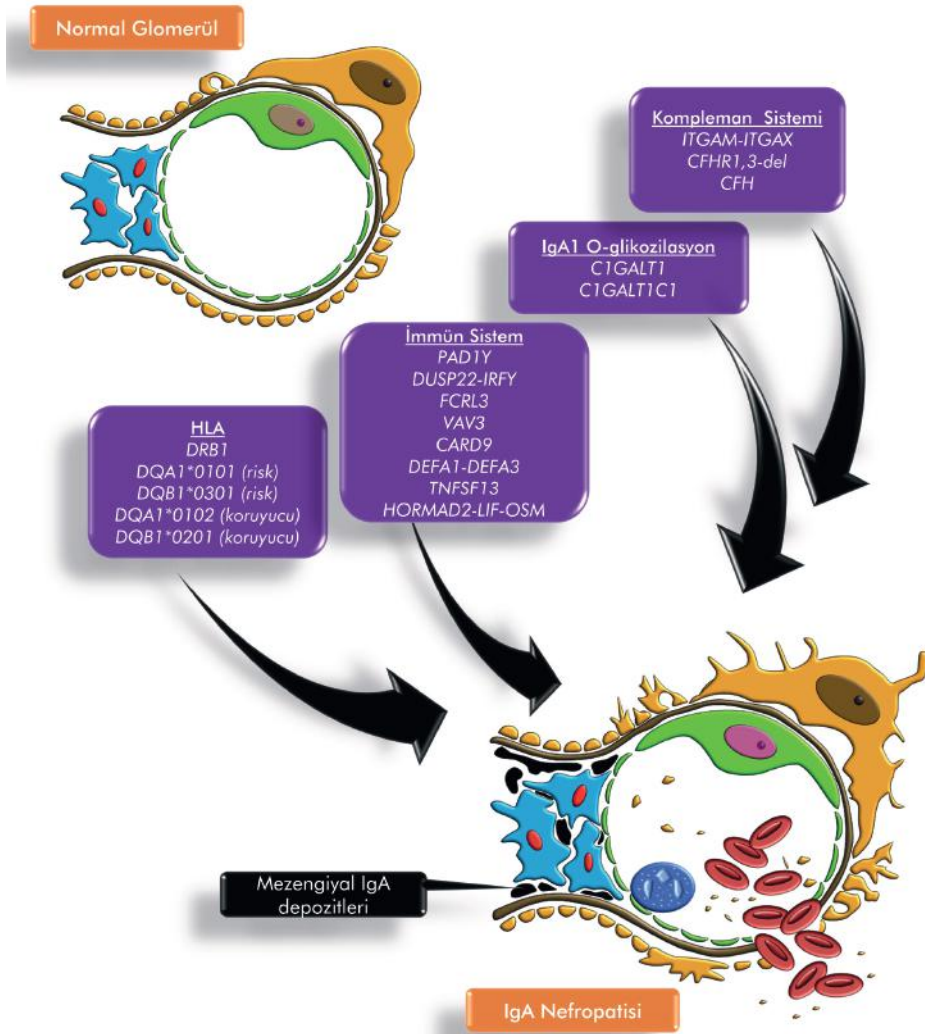
AYIRICI TANI

Glomerüler bazal membranda proteinin yapısını etkileyen farklı genlerdeki mutasyonlar Alport Sendromu dışında, ince bazal membran hastalığı ve HANAC Sendromu (herediter angiopati, nefropati, anevrizmalar ve kas krampları) gibi hastalıklara yol açarlar. Alport Sendromu için, ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken diğer durumlar **Tablo 5**'de verilmiştir.

Tablo 5—Alport Sendromu, Ayırıcı Tanıda Dikkate Alınması Gereken Durumlar

İmmünglobulin A nefropatisi
İnce bazal membran hastalığı
Akut streptokok sonrası glomerülo nefrit
Medüller kistik hastalık
Multistik böbrek displazisi
Polistik böbrek hastalığı

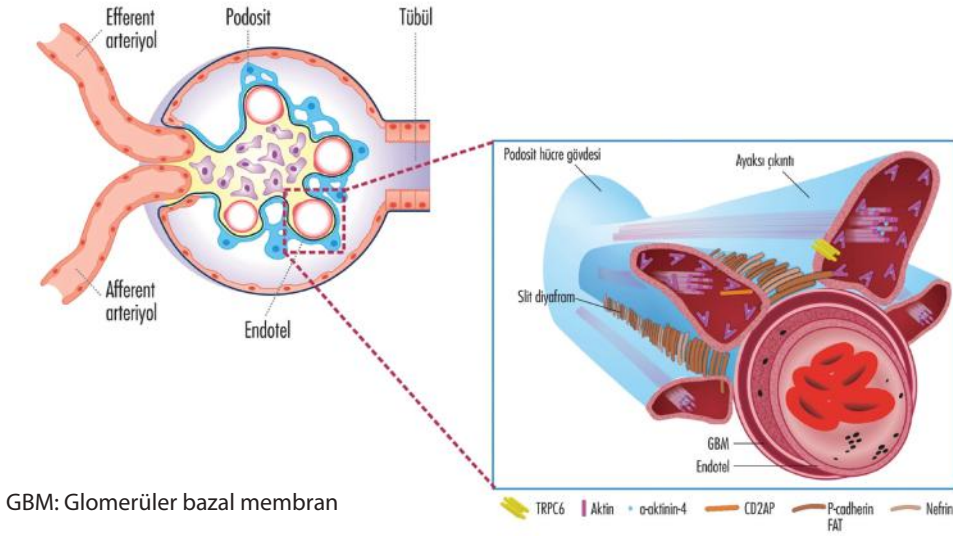
Alport Sendromlu hastalarda en önemli tanılal konu, bu hastalığı düşündüren kollajen 4 ile ilişkili nefropati olan ince bazal membran (TBM) hastalığıdır. İnce bazal membran hastalığında AS'li olanlardan farklı olarak, hem proteinüri hem de hipertansiyon nadirdir



ŞEKİL 2 • Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) belirlenmiş lokuslar ve IgAN patogeneziindeki potansiyel rolleri.

KLİNİK ÖZELLİKLER

IgAN'lı hastalar çeşitli bulgular ile kliniğe başvurabilir. Tekrarlayan ağrısız makroskopik hematurî (kahverengi veya çay rengi idrar) genç hastalarda daha sık gözlenen bulgudur. Bu ataklar sıklıkla eş zamanlı veya üst solunum yolu enfeksiyonunun 1-2 gününde gelişir ve "sinfarenjetik" olarak adlandırılır. Makroskopik hematurî diğer akut enfeksiyonlar, gastroenterit veya idrar yolu enfeksiyonu gibi ve bazen de ağır egzersiz sonrası görülebilir. Böbrek

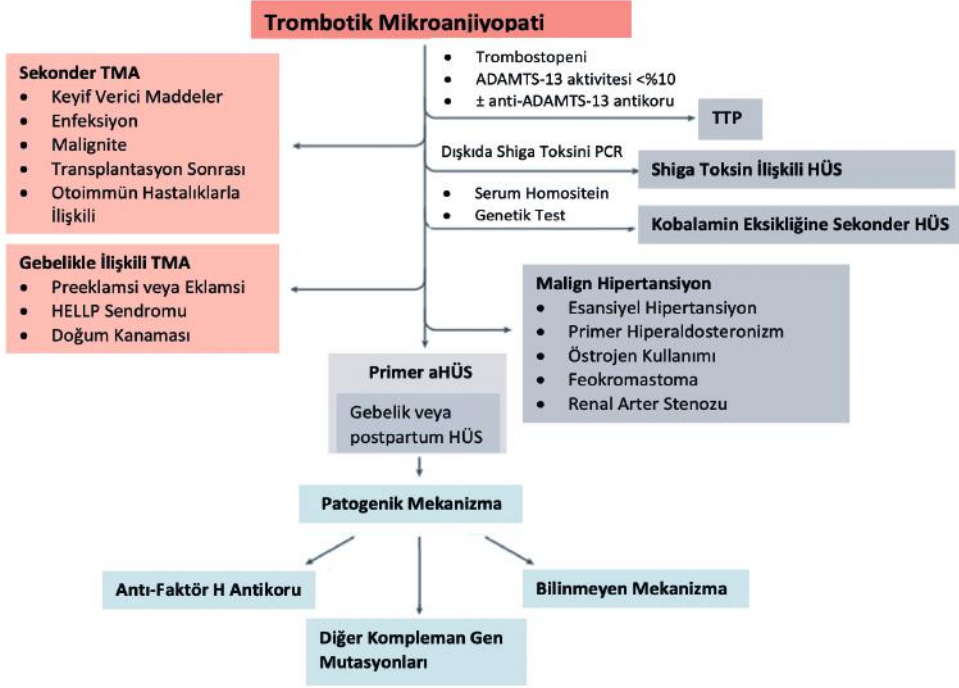


ŞEKİL 1 • Glomerüler filtrasyon bariyeri yapısı.

Aktin hücre iskeleti podosit yapısını ayakta tutan kasılma yeteneği olan bir yapıdır. Slit diyafram proteinlerini kodlayan genlerdeki bazı mutasyonlar aktin hücre iskeletinde yeniden düzenlenmeye ikincil olarak podosit yapısının bozulması ile sonuçlanır. Birçok glomerüler hastalıkta görebildiğimiz ayaksık çıkıntılardaki düzleşme altında podositlerin GBM'den ayrılmamak üzere verdikleri bir aktin hücre iskeleti yanıtıdır. Aktin iskelet sıvı bir yapıdadır ve gelen etkilere karşı hızlı bir şekilde organize olur, podositin yüzey gerilimini azaltmakla yükümlüdür. Glomerüler filtrasyon hızı arttıkça maruz kalınan yüzey gerilimi artar. Hidrostatik basınç ,glomerüler kapiller yumağın başlangıç kısmında en fazla olduğundan bu bölgedeki podositlerin hasara daha duyarlı olduğu düşünülmektedir. Filtrasyon arttıkça podosit-GBM ayrılması hızlanır, podosit ayaksık çıkıntılarında “efasman” (podositlerde kısalma ve yassılaşma ile aralarındaki “slit” kaybolması) gelişir, slit diyafram bir sıkı bağlantı haline gelir.

Proteinüri: Podositopatinin Laboratuvar Belirteci

Proteinüri glomerüler filtrasyon bariyeri bozukluğunun laboratuvar dışavurumudur. Apoptozisve/veya GBM'den ayrılma sonucu gelişen podosit kaybı, proteinüri ve ilerleyici glomerüloskleroza katkıda bulunur. Podositler kalan GBM alanları pariyetal epitel hücrelerinin yapıştığı odaklardır ve “kresent” bu şekilde gelişir. Devam eden proteinüri ayaksık çıkıntılarda “efasmanı” artırır, bu durum hücre iskeletindeki değişikliklerle de ilişkilidir. Deneyler siklosporin A'nın aktin iskeleti hedeflediğini göstermiş ve bu etkinin proteinüri azalmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür. Benzer bir stabilizasyon deksametazon ve rituksimab ile de gözlenmiştir.



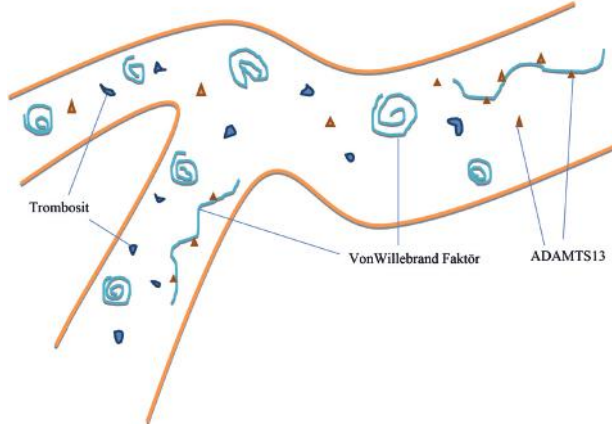
ŞEKİL 2 • Kompleman Aracılı HÜS Tanısı için Algoritma. Trombotik mikroanjiyopati, tromboza yol açan endotel hücre hasarının son ortak fenotipini paylaşan çeşitli patogenik mekanizmalardan kaynaklanır. kompleman aracılı atipik hemolitik üremik sendromu (aHÜS), klinik şüphe olan hastalarda alternatif tanımlar ekarte edildikten sonra yapılan bir ekartasyon tanısıdır. Bu adım adım teşhis çalışması, belirli klinik durumlarda daha karmaşıktır. Örneğin, gebelik ve doğum sonrası, preeklampsiden aHÜS'e kadar çeşitli TMA türleri için yüksek riskli dönemlerdir ve bu hastalıklar arasında potansiyel örtüşme vardır. (Örneğin, aHÜS preeklamsi ile komplike olabilir). Malign hipertansiyon, klinisyenleri aHÜS'ü (kompleman blokajı ile spesifik tedavi gerektiren çok nadir bir malign hipertansiyon nedeni) acilen ekarte etmesi gereken klinik açıdan zorlayıcı bir başka tanıdır. TTP, trombotik trombositopenik purpura; aHÜS, HELLP, hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı.

TEDAVİ, YÖNETİM VE PROGNOZ

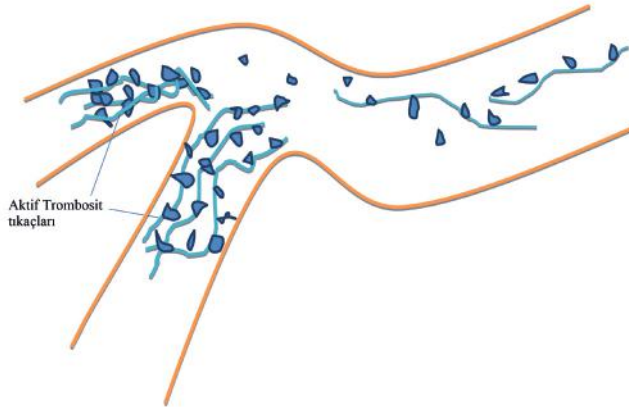
Kompleman Aracılı HÜS Tedavisi

Spesifik nedene yönelik yapılan testler uzun zaman alacağından tanı konulmadan önce ilk müdahaleler yapılmalıdır. Başlangıç tedavileri, hastanın ihtiyacına göre diyaliz desteği vermek ve terapötik plazmaferez uygulamaktır. Terapötik plazmaferez, ADAMTS-13 aktivitesi düşük saptanmayan hastalarda durdurulur. Kompleman aracılı HÜS tanısı olası hale gelen hastalarda kompleman sisteminin istenmeyen aktivasyonunu durduran anti-kompleman tedavi başlanmalıdır. Bu amaçla, eculizumab veya ravulizumab önerilmektedir. Her ikisi de

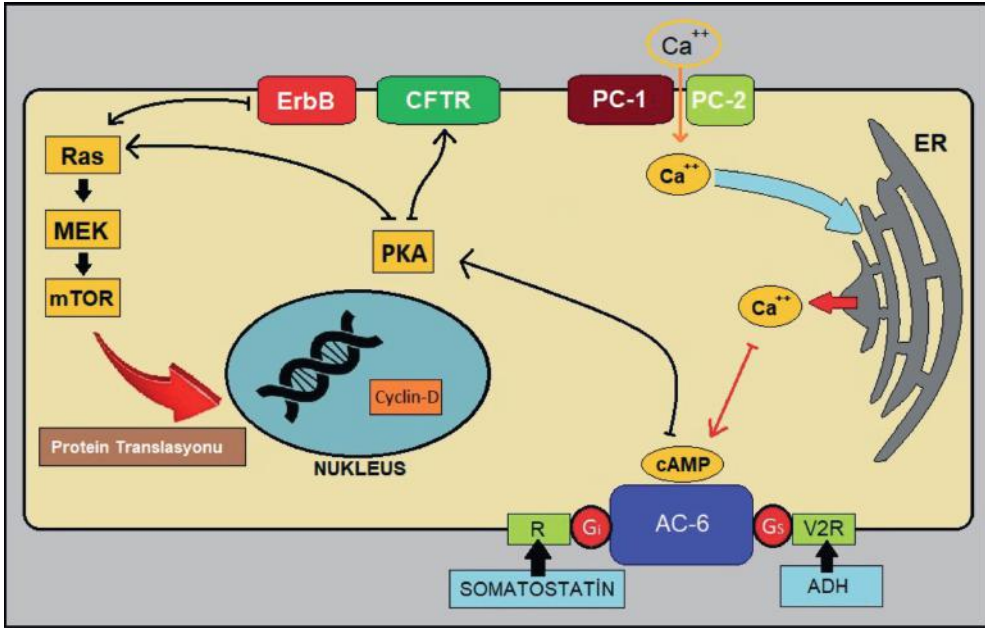
Hastalık uzun yıllar aşikar mikrovasküler tromboz semptomları olmadan gizli kalabilir. Gebelik, enfeksiyonlar ya da herhangi bir nedenle vücutta ortaya çıkan inflamasyon gibi durumlarda trombotik epizodlar tetiklenebilir. Ayrıca desmopressin gibi bazı ajanların kullanımı da plazma von Willebrand faktör konsantrasyonunu artırarak hastalığın alevlenmesine neden olabilir. Hatta inflamasyon veya von Willebrand faktör artışı olmadan da sessiz iskemik infarktlar görülebilir.



ŞEKİL 1 • Sağlıklı bir kişinin arteriyolünde endotel hücreleri tarafından sentezlenen von Willebrand faktörü uzun tekrarlayan alt birim dizileri olarak depolanır. Endotel hücrelerinin uyarılmasından sonra, bu çok büyük von Willebrand faktör multimerleri salgılanır. Bir kısmı endotel hücre yüzeyine sabitlenmiş halde kalırken diğerleri dolaşıma salınır. Akan kan, trombosit bağlanmasını ve ADAMTS13 bölünme bölgelerini açığa çıkaran ultra büyük von Willebrand faktör multimerlerini açar. ADAMTS13 bölünmesinden sonra, von Willebrand faktör molekülü, trombosit bağlanması veya ADAMTS13 bölünme bölgeleri olmadan tekrar sarmal, yoğun bir şekil alır.



ŞEKİL 2 • ADAMTS13'ün yokluğunda, trombositler, ultra geniş von Willebrand faktör multimer dizileri üzerindeki açıkta kalan trombosit bağlama bölgelerine bağlanır. Bu multimerlerin bazıları damar duvarını kaplayarak endotel yüzeyine bağlı kalır. Diğer ultra büyük von Willebrand faktör dizileri, endotel hücre yüzeyinden ayrılır ve trombositlerle kaplandığı dolaşıma girer. Bu trombosit yüklü ultra büyük von Willebrand faktör multimerleri küçük damarlara ve çatallanmalara keskin dönüşlerle yaklaşır, kan akışı hızlanır. Artan gerilim, çok büyük von Willebrand faktör moleküllerinin daha fazla açılmasına neden olarak daha fazla trombosit bağlama bölgesi açığa çıkarır. Von Willebrand faktör sentezini ve plazmaya salınımını artıran koşullarda (örneğin, enfeksiyon, iltihaplanma ve hamilelik sırasında), dolaşımdaki çok büyük von Willebrand faktör molekülüleri, trombositlerle birlikte ağırlaşır, kan akışını engeller ve tromboza neden olur.



ŞEKİL 2 • Kistogeneizde rolü olan hücre içi yollar şematize edilmiştir. ADH: antidiüretik hormon, AC-6: adenilil siklaz 6, ER: endoplazmik retikulum. MEK: MAPK/ERK kinaz, mTOR: mammalian target of sirolimus, PC-1: polikistin-1, PC-2: polikistin-2, ER: endoplazmik retikulum, PKA: protein kinaz A, ErbB: epidermal growth factor, CFTR: kistik fibrozis transmembran iletkenlik regülatörü, V2R: vasopressin 2 reseptör, Gs: stimulan G proteini, Gi: inhibitör G proteini, R: reseptör.

KLİNİK ÖZELLİKLER

1) Böbrek ilişkili Bulgular

ODPKH ilişkili birçok böbrek belirtisi vardır. İdrar konantrasyon defekti ve glomerüler hiperfiltrasyon bazı çocuk ve adolesan hastalarda ilk renal bozukluk olarak gözlenmektedir. Hastaların tamamında böbrek boyutu yaş ile birlikte artar. Böbrek boyutundaki artış ve yapısal bozulmanın şiddeti; ağrı, hematüri, proteinüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi ODPBH komplikasyonları ile yakından ilişkilidir. Artan böbrek hacmi, çevre yapılara baskı yaparak ya da karın içi hacmini azaltarak çeşitli bulgulara yol açabilir.

ODPBH hastalarının üç yıl gözlemlendiği prospektif bir çalışmada; magnetik rezonans (MR) görüntüleme ile elde edilen total böbrek hacmi (TBH) ve kist hacminin ardışık ölçümlerinde ekspansiyonel bir artış tespit edilmiştir. Devamlılık gösteren bu artış, ortalama yıllık %5,3 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu artış PKD1 mutasyonu olan hastalarda daha fazladır. Boya göre ayarlanmış toplam böbrek hacmi (baTBH) ve hasta yaşı ile yapılan bir sınıflandırmada, klinik çalışmalar ve tedaviler için hasta seçiminde kullanılmak üzere önerilmektedir.

Ağrı ODPBH tanısı koyulmasına olanak sağlayan başlıca bulgulardan biri olup hastaların yaklaşık %60'ında görülmektedir. Ağrı sıklıkla yan ağrısı şeklinde prezente olmakla birlikte bazen sırta veya kasıklara vuran ağrı olarak da ortaya çıkabilir. Akut başlangıçlı ağrılar sıklıkla kiste ait komplikasyonlar ile ilişkilidir. Kronik ağrı kistlerin genişlemesine bağlı çevre yapıla-

Tablo 1—Nefronofitizis Varyantlarına İlişkin Genetik Karakter Özellikleri ve Klinik Bulgular

Nefronofitizis Varyantları/ Tipleri	Gen Mutasyon Sıklığı	SDBH Medyan Yaş	İzole NPHP	NPHP İlişkili Ekstra-Renal Bulgular			
				Yaygın Retinal Dejenarasyon	Karaciğer Fibrozisi	Situs Inversus	Diğer Bulgular
NPHP1	NPHP1 (~%25)	13	+	+	-	-	-
NPHP2	Inversin (~%2)	3	+	+	+	+	HT, VSD
NPHP3	NPHP3 (<%1)	19	+	+	+	+	MGS, KM
NPHP4	NPHP4 (~%3)	21	+	+	+	-	Amorozis
NPHP5	IQCB1 (~%4)	15	-	+	-	-	Amorozis
NPHP6	CEP290 (%1)	12		+	+	-	İA, KM, MGS, Amorozis, COACH Sendromu, MO
NPHP7	GLIS2 (<%0,5)	8	+	-	-	-	-
NPHP8	RPGRIP1L (<%1)	10	+	+	+	-	Amorozis, MGS,
NPHP9	NEK8 (<%0,5)	3	+	+	-	-	MGS benzeri

HT; hipertansiyon, İA; iskelet anormallikleri, KM; kardiyak malformasyon, MGS; Meckel Grubel Sendromu, MO; mikroftalmi, VSD; ventriküler septal defekt

NPHP1 (Jüvenil Nefronofitizis)

NPHP1’de meydana gelen delesyonlar ya da nokta mutasyonlar sonucunda juvenil nefronofitizis (nefronofitizis tip 1) gelişmektedir. Sorumlu gen NPHP1 olarak adlandırılmaktadır. Çocuklarda ve genç erişkinlik döneminde SDBH’nin en sık genetik geçişli nedenidir. Nefronofitizis vakalarının, dağılım aralığı geniş olmakla birlikte %20 ila %60’lık kısmını bu mutasyon oluşturmaktadır. Gene vakaların %90’dan fazlasına bu gende meydana gelen homozigot delesyonlar sebep olmaktadır. NPHP1 geni nefrosistin-1 adlı 733 aminoasitten oluşan proteini kodlamaktadır. Pirolinden zengin tirozin kinaz ve tensin gibi adhezyon kompleksi ile hücreler arası sinyal proteinleri arasında tanımlanan bir proteindir. Ayrıca bu protein nefrosistin-1, nefrosistin-2, nefrosistin-3 ve nefrosistin-4’le birleşme eğilimindedir. Birleşme akabinde oluşan çoklu protein kompleksleri hem hareketli hem de hareketsiz siliyer transisyonel zonda fonksiyonel rol oynamaktadırlar. Son yıllarda siliyer yapıların üst solunum yollarında yer aldığı göz önüne alınarak nazal örneklemeye ile NPHP1 mutasyonu olan hastalara tanı koyulabileceği yazarlar tarafından dile getirilmektedir.

basamaklarında etkisi olan parakrin bir sinyal yolu olan Wnt9b'yi etkileyerek transkripsiyonu uyarır, Pax2 ve Lim1'in ekspresyonunu sağlar. Pax2 ekspresyonu ve Ret sinyal yolları ile etkileşerek polaritenin sağlanması ve toplayıcı sistemin farklılaşmasında, ayrıca Irx1, Osr2, Pou3f3 ve Notch sinyal yollarını etkileyerek proksimal ve orta nefron segmentlerinin oluşumunda rol alır. Farklı aşamalarda meydana gelen hücre içi olaylar, HNF1- β 'nın ekspresyonunu ve aktivitesini düzenler. SNAIL, C/EBP ve mikro RNA'lar(miRNA) HNF1- β gen transkripsiyonunu kontrol eden faktörlerdir. Henüz bilinmeyen başka faktörler olduğu da düşünülmektedir. HNF1- β ile etkileşime giren proteinlerin genetik varyasyonlar sonucu HNF-1 β 'ya bağlanma yeteneğinin değişmesi böbrekte hipoplazi ya da kist oluşumuna yol açabilir.

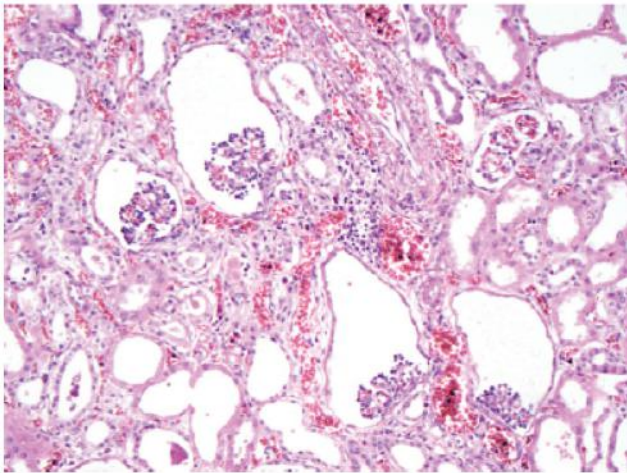
HNF1- β ilişkili bazı GKBH gelişiminde tübüler obstrüksiyonun rol oynadığı ileri sürülmüştür. Glomerüler kistlerin gelişimi, tübüler obstrüksiyon sonucu oluşan transkripsiyonel yeniden programlama ve siliya uzunluğundaki değişiklikler ile ilişkili bulunmuştur.

PATOLOJİ

Glomerülokistik böbrek hastalığı Bowman boşluğu ve komşu proksimal tübülün başlangıcında kistik dilatasyon ile oluşan kortikal mikrokistler ile karakterizedir. Glomerül yumağı normal olabilir ya da atrofik değişiklik içerir. GKBH'da Bowman boşluğundaki genişleme normalin 2-3 katına ulaşabilir. Böbrekler büyük, normal ya da küçük olabilir.

Ailesel hipoplastik GKBH'da böbrekler normalden küçük ve hipoplastik olup sıklıkla kistiklerde morfolojik bozukluklarla birliktedir. Kistler 1 cm'den küçüktür ve çoğu subkapsüler alanda bulunur. Glomerüllerin % 5'inden fazlasında kist vardır. Medullada kistler görülmez. Sendromik ve diğer kalıtsal GKBH'da tübülointerstisyel nefropati eşlik eder ve tübüler dilatasyon bulunur.

Histolojik incelemede glomerül, Bowman boşluğunda belirgin dilatasyon ile birlikte visceral epitel ile kaplı lümene doğru projeksiyon gösteren kapiller yumağı görülür. Glomerüller iskemik ve küçüktür. Tübüller normaldir (**Resim 1**). İnterstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Hafif periglomerüler fibrozis eşlik edebilir. Nefron ve damarların diğer bölümleri normaldir.



RESİM 1 • Ailesel hipoplastik glomerülokistik böbrek hastalığı. Bowman boşluğunun dilatasyonu ve atrofik glomerüller görülmekte. Tübülointerstisyel alanda proksimal ve distal tübüllerin farklılaşması normaldir. Doku otopsi örneği olduğundan akut tübüler hasara ait bulgular görülmektedir (33 No'lu kaynaktan alınmıştır).



ŞEKİL 1 • 4 yaşında kız olgunun, gövde ön ve arka yüzünde yer alan café-au-lait lekelerine ait görüntü (kırmızı ok)

Tablo 1—NF1'in Yaş Gruplarına Göre Ortaya Çıkma Şekilleri

Doğumdan-2 yaşa kadar

Café-au-lait lekeleri, psödoartroz, sfenoid kanat displazisi, optik gliom, pleksiform nörofibromlar (nadiren)

2-6 yaş

Aksiller çillenme, Lisch nodülleri, optik gliom, diğer SSS tümörleri, öğrenme güçlüğü veya konuşma gecikmesi, pleksiform nörofibromlar

6-10 yaş

Öğrenme güçlükleri, dikkat eksikliği bozuklukları, skolyoz, pleksiform nörofibromlar, diğer kanser türleri (örn., rabdomyosarkomlar) riskinde artış, baş ağrıları

Adölesan

Deri altı ve kutanöz nörofibromlar, önceden var olan pleksiform nörofibromların malign transformasyonu, izole MPSKT, hipertansiyon

Erişkin

Artan sayıda kutanöz ve deri altı nörofibromlar, MPSKT, hipertansiyon

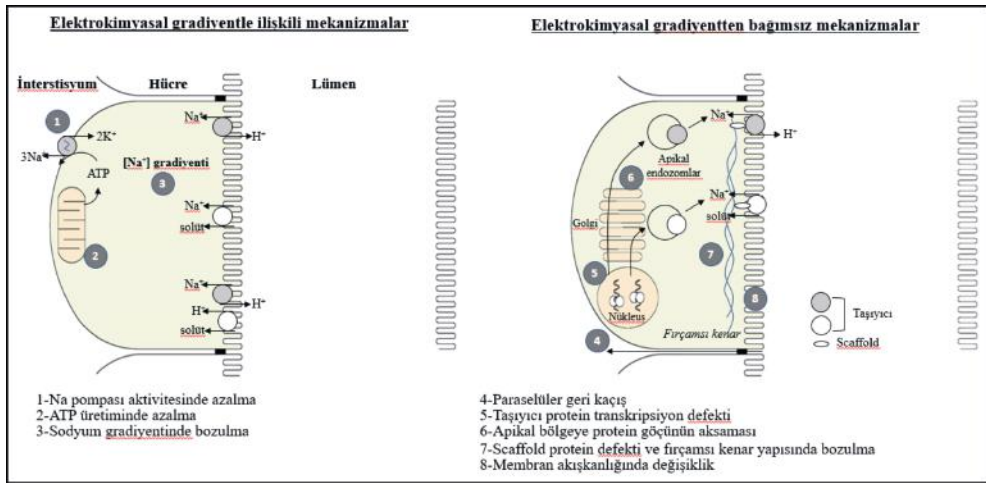
MPSKT: malign periferik sinir kılıfı tümörleri

SIKLIK VE EPİDEMİYOLOJİ

Sekonder nedenlerin etiolojide yaygın yer tutması ve hastalık gruplarının heterojen olması nedeni ile izole primer Fanconi sendromuna ilişkin olarak epidemiyolojik veriler kısıtlıdır. Bununla birlikte, primer formlar için bildirilen mutasyonların her biri az sayıda olguda ve küçük akraba gruplarında tanımlanmıştır. En sık eşlik ettiği genetik geçişli hastalık sistinozistir. Genetik geçişli renal tübüler hastalıkların Türkiye'deki sıklığını belirlemeye yönelik olarak incelenen bir kohortta 226 olgu arasında renal Fanconi sendromu oranının %25,3 olduğu, bu olguların %65'inde sistinozis, %15'inde Wilson hastalığı bulunduğu bildirilmiştir.

PATOFİZYOLOJİ

Fanconi sendromu gelişimindeki patofizyolojik mekanizmalar henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Mevcut bilgilerin büyük kısmı deneysel modellerden elde edilmiştir. Patofizyolojik mekanizmalar elektrokimyasal gradiyentle ilişkilerine göre gruplandırılabilir (Şekil 1).



ŞEKİL 1 • Fanconi sendromunda transport defektleri ile ilgili olası mekanizmalar.

Elektrokimyasal Gradiyentle İlişkili Mekanizmalar

Proksimal tübülün yüksek reabsorbsiyon kapasitesi parasellüler, apikal ve bazolateral permeabilitenin ve elektrokimyasal gradiyentin sürdürülmesine bağlıdır ki bu da bazolateral membrandaki Na-K-ATPaz pompası ile sağlanır. Oluşturulan elektrokimyasal gradiyent ve intrasellüler elektronegativite, çoklu transport (sodyum bağımlı glukoz, aminoasit ve fosfat), iyon değişimi (Na^+/H^+ değiştiricisi tip 3 NHE3) ve pasif difüzyon için kullanılır. Proksimal tübülde reabsorbsiyonun sağlıklı biçimde sürdürülmesi yüksek miktarda enerji gerektirir ve bu enerji mitokondriyal oksidatif fosforilasyon sayesinde karşılanır. Sistin, maleik asit, süksinil kolin gibi maddelere maruz bırakılan hayvanlarda poliüri, fosfatüri, glukozüri ve aminoasidüri geliştiği; bu hayvanlardan izole edilen proksimal tübül hücrelerinde solüt ve sıvı transportunun; oksijen tüketiminin ve glukoz, laktat, bütirat ve süksinat oksidasyonunun azaldığı

anlamı değiştiren mutasyon Ala313Val, Gly741Arg, Arg861Cys, Leu859Pro ve Cys994Tyr'dir. Çinli GS hastaları arasında en yaygın görülen anlamı değiştiren mutasyonlar Thr60Met, Asp486Asn, Arg913Gln ve Arg928Cys'dir. **Tablo 1'de** GS'li hastalarda Ekim 2021'e kadar yayımlanmış tüm SLC_{12A3} genetik varyantları gösterilmiştir.

DCT'de, SLC_{12A3} gen mutasyonlarının neden olduğu SLC_{12A3}'ün işlev bozukluğu GS'ye yol açar, zira bu mutasyonların neden olduğu aminoasit değişiklikleri, proteinin üçüncül (ter-siyer) yapısında değişikliklere neden olur ve proteinin işlevi azalır. Buna rağmen SLC_{12A3} gen mutasyonlarının, protein fonksiyonu üzerindeki etkileri ile ilgili olarak bilgiler hala sınırlıdır zira bu tip araştırmalar belirgin zorluk derecesine sahip araştırmalardır. Çünkü ilk olarak, farklı popülasyonların farklı ve sık görülen mutasyonları lokasyon ve ait olduğu kökenle ilgili (atasal) çeşitlilikler göstermektedir. İkinci olarak, farklı gen mutasyonları, protein yapısında ve işlevinde farklı değişikliklere neden olabilir. Öte yandan, son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, in vitro ve in vivo SLC_{12A3} mutasyonlarının işleviyle protein konfigürasyonlarını bütün-leştirebilmiştir. Şöyle ki, farklı mutasyona uğramış SLC_{12A3} geninin mutasyonu sonucunda SLC_{12A3} protein ekspresyonunda bir azalma, plazma membranında azalmış bir miktara, pro-tein glikozilasyonunda bozulma, ve/veya fosforilasyonda aksama saptanabilmektedir.

Tablo 1—SLC12A3 Geni ile İlgili Önemli Bilgiler

Gen sembolü	SLC12A3
Gen veritabanlarındaki kodları	HGNC: 10912 Entrez Gene: 6559 Ensembl: ENSG00000070915 OMIM: 600968 UniProtKB: P55017
Yerleştiği kromozom	16q13
Genomik yerleşimler	chr16:56,865,207-56,915,850 (GRCh38/hg38) RefSeq DNA Sequence NC_000016.10 Size: 50,644 bases; Orientation: Plus strand
Protein	Accession: P55017 Second accessions: A8MSJ2; C9JNN9 Size: 1021 amino acids Molecular mass: 113139 Da
RefSeq mRNAs	NM_000339.3; NM_001126107.2; NM_001126108.2
miRNA'ları	hsa-miR-136-5p; hsa-miR-335-5p; hsa-miR-515-5p; hsa-miR-519e-5p; hsa-miR-623; hsa-miR-629-3p; hsa-miR-676-3p; hsa-miR-1273e; hsa-miR-2355-3p; hsa-miR-4287; hsa-miR-4329; hsa-miR-4469; hsa-miR-4524a-3p; hsa-miR-4685-3p; hsa-miR-4780; hsa-miR-5680; hsa-miR-6867-3p; hsa-miR-6780b-3p; hsa-miR-6863; hsa-miR-7113-3p
Biyolojik fonksiyonu	Renal tiyazide duyarlı bir sodyum klorür yardımcı taşıyıcısını kodlayarak distal kıvrımlı tübülde sodyum ve klorür emilimine aracılık eder.
İlişkili hastalıklar	Gitelman sendromu Bu gendeki Arg913Gln varyasyonu diyabetik böbrek hastalığıyla ilişkili bulunmuştur
İlaç hedefi	Tiyazid grubu diüretikler

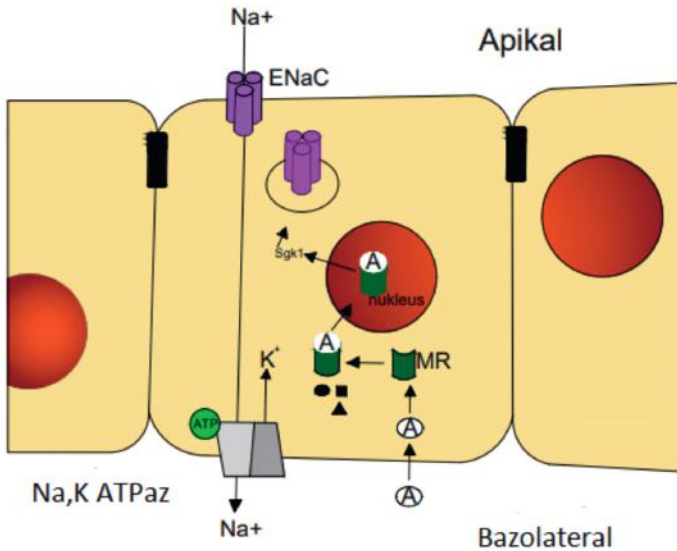
(Li N, Gu HF. Genetic and Biological Effects of SLC12A3, a Sodium-Chloride Cotransporter, in Gitelman Syndrome and Diabetic Kidney Disease. Front Genet 2022 May 3;13:799224., izinle yayınlanmıştır).

Epitelyal Sodyum Kanalları (ENaC)

ENaC distal nefronun bağlayıcı tübül (CNT) kısmında Na emilimini sağlar. ENaC; α , β ve γ olmak üzere üç subüniteden oluşan, heteromultimerik bir proteindir. ENaC subüniteleri sırasıyla kromozom 12p13 üzerindeki *SCNN1A* geni ve kromozom 16p12 üzerindeki *SCNN1* ve *SCNN1G* genleri tarafından kodlanmaktadır. Tüm bu subüniteler aminoasit düzeyinde %35 homolojiye sahiptir ve benzer konfigürasyona sahiptir, iki adet transmembran α heliks, kısa bir hücre içi aminoasit ve karboksit terminal ucu ve proteinin üçte ikisini oluşturan büyük bir hücre dışı halkadan oluşmaktadır.

Epitelyal Hücreler Üzerine Aldosteron Etkisi

Aldosteron toplayıcı kanaldaki idrar sodyum ve potasyum konsantrasyonunu en son aşamada düzenler. Etkisini MR'ye bağlanarak gösterir (Şekil 1). MR serbest halde çeşitli şaperon proteinlere bağlı olarak sitoplazmada bulunur. Aldosteron epitelyal membrandan pasif olarak geçerek MR'ye bağlanır. Bağlandıktan sonra reseptörde üç boyutlu yapı değişikliği ve şaperon proteinlerden ayrılma gerçekleşir. Liganda bağlanmış reseptör nükleusa geçer ve intranükleer kümelerde birikir. Ligand bağlı reseptör aldosteronun hedef genlerinin promoter bölgelerine bağlanır ve hormon ilişkili gen transkripsiyonunu başlatır. Sodyum transportu sinyalleşme faktörlerinin transkripsiyonu ile aktive edilir. Transepitelyal sodyum transportu, transport proteinleri sayıca artmaksızın gerçekleşir. İlk olarak uyarılan sinyalleşme faktörü serum ve glukokortikoid uyarılmış kinaz 1 "serum and glucocorticoid induced kinase 1" (Sgk1) dir. Aktive edilmiş Sgk1, neuronal precursor cell expressed developmentally down regulated 2 (Nedd4-2) proteini aktive eder. Böylece Nedd4-2, ENaC ile etkileşime girip ENaC'ın hücre membranında birikmesini ve transepitelyal sodyum transportunun gerçekleşmesini sağlar. Daha sonra ENaC proteinlerin translasyonu ve yerleşimi, bazolateral Na,K-ATPaz ve apikal K⁺ kanallarının (ROMK) arttırılması gerçekleşir.



ŞEKİL 1 • Aldosteron aracılı tübulepitel hücresinden sodyum emilim mekanizması. Aldosteron (A), Epitelyal sodyum kanalı (ENaC), potasyum (K), Mineralokortikoid reseptör (MR), sodyum (Na), serum ve glukokortikoid-regulated kinaz (sgk 1)

RENAL TÜBÜLER ASİDOZUN GENEL GÖRÜNÜMÜ VE PATOFİZYOLOJİSİ

Akciğerler ve böbrekler vücuttaki asit-baz dengesinin korunmasından sorumludur. Alveolar ventilasyon ile karbondioksiti uzaklaştırırken, böbrekler filtrelenmiş bikarbonatı geri alır ve diyet proteininin metabolizması tarafından üretilen hidrojen (veya diyet asitten daha fazla baz ürettiğinde bikarbonat) iyonlarını atar. Tampon sistemlerinin birincil görevi ise asit-baz bozukluklarında kan pH'sındaki ciddi değişiklikleri önlemektir. pH ile HCO_3^- ve PCO_2 değerleri arasında matematiksel bir ilişki vardır

Renal tübüler asidoz (RTA) terimi, bikarbonatın (HCO_3^-) yeniden emilmesinde, hidrojen iyonunun atılmasında (H^+) veya her ikisinde birden oluşan bir grup taşıma kusuru için kullanılır. Bu durum ilk olarak 1935'te tanımlanmış, 1946'da renal tübüler bozukluk olarak doğrulanmış ve 1951'de "renal tübüler asidoz" olarak adlandırılmıştır.

"Renal tübüler asidoz" (RTA) terimi, göreceli olarak iyi korunmuş bir glomerüler filtrasyon hızına rağmen, böbrek tübüllerinin asit-baz dengesini korumak için gereken normal işlevlerini yerine getirme yeteneğindeki kusurlar nedeniyle metabolik asidozun geliştiği bir grup bozukluğu ifade eder. Tüm RTA formları, normal bir anyon açıklığı (hiperkloremik) metabolik asidoz ile karakterize edilir. Metabolik asidozun bu formu genellikle ya hidrojen klorürün net tutulmasından ya da hidrojen klorüre (amonyum klorür gibi) metabolize olan bir tuzdan ya da sodyum bikarbonat ya da eşdeğerinin net kaybından kaynaklanır. Böbrek fonksiyonunda önemli bir bozulma olmayan hastalarda normal anyon açıklığı asidozun en yaygın nedeni ishaldir.

BÖBREKLERİN ASİT-BAZ VE POTASYUM DENGESİNDEKİ ROLÜ

Tipik (asit üreten) bir Batı diyeti alan bireylerde asit-baz dengesini korumak için, böbrekler filtrelenmiş bikarbonatı geri alır ve esas olarak kükürt içeren amino asitlerin metabolizmasından türetilen günlük asit yükünü atar.

Filtrelenmiş Bikarbonatın Geri Kazanılması (Reclamation):

Glomerüller tarafından filtrelenen bikarbonat, ağırlıklı olarak proksimal tübüller tarafından sodyum-hidrojen değişiminin bir sonucu olarak dolaşıma geri döner. Filtrelenen yükün yak-

Tablo 1—Nefrojenik Diabetes İnsipidus Nedenleri

- Edinsel: %90
 - Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
 - Nefronofitizis ve medüller kistik böbrek hastalığı kompleksi
 - Orak hücreli nefropati
 - Obstrüktif üropati
 - Medüller sünger böbrek
 - Piyelonefrit
 - Hiperakalsemi
 - Amiloidoz
 - Sjögren sendromu
 - Bardet-Biedl sendromu
 - Belirli kanserler (örn. miyelom, sarkom)
 - Birçok ilaç, özellikle lityum, fakat aynı zamanda diğerleri (örneğin, demeklosiklin, amfoterisin B, deksametazon, dopamin, ifosfamid, ofloksasin, orlistat)
 - Muhtemelen kronik hipokalemi nefropati
- Konjenital: %10
 - X bağlı AVPR2 mutasyonu (en sık)
 - Otozomal dominant AQP2 mutasyon
 - Otozomal resesif (nadir) AQP2 mutasyon

Hastaların yaklaşık %10'u, otozomal resesif veya baskın bir kalıtım modelini takip eder. Bu hastaların çoğunda AQP2'de mutasyon olmasına rağmen, yaklaşık %2'sinde yoktur ve bu hastalarda NDI'nin genetik nedeni bilinmemektedir. Günümüze kadar, NDI'ye neden olan AQP2 geninde bulunan 62 mutasyon tanımlanmıştır. Otozomal dominant ya da resesif (nadir) özellik gösteren bu hastalıkta hastalar, AQP2 genindeki mutasyon nedeniyle ya homozigottur ya da compound heterozigottur. %70'i yanlış anlamlı mutasyon, %16'si küçük delesyon ve insersiyonlar nedeniyle oluşan çerçeve kayması mutasyonları, %8'i anlamsız mutasyonlar ve %6'sı da splice site mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar iki tip sonuç meydana getirmektedir. Mutasyonlar ya AQP2'nin sinyali almasını engelleyerek fonksiyonel AQP2'nin membrana ulaşmasını baskılar ya da AQP2'nin membran üzerinde por yapısını oluşturmasını engelleyerek, su kanalı görevi görmesini baskılar.

Mamenko ve ark. SHR-A3 sıçanının, endoplazmik retikulum Ca^{2+} sensörü olan SOCE'yi tetikleyen stromal etkileşim molekülü 1'i (STIM1) kodlayan gende yeni bir truncating mutasyonuna sahip olduğunu gösterdi. SHR-A3 sıçanlarında bulunan STIM1 mutasyonunun artan idrar hacmi, polidipsi, hipertonic plazma ve artmış vazopressin seviyeleri ile birlikte bozulmuş idrar konsantrasyon yeteneği ile sonuçlandığını göstermek için fizyolojik çalışmalar yaptı. Böylece, SOCE ve STIM1 aracılığıyla NDI için yeni bir genetik mutasyon ve yeni bir fizyolojik mekanizma tanımladı ve idrar konsantrasyon mekanizmasında Ca^{2+} sinyalleşmesi için önemli bir rol ortaya koydu. Kalıtsal NDI'li bazı hastalarda hafif bir fenotip vardır; Bebeklik döneminden sonra, genellikle poliüri veya enürezisin değerlendirilmesi için normal gelişimle ortaya çıkarlar ve tipik olarak DDAVP uygulamasından sonra orta düzeyde idrar ozmolalitesi gösterirler (plazma ozmolalitesinden daha büyük ancak <800 mosm/kg). Kısmi NDI'li hastalar tipik olarak AVPR2 veya AQP2'nin kısmi işleviyle sonuçlanan mutasyonlar taşır. Kısmi NDI ile ilişkilendirilen ilk mutasyon, AVPR2'deki Asp85Asn mutasyonuydu. İlginç bir şekilde, başka bir yanlış anlamlı mutasyon olan Val88Met, bazı hastalarda kısmi NDI ve diğerlerinde tam NDI ile ilişkilendirilmiştir.

türleri arasında ayırıcı tanı;kompleman, fibrinojen, immünglobulin veya hafif zincir tespiti olmaksızın biyopsi numunelerinde immünfloresan ile sağlanabilir. Renal amiloid prognostik skoru (RAPS); glomerüler, vasküler ve interstisyel amiloid A birikiminin yanı sıra glomerüler skleroz, interstisyel inflamatuvar infiltrasyon ve/veya fibrozis ve tübüler atrofiyi de değerlendirir. Böbrek biyopsisi, spesifik glomerülopatinin ayırıcı tanısında, amiloid böbrek yükünün ve kronik böbrek hasarının miktarının belirlenmesinde hala altın standarttır.

Serum amiloid A; periyodik ateş sendromları, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kistik fibrozis ve kronik enfeksiyonlar gibi inflamatuvar hastalıklarda N-terminal fragmanının birikmesinden dolayı AA amiloidozunu indükleyebilir. SAA proteini, inflamatuvar süreçlerin bir parçası olarak pro-IL-1 β , IL-6, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve prostaglandin E2 (PGE2) ekspresyonunu güçlendiren sitokin benzeri bir rol oynar. SAA titresinin periyodik olarak değerlendirilmesi, CRP veya ESR'ye kıyasla ataksız dönemlerde bile subklinik rezidüel inflamasyonu saptamadaki daha yüksek duyarlılığı nedeniyle AAA hastalarının klinik yönetiminde merkezi bir role sahiptir. Sekonder amiloidozun başlangıcı için öngörücü bir faktör olarak kabul edilemese de SAA;amiloidoz geliştirmiş olan hastaların takibinde güvenilirlik göstermiştir.

Tipik ataklar ile majör, minör ve destekleyici kriterlerden uygun kombinasyonu olan hastalarda AAA tanısı konulabilir (**Tablo 2**):

Tipik ataklar; seroziteye bağlı ağrı ataklarının en az 3 kez tekrarlaması, ateş varlığı (rektal sıcaklık 38°C üzerinde) ve atak süresince süreklilik göstermesi ile tanımlanır. Tek başına ateş atakları, tekrarlayan ve kısa süreli görünüyorsa ve saptanabilir başka bir nedeni yoksa tipik olarak kabul edilir.

Tanı için:

- ≥ 1 majör kriter
- ≥ 2 minör kriter
- 1 minör artı 5 destekleyici kriter
- 1 minör kriter artı ilk 5 destekleyici kriterin ≥ 4 'ü

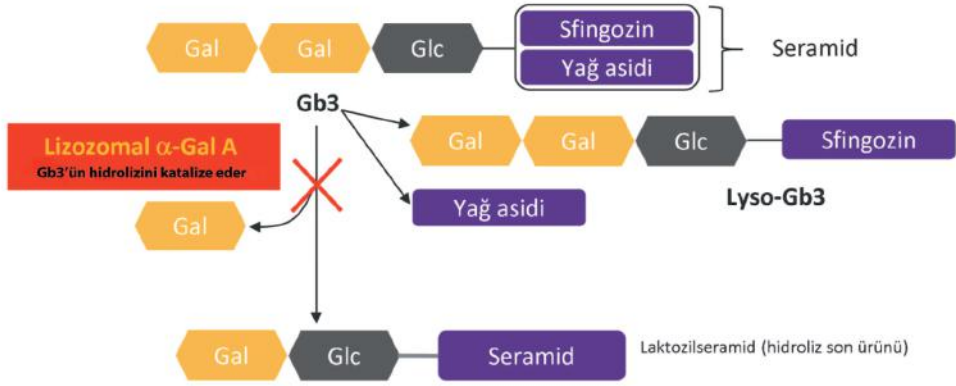
Tablo 2—Ailevi Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri

Majör Kriterler:	Minör Kriterler:
• Peritonit (genelleştirilmiş) • Plevrit (tek taraflı) veya perikardit • Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) • Ateş • İnkomplet peritonit atağı	• İnkomplet plevrit • İnkomplet Monoartrit • Egzersiz ile bacak ağrısı • Kolşisine olumlu yanıt
Destekleyici Kriterler:	
• Aile öyküsü • Uygun etnik köken • Hastalığın başlangıcındaki yaş <20 • Yatak istirahati gerektiren şiddetli atak • Atığın spontan gerilemesi • Ataklar arasında semptomsuz aralık • Lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A ve fibrinojen için bir veya daha fazla anormal laboratuvar sonucuyla birlikte geçici inflamatuvar yanıtla ilişkili ataklar • Epizodik proteinüri veya hematüri • Negatif laparotomi öyküsü • Ebeveynlerin akrabalığı	

Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al: Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 40:1879–1885, 1997'den Tel Hashomer Medical Center tarafından geliştirilmiştir.

PATOGENEZ VE PATOFİZYOLOJİ

Fabry hastalığında GLA genindeki mutasyon sonucu glikosfingolipidlerin metabolizmasından sorumlu lizozomal alfa-galaktosidaz A enziminin yapı ve fonksiyonu bozulur. Lizozomal AGAL, bir sfingolipid olan globotriaçil seramid (Gb3) hidrolizinde görevlidir (Şekil 1). Lizozomlarda biriken Gb3'ün nonenzimatik dönüşümü sonucu globotriaçil sfingozin (lyso-Gb3 veya lyso-GL-3) oluşur ve artmış lyso-Gb3 plazmada tespit edilebilir.¹⁷



ŞEKİL 1 • Alfa-Galaktosidaz A enziminin katalize ettiği reaksiyon. Kaynak 17-19dan yararlanılarak hazırlanmıştır.

Gb3 özellikle böbrekler, kalp, sinir sistemi ve derideki kan damarlarını döşeyen epitel hücrelerinde birikir. Birikimin yanı sıra biriken glikosfingolipidlerin immünojenik olması sonucu immün sistem aktivasyonu, inflamasyon ve oksidatif stresin de doku hasarının gelişmesinde katkısı olduğu düşünülmektedir.

Gb3, invaryant doğal öldürücü T hücrelerini iki yolla aktive eder. İlk olarak, endojen bir ligand gibi davranarak Toll like reseptör 4'e (TLR4) bağlanır ve onu aktive eder. İkinci olarak antijen sunucu hücre tarafından Gb3 invaryant doğal öldürücü T hücrelerine bir antijen olarak sunulur. Bunun sonucunda çeşitli proinflamatuvar sitokinler salgılanır. TLR4'ün aktivasyonu antijen sunucu hücrelerin ve invaryant doğal öldürücü T hücrelerinin etkileşimini kolaylaştırır.

İmmün aktivasyonun sonucu olarak Fabry hastalarında inflamatuvar sitokin üretimi tetiklenir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Fabry hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde interlökin bir beta (IL-1β) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) ekspresyonu artar. Fabry hastalarında IL-1β ve TNF-α'ya ek olarak, interlökin altı (IL-6) üretimi de artar. Bu nedenle Gb3 ve yan ürünlerinin birikiminin bağışıklık sisteminin aktivasyonu yoluyla doku hasarına neden olduğu ileri sürülmüştür.

RENAL TUTULUMUN PATOGENEZİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

Gb3'ün, böbrekte birçok farklı hücrede birikmesi Fabry nefropatisine yol açan nedenlerin başında gelir. Birikim olan hücrelerden bazıları; podositler, tübüler hücreler, glomerüler en-



ŞEKİL 4 • Bir Fabry hastasında lomber bölgede yer alan anjiokeratomlar. Hastanın izni ile hazırlanmıştır..

Otonom Sinir Sistemi Tutulumu

Otonom sinir sistemi tutulumunun farklı organ ve sistemlerdeki semptomların ortaya çıkmasından sorumludur; gastrointestinal dismotilite, postprandial karın krampları ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar sık görülen bulgulardır. Ayrıca terleme bozuklukları, tükürük ve gözyaşı üretiminde azalma, serebrovasküler dolaşım değişiklikleri ve ortostatik kardiyovasküler kontrolde de azalma otonom sinir sistemi tutulumuna bağlı gelişebilir.

Gastrointestinal Bulgular

Gastrointestinal tutulum bulguları; epizodik ishal, yemek sonrası gaz ve ağrı, hızlı dolgunluk, mide bulantısı ve kusma olarak sayılabilir. Bu tutulum sonucu hastalarda sıklıkla kilo kaybı gelişir.

Oftalmolojik Bulgular

Korneada neredeyse patognomonik olan şerit şekilli bulutlama kornea verticillata veya vorteks keratopati olarak adlandırılır ve görme bozukluğu yapmaz. Amiodaron veya klorokin kullanımı benzer bulgulara neden olabilir.

İki taraflı arka lens bulanıklığı (Fabry kataraktı), göz kapağı ödemi ve konjonktival vasküler anomaliler (venöz damarlara artmış kıvrımlanma, venöz vasküler anevrizmal genişleme, küçük kan damarlarında “çamurlaşma/sludging”) de görülebilir.

Diğer Organ Tutulumları

Kulak tutulumu kulaklarda çınlama, baş dönmesi, işitmede azalma gibi bulgulara neden olabilir. Nadiren Gb-3'ün akciğerlerde bronşlarda birikimine bağlı kronik obstrüktif akciğer hastalığı tablosu görülebilir.

Semptomatik tedavi öncelikle ağrının kontrolüne odaklanır. Geleneksel ağrı kesicilere yanıt zayıftır. Gabapentin, karbamazepin ve fenitoin gibi antikonvülzanlar denenebilir. Bazı vakalarda narkotik analjeziklere yanıt alınmaktadır, ancak yan etki sorunları nedeniyle kullanımları kısıtlanabilir. Anjiokeratomları argon lazer ile veya şiddetli vakalarda sıvı nitrojen ile tedavi edilmeye çalışılabilir. Gastrointestinal semptomlar için pankrelipaz, metoklopramid, H2 blokerleri, loperamid kullanılabilir. İnmenin önlenmesi için antiagregan/antikoagülan tedavi başlanabilir. Yüksek riskli hastalarda kardiyak pacemaker takılabilir. Proteinürisi olanlarda özellikle hipertansiyon da eşlik ediyorsa ACE inhibitörü veya ARB kullanılabilir. Bazı yazarlar D vitamini kullanılmasını da önermişlerdir. Fabry hastalığı ve renal tutulumu olan birçok hasta diyaliz ve/veya böbrek nakline gerek duyacaktır. Nakledilen böbreklerde Gb3 birikimi görülmediği gibi, böbrek nakillerinde 5 yıllık organ sağkalımı ortalamanın üzerindedir.

Fabry Hastalığının Spesifik Tedavisi

Fabry hastalığının spesifik tedavisi için güncel standart enzim replasman tedavisidir (ERT). Bunun yanı sıra farmakolojik şaperon tedavisi, substrat azaltıcı tedavi, gen tedavisi gibi bazı yeni tedavi seçenekleri ve ayrıca GLA promoter aktivasyonu, rezidüel enzim aktivasyonu ve protein hemostaz regülasyonu gibi deneysel tedaviler de araştırılmaktadır.

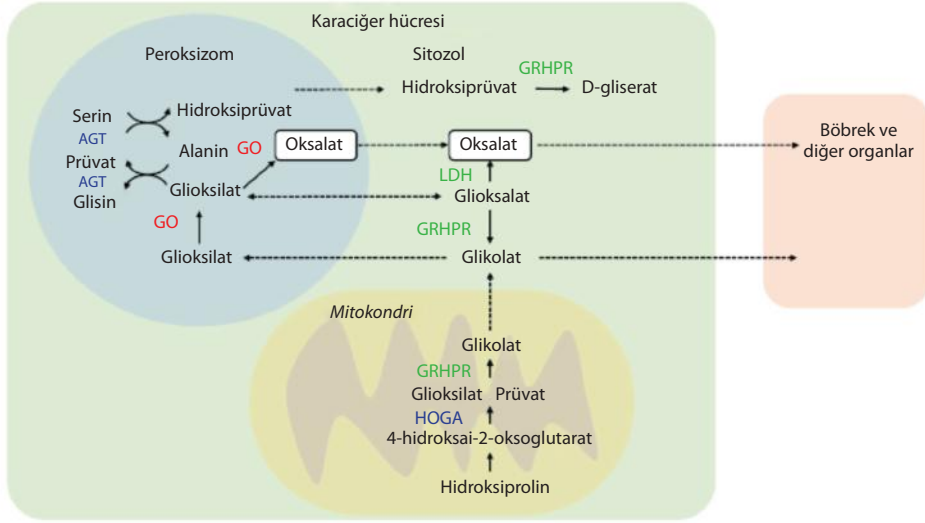
Şaperon, özellikle katlanma kusuruna neden olan belli bazı mutasyonlarda enzimin lizozoma geçişini kolaylaştıran ufak bir moleküldür. Oral yoldan kullanılabilir ancak, her mutasyon için uygun değildir, muhtemelen tüm hastaların %30'unda yararlı olabilir. Kombinasyon tedavisinin incelendiği bir Faz II çalışmada ERT'ye göre kombine tedavinin daha etkin olabileceği konusunda ön bulgular alınmıştır.

Glukozil seramid sentaz inhibitörü genotipten bağımsız olarak oral tedavi imkanı sağlar. Henüz Faz çalışmaları yapılmaktadır. Glukozil seramid sentaz glikosfingolipid sentezinin ilk aşamasına görevlidir, bu enzimin inhibisyonu Gb3 yükünü azaltır. Tek başına tedaviden ziyade ERT ve/veya şaperon tedavisi ile beraber kullanılması daha etkin sonuçlar verebilir. Hayvan çalışmalarında AGAL geni farelere viral vektör (adenovirüs veya retrovirüs ile) başarıyla olarak transfer edilmiştir. Enzim aktivitesi 6. aydan itibaren artmaya başlamıştır. İnsanlarda hemofilide benzeri bir yaklaşım başarı ile kullanılmıştır. Vektör nötralize edici antikorlar nedeniyle başarı şansı düşebilir. Ancak uzun dönem veri olmaması ve çocukta genom değişikliği tedavinin uygulanması gibi etik konular uygulamadaki potansiyel sorunlardır.

Enzim Replasman Tedavisi

Rekombinant insan a-galaktosidaz A (agalsidaz) ile ERT, Fabry hastalığının etyolojisine yönelik halihazırda ülkemizde mevcut olan tek tedavidir. Agalsidaz alfa (Replagal) ve beta (Fabrazyme) olmak üzere iki farklı farklı preparat mevcuttur. İki farklı ürünü karşılaştırılması Tablo 4'te görülmektedir. Tedavi etkinliği açısından iki ürün arasında belirgin bir üstünlük gösteren kesin çalışmalar yoktur. Her iki preparat ile renal sonlanımda ve mortalitede iyileşme olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Vaka serileri ve pazarlama sonrası surveyans veri tabanları, sınırlamalarına rağmen, ek bilgiler sağlanabilmektedir. Bunlara göre daha erken tedavi daha iyi sonlanım ile ilişkilidir. Bu gözlem, sekonder geri döndürülemez doku hasarı meydana gelmeden önce sağlanan glikolipid klirensinin terapötik olarak en fazla etkili olduğu hipoteziyle uyumludur. Tedavisiz kaldığında Fabry hastalığı yaşam beklentisini erkeklerde yaklaşık 15–25 yıl, kadınlarda 15 yıl azaltmaktadır.



ŞEKİL 1 • Hepatositte gliksilat metabolizması ve primer hiperoksalüride gözlenen enzim eksiklikleri. AGT: Alanin-Gliksilat aminoTransferaz. GO: Gliksilat Oksidaz. GRHPR: Gliksilat Redüktaz-Hidroksipüvat Redüktaz. HOGA: 4-Hidroksi-2-OxoGlutarat Aldolaz. LDH: Laktat Dehidrogenaz. (1 Nolu kaynaktan uyarlanmıştır).

PH Tip 1, vakaların yaklaşık olarak %70-80'inden sorumludur ve primer hiperoksalürinin en ağır formudur. Vakaların yarısında genç erişkinlik döneminde son dönem böbrek hastalığına neden olacak hızlı ilerleyen böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir.

AGXT geni, 2. kromozomda yer almakta (2q36-37) ve 43 kDalton'luk AGT proteinini kodlamaktadır. AGT geninde; genin 11 ekzonunda da görülebilen 190'dan fazla varyant tanımlanmış. Genetik varyantların büyük çoğunluğunda (%75) enzim aktivitesinin tümden kaybına neden olabilecek tek nükleotid yer değiştirme mutasyonları (missense, nonsense ve splice site mutasyonları) ve kalanında delesyon ve insersiyon tespit edilmiş.

PH Tip 2: Primer hiperoksalüri vakalarının yaklaşık %10'undan sorumludur. Dokuzuncu kromozoma lokalize GRHPR (Gliksilat Redüktaz-Hidroksipüvat Redüktaz) geni ile ilişkilidir. GRHPR geni, normal şartlarda gliksilatı glikolata götüren sitozolik GRHPR enzimi kodlar. Primer hiperoksalüri tip 1'de görülen AGT enzim defektinden farklı olarak; bu enzim karaciğerde yaygın şekilde bulunur. GRHPR enziminin patolojik varyantları gliksilat ve hidroksipüvat birikimine neden olur. Biriken gliksilat LDH enzimi ile oksalata; hidroksipüvat ise L-gliserata dönüştürülür (Şekil 1). Bu metabolitler idrar yolu ile atılır ve oksalat atılımı tekrarlayan böbrek taşlarına neden olur.

GRHPR geni, 9. kromozomda yer almakta (9p11) ve 36 kDalton'luk bir protein kodlamaktadır. Kırktan fazla mutasyon tanımlanmıştır. En sık görülen (vakaların yaklaşık %40'unda görülen) mutasyon ekzon 2'deki tek baz çiftinin delesyonudur (c.103delG).

PH Tip 3: Primer hiperoksalürinin en hafif formudur ve vakaların yaklaşık %5-10'undan sorumludur. Onuncu kromozoma lokalize HOGA1 geni ile ilişkilidir. HOGA1geni, karaciğere spesifik mitokondrial 4-Hidroksi-2-OxoGlutarat Aldolaz enzimini kodlamaktadır.

yoğun bakım hastalarında ve eşzamanlı diğer elektrolit bozukluklarının bulunduğu hastalarda çok daha yüksek olduğu bilinmektedir. Hipomagnezemi sebepleri genel anlamda 3 kategoride değerlendirilebilir. Azalmış alım (diyetle yetersiz alım, alkol bağımlılığı vs.), ekstrasellüler bölgeden intrasellüler bölgeye redistribüsyon (refeeding sendromu, aç kemik sendromu vs.) ve gastrointestinal sistemden (diyare, kusma, fistüller vs.) veya renal sistemden (ailesel veya kazanılmış durumlar) artmış kayıplar yoluyla olabilir. Hipomagnezemi asemptomatik hastalıktan hayatı tehdit edici aritmilere kadar geniş bir spektrumda karşımıza çıkabilir (**Tablo 1**). Kas güçsüzlüğü, tremor, nöbet ve parestezi gibi nöromusküler semptomlar, torsa des pointes, ventriküler fibrilasyon ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler bulgular ve hipokalemi ve hipokalsemi gibi metabolik bozukluklar görülebilir.

Magnezyum miktarının değerlendirilmesi için kullanılan en yaygın test serum magnezyum düzeyidir. Diğer sık kullanılan testler serum iyonize magnezyum düzeyi ve 24 saatlik idrar magnezyum ekskresyonudur. Total serum magnezyum değerinin $<1,7$ mg/dL olması hipomagnezemi olarak değerlendirilir. Renal ve gastrointestinal magnezyum kaybının ayırıcı tanısında, 24 saatlik idrarda magnezyum atılımı veya rastgele idrar örneğinde magnezyumun fraksiyonel ekskresyonu hesaplanabilir. Normal böbrek fonksiyonları olan birinde 24 saatlik idrarda >10 - 30 mg magnezyum olması veya magnezyumun fraksiyonel ekskresyonunun $>\%2$ olması durumunda renal magnezyum kaybı tanıda düşünülmelidir.

Tablo 1—Hipomagnezeminin Klinik Bulguları

Nöromusküler

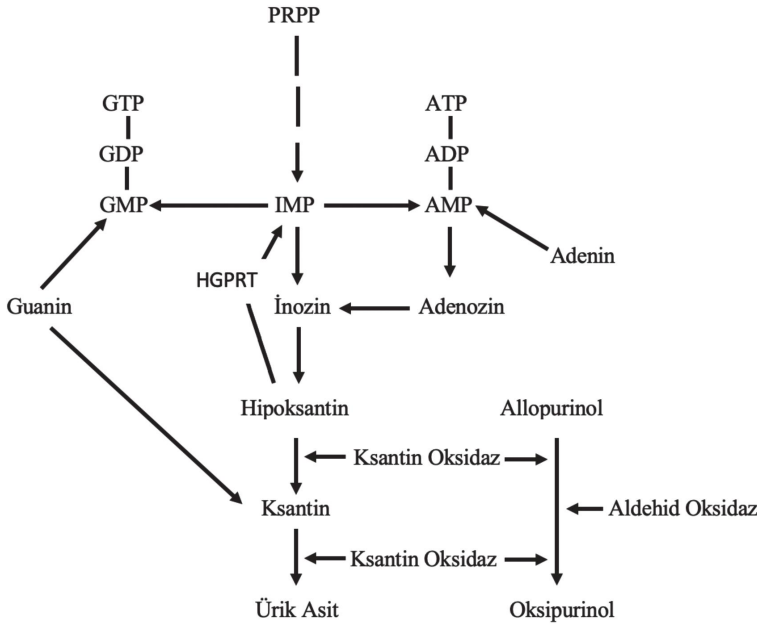
Tremor
tetani
nöbetler
halsizlik
yorgunluk
kas krampları
psikoz
depresyon
apati
deliryum
koma

Kardiyovasküler

Atrial taşikardi,
atrial fibrilasyon,
supraventriküler taşikardiler,
torsa des pointes,
ventriküler aritmiler,
digoksin sensivitesi,
aterosklerotik vasküler hastalıklar,
hipertansiyon,
konjestif kalp yetmezliği

Diğer

Hipokalemi,
hipokalsemi,
bozulmuş glukoz homeostazi,
astım,
nefrolitiazis



ŞEKİL 1 • Pürin Metabolizması.

PRPP: Fosforibozil pirofosfat, GTP: Guanozin Trifosfat, GDP: Guanozin Difosfat, GMP: Guanozin Monofosfat, ATP: Adenozin Trifosfat, ADP: Adenozin Difosfat, AMP: Adenozin Monofosfat, IMP: İnozin Monofosfat, HGPRT: Hipoksantin Guanin Fosforibozil Transferaz.

Hereditör ksantinüri'nin 3 tipi vardır. Tip I ksantinüri; ksantin oksidaz enzim eksikliği veya yetersizliğinden kaynaklanır. Tip II ksantinüri; ksantin oksidaz ve aldehid oksidazın kombine eksikliğidir. Tip III ksantinüri; aldehid oksidaz ve sülfat oksidazın kombine eksikliğidir.

Tip I ve Tip II ksantin oksidaz eksikliği genellikle iyi seyreder. Tip III ksantinüride ciddi nörolojik bozukluklar, lens dislokasyonu ve dismorfizm bulunur ve seyri kötüdür. Tip I ve II ksantinüri klinik olarak ayırt edilemez. Ayırt etmek için hastalara allopurinol yükleme testi yapılır. 10 mg/kg (maksimum 300 mg) allopurinol uygulamasından yaklaşık üç saat sonra serum oksipurinol düzeyi çalışılır. Allopurinol, ksantin oksidaz ve aldehid oksidaz tarafından oksipurinole oksitlenir. Tip I'de aldehid oksidaz enzimi olduğundan allopurinolo denoksipurinol dönüşümü olur ve serumda oksipurinol saptanır. Ancak Tip II'de bu enzim olmadığından serumda oksipurinol saptanamaz.

Hereditör ksantinüri tamamen asemptomatik olabilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde ise böbrekte ksantin taşları görülebilir. Bu taşların sebebi çözünmeyen ksantin'in idrarla atılımının artmasıdır. Bu taşlar kahverengi-turuncu renkte olup nonopak özelliktedir. Bu hastalarda taş oluşmuşsa hematüri, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, renal kolik, kristalüri görülebilir. Ksantinüri böbrek hasarına neden olabilir. Artropati ve duodenal ülserde ksantinüride gözlenen diğer belirtilerdir. Artan ksantin kristalleri gut artriti'ni indükleyebilir. Ayrıca ksantin'in kaslarda birikimine bağlı olarak hastalarda miyopati de gelişebilir. Bu hastalar ağır egzersiz sonrası ağrı ve kramptan şikayet ederler.

SENDROMLARLA İLİŞKİLİ RENAL HASTALIKLAR

Yavuz AYAR

Birden fazla organı etkileyen ve sendromlarla seyreden hastalıkların çoğunda renal tutulum gözlenebilmektedir. Böbrek tutulumu hastalıkların seyrini, sağkalımı etkilemektedir. Bu yüzden hastalar ayrıntılı, sistemik ve bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmelidir. Renal hastalıklar ile ilgili sendromlar **Tablo 1**’de özetlenmiştir.

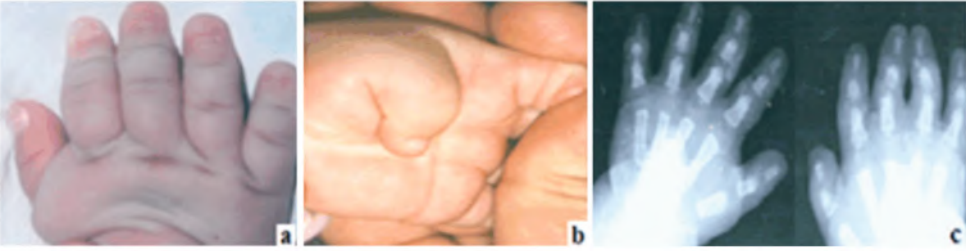
Tablo 1—Sendromlarla İlişkili Renal Hastalıklar

Sendrom	Gen Mutasyonu	Renal ve Ürolojik Anomaliler	Ekstrarenal Anomaliler
Alagille Sendromu	JAG1	Renal displazi, mezengioliipidozis	İntrahepatik safra kanalı azlığı, kardiyak defekt, vertebral anomaliler
Bardet-Biedl Sendromu	BBS1’den BBS14’e kadar	Renal displazi, kalikslerde deformasyon	Retinopati, polidaktili, obezite, diyabet, erkek hipogonadizmi
Beckwith-Wiedeman Sendromu	p57KIP2	Büyük böbrekler, kistler, displazi	Somatik aşırı büyüme, embriyonel tümörler
Brankio-Oto-Renal Sendrom	EYA1	Renal agenezi, displazi	Sağırılık, brankial ark defekti
CHARGE Sendromu	CHD7 ve SEMA3E	Tek böbrek, çift böbrek, renal hipoplazi, nefrolitiazis, üreteropelvik bileşkede darlık, veziköüreteral reflü	Koloboma, kardiyak malformasyon, koanal atrezi, mental retardasyon, genital anomali
Di George Sendromu	22q11 de mikro delesyon	Renal agenezi, displazi ve veziköüreteral reflü	Kardiyak anomaliler, brankial ark defekti
Fraser Sendromu	FRAS1	Renal agenezi, displazi	El ve gözlerde malformasyon
Kallman Sendromu	KAL1	Renal agenezi, displazi	Hipogonadotropik hipogonadizm, anozmi
Meckel Sendromu	MKSI-6	Kistik renal displazi	Santral sinir sistemi malformasyonu, polidaktili
OrofasiyalDijital (El-Yüz-Ayak) Sendrom	OFD1	Glomerüler kistler	Yüz ve ellerde malformasyonlar
Renal-Koloboma Sendromu	PAX2	Renal hipoplazi, veziköüreteral reflü	Optik sinirde koloboma
Renal kist ve Diyabet	TCF2	Renal kistler, displazi, hipoplazi	Diyabet, genital anomaliler

Devam ediyor



RESİM 1 • OFDS’de tipik yüz görünümü. Hipertelorizm, aşağı eğik gözler, epikantik kıvrımlar, kısa kalkık burun, yalancı dudak yarığı(a)seyrek saç, düz orta yüz, mandibular retrognatizm (b), üç katlı dil (c). (Marian D ve ark izniyle Rom J Morphol Embryol. 2019;60(2):697-706)



RESİM 2 • OFDS’de el bulguları. Brakidaktili, ellerde klinodaktili (a ve c), maymun kırışıklığı (b). (Marian D ve ark izniyle Rom J Morphol Embryol. 2019;60(2):697-706)

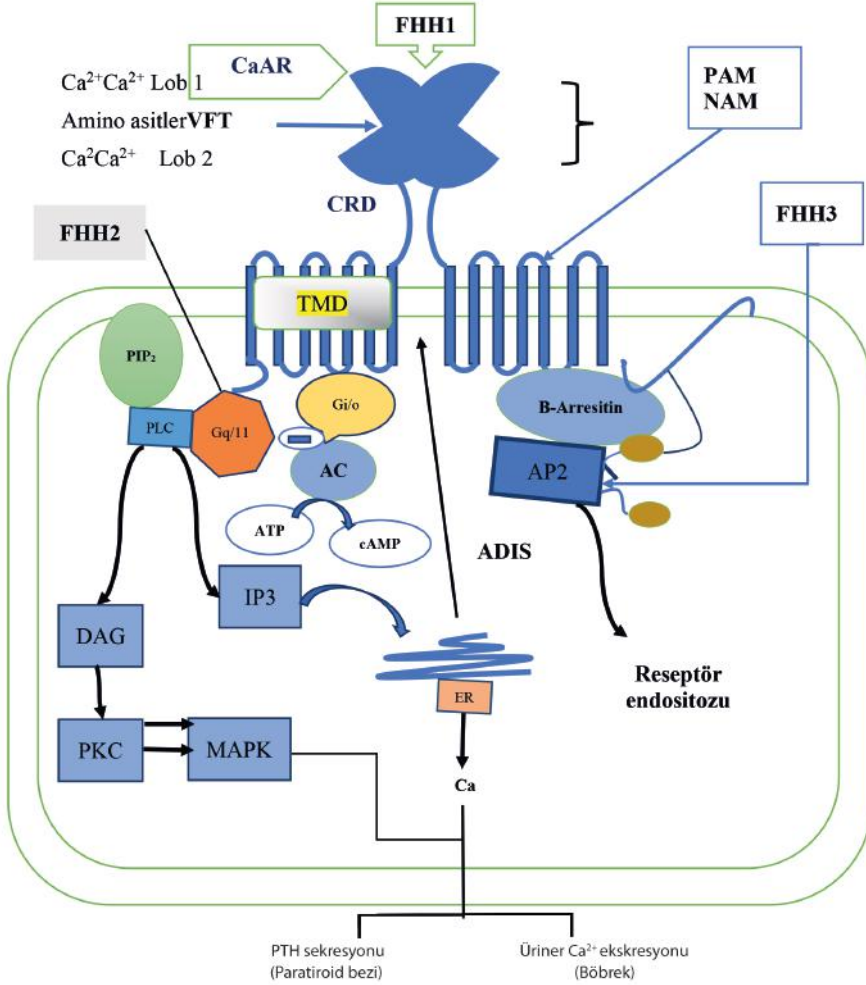
Hastalığın insidansı 1/50.000-250.000 canlı doğumdur. Hastaların oranı tüm ırk ve etnik kökenlerde eşittir, sadece %25’inde aile öyküsü vardır. OFDS’ lilerin %75’inde de novo mutasyonlar tespit edilmiştir.

OFDS’li hastalarda sistemik tutulum da olabilir. Korpus kallozum agenezisi en yaygın santral sinir sistemi anomalisidir, kognitif ve/veya nörolojik bozukluklar saptanabilir. Böbrek ile ilgili özellikle 18 yaşından sonra vakaların çoğunda polikistik böbrek izlenebilir. Pankreas, tuba, karaciğer kistleri, orta kulak kusurundan kaynaklanan işitme bozukluğu gibi iç organlarda patoloji görülebilir. Kardiyak defektler de tarif edilmiştir.

RENAL-KOLOBOMA SENDROMU

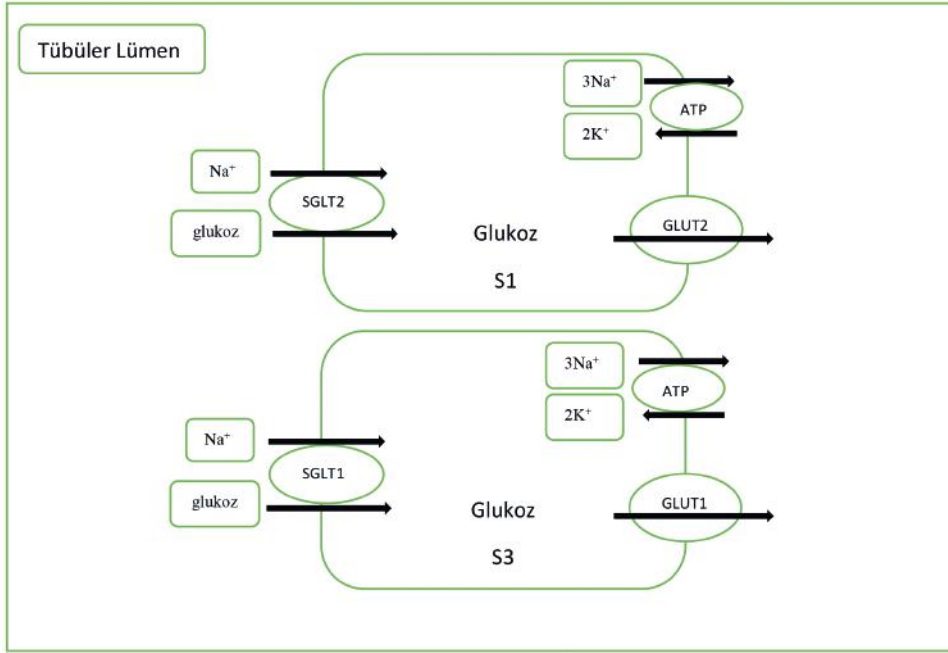
Renal koloboma sendromu (RKS), kolobom ve renal hipodisplazi olarak tanımlanan optik sinir displazisi ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Optik sinir malformasyonu olarak, optik sinir kolobomunu, optik sinir displazisi, morning glory anomali (optik sinir görüntüsü çiçeğe benzetilerek tanımlanmış, görme alanı kusuru ve kör nokta alanında artış izlenmekte) ve optik sinirin kistik malformasyonu tespit edilmektedir. Diğer göz malformas-

epiteli, vasküler düz kas, endotel ve beyin gibi birçok doku ve organda da CaAR saptanmıştır. CaAR G-proteinine bağlı membrana bağlı reseptör süper familyasının C ailesine ait 121 kDa ağırlığında ve 1078 aminoasit (aa) uzunluğunda (N terminal ucu içeren ekstrasellüler domain (ESD) 612aa, transmembran kısmı (7TM) 250 aa ve hücre içerisindeki C-terminal ucu 216 aa içerir) bir proteindir. CaAR zorunlu homodimer olarak işlev görür. Amino terminal ucu içeren ESD ligand bağlanmasından sorumlu iki loblu bir yapı (LB1-LB2) olan bir Venüs sinek kapanı alanı (Venus fly trap domain=VFT) ve 7TM alanına bağlanmasını sağlayan sistein açısından zengin bir alandan (CRD) oluşur (Şekil 2). VFT bölgesinin yapısında farklı katyon bağlanma bölgeleri saptanmıştır, ancak bu bölgelerin sayıları, konumlarının bağlanan katyon açısından farklı olduğu fark edilmiştir. VFT yapısında dört Ca^{2+} bağlanma bölgesi gösterilmiştir. Bu dört bölgenin Ca^{2+} bağlama oranları şu şekilde bulunmuştur; $1 = 2 > 3 > 4$.



ŞEKİL 2. Kalsiyum algılayıcı reseptör (CaAR), sinyal iletimi ve hücre içi trafiği.

Bazolateral membrandaki Na^+ - K^+ - ATPaz aktivitesine bağlı oluşan hücre içi-hücre dışı sodyum elektrokimyasal gradyanına bağlı olarak, glukoz proksimal tübül hücrelerin luminal tarafından hücre içine sodyum ile birlikte girer. Hücre içine giren glukoz sodyumdan bağımsız ve enerji gerektirmeyen kolaylaştırıcı bir taşıma olan bazolateral tarafında hücreden çıkar (Şekil 1).



ŞEKİL 1 • Hücre içi-dışı glukoz taşınması.

Proksimal tübül ilk kısmında (S1 segmenti) sadece SGLT-2 ve GLUT-2 eksprese edilirken; SGLT-1 ve GLUT-1 proksimal tübülün distal kısmında (S3 segmenti) eksprese edilir. SGLT2, düşük afiniteli, yüksek kapasiteli bir glukoz taşıyıcısıdır ve her bir sodyum için iki glukoz molekülü taşır. SGLT2 filtre edilen glukozun tübül yeniden emiliminin büyük kısmını S1 segmentinde yapar ve renal glukoz geri emiliminin %80-90'ından sorumludur. SGLT1 yüksek afiniteli, düşük kapasiteli bir glukoz taşıyıcısıdır ve her bir glukoz molekülü için bir sodyum taşır. S3 segmentine giren kalan glukoz, yüksek afiniteli SGLT1 taşıyıcısı tarafından yeniden emilir. Normal koşullar altında bu taşıyıcıların ekspresyonu değişmez ve bu nedenle böbreklerin glukozu yeniden emme kapasitesi sabittir. Ayrıca bu taşıyıcıları etkileyen hormonlar da yoktur.

Aşağıda ayrıntılı olarak anlatılacağı üzere FRG en sık olarak SGLT2'yi kodlayan SLC5A2 genindeki mutasyonlara bağlı gelişmektedir. Ancak diğer taşıyıcıların da böbrekte ek glukoz taşınmasından sorumlu olması mümkündür. Örnek olarak böbrekte eksprese edilen işlevleri henüz açığa kavuşmamış diğer SGLT'ler de glukoz taşınmasında görev alabilir. Glukoz taşıyıcı proteinlerde mutasyonun tipi, yeri ve belki de genetik olmayan faktörlere bağlı olarak değişken derecelerde fonksiyon kaybı gözlenmesi farklı miktarlarda glukozüriye neden olmaktadır.

GENETİK BÖBREK HASTALIKLARI



ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...
0505 734 13 13



ISBN 978-975-277-918-1



9 789752 77918 1