



Türkiye Klinikleri

Cilt / Vol : 4 Sayı / No : 1 Yıl / Year : 2008

Sayı Editörü: Prof.Dr. Oğuz SÖYLEMEZOĞLU

- | | | |
|-----|--|--------------------------------|
| 1 | Böbrek Fonksiyon Testleri ve Klinik Yorumu | Salih KAVUKÇU |
| 13 | Sıvı ve Elektrolit Bozuklukları Tedavisi | Ali DÜZOVA |
| 23 | Çocuklarda Asid-Baz Bozuklukları ve Tedavisi | Ayfer GÜR GÜVEN |
| 32 | Çocuklarda Hematüri | Harika ALPAY |
| 36 | Proteinüri | Süleyman KALMAN |
| 42 | Çocukluk Çağında İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Vezikoüreteral Reflü | F. Fatoş YALÇINKAYA |
| 49 | Antenatal Hidronefroz: Tanı, Tedavi ve İzlem | Lale SEVER |
| 59 | İnfeksiyöz Glomerülo nefritler | Hatice Kibriya FIDAN |
| 67 | Nefrotik Sendrom | Salim ÇALIŞKAN |
| 72 | Çocukluk Çağı Hipertansiyonu | Necla BUYAN |
| 94 | Çocukluk Çağı Vaskülitleri ve Böbrek | İlmay BİLGE |
| 106 | Enürezis | Ozan ÖZKAYA |
| 111 | Çocuklarda İşeme Disfonksiyonu ve Tedavisi | Mustafa Özgür TAN, İyimser ÜRE |
| 122 | Akut Böbrek Yetmezliği: Tanı ve Tedavi | Sevgi MİR |
| 132 | Kronik Böbrek Hastalığı ve Takibi | Ali ANARAT |
| 144 | Çocuklarda Diyaliz Uygulamaları | Oğuz SÖYLEMEZOĞLU |
| 153 | Çocuk Hastalarda Böbrek Nakli: Gazi Üniversitesi Deneyimi | Aydın DALGIÇ |
| 164 | Nefroloji ve Genetik | Fatih ÖZALTIN |

Nefroloji ve Genetik

Nephrology and Genetics

Dr. Fatih ÖZALTIN^a

^aÇocuk Nefrolojisi Ünitesi,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Fatih ÖZALTIN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nefrolojisi Ünitesi, ANKARA
fozaltin@hacettepe.edu.tr

ÖZET Son yıllarda genetik ve moleküler biyolojideki gelişmelere paralel olarak böbrek hastalıklarının moleküler temelleri ve dolayısıyla hastalık patogenezi daha iyi anlaşılmağa başlanmıştır. Bu gelişmeler ileride nefrolojide yeni ve daha kullanışlı tanısal belirteçlerin ve daha etkili tedavi hedeflerinin tanımlanmasına imkan sağlayacaktır. İlk kez onkolojide tüm genomu ilgilendiren ekspresyon analizleri yapılmış ve artık günümüzde birçok onkolojik malignansilerde moleküler yaklaşımlar tanı, sınıflandırma, özel tedavilerin seçimi, tedaviyle ilişkili toksisitelerin önceden belirlenmesi ve tedavinin izleminde rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. Moleküler tanı yaklaşımlarının bazıları günümüzde nefrolojide de rutin olarak kullanılmaktadır. Yakın gelecekte aynı onkolojide olduğu gibi böbrek hastalıkları da moleküller temellerine göre yeniden sınıflandırılacak, tanı, tedavi, tedavi yan etkilerinin önceden belirlenmesi ve tedavinin izlemi bu yaklaşımlarla yapılacaktır. Ancak kronik böbrek hastalığı olan hastaların moleküler karakterizasyonu onkoloji hastaları kadar kolay olmayabilir. Çünkü neoplastik dokuyla karşılaştırıldığında, böbrek büyük oranda hücrel heterojenite göstermektedir. Böbrek biyopsi örneğinin de küçük boyutlu olması böbrek hastalıklarının doku düzeyinde analizine ilave bir güçlük katmaktadır. Bu nedenle böbrek hastalıklarıyla ilişkili biyolojik belirteç ve terapötik izlem için kolayca elde edilebilen biyolojik sıvılarda non-invazif analiz yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu yazıda, pediatrik böbrek hastalıklarının moleküler temelleriyle ilgili son gelişmeler ve bunların klinik ile hasta takip ve tedavisindeki önemleri üzerinde durulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, nefroloji, genetik

ABSTRACT In recent years, advances in genetics and molecular biology have led to increase our understandings in molecular basics and thereby pathogenesis of kidney diseases. Progressive chronic kidney disease remains a major challenge in nephrology. Insight into the dynamic differences in gene regulation, interaction and function in renal failure might identify new diagnostic markers and therapeutic targets. Genome-wide expression analysis of disease processes has been pioneered in oncology, and molecular approaches have now been included in the initial diagnosis, definition of patient subgroups with distinct disease courses, individualization of therapies, the prediction of therapeutic toxicities, and the monitoring of therapies. Some of molecular diagnostic approaches are now used routinely in nephrology as well. In the near future, kidney diseases will be classified according to underlying molecular defects as it is in oncology. However, the molecular characterization of patients with chronic kidney disease will be significantly more difficult. Because, compared with neoplastic tissue, the kidney is characterized by a high degree of cellular heterogeneity, resulting in complex molecular fingerprints. The small sample size of the renal biopsy adds an additional difficulty to the tissue-based analysis of renal disease so the development of non-invasive analysis of easily accessible biological fluids could become an additional source of information for disease-associated biomarkers and therapeutic monitoring. In this review, recent developments in the field of molecular bases of the pediatric kidney diseases are introduced as special emphasis is given to reports addressing problems relevant in clinical management.

Key Words: Pediatrics, nephrology, genetics

GLOMERÜLER HASTALIKLAR

Glomerüler hastalıkların çoğunluğu glomerüler filtrasyon bariyerini oluşturan yapılarıdaki anormalliklerden kaynaklanmaktadır. Bu yapıları oluşturan moleküllerde çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle (ilaçlar, toksik maddeler, aşular gibi) kazanılmış ya da konjenital herediter mutasyonlar glomerüler filtrasyon bariyerinin antiproteinürik mekanizmalarını bozarak proteinüri ile karakterize glomerüler hastalıklara neden olur. Bu yazıda kazanılmış (akkiz) nedenlere değinilmeyecek, glomerüler filtrasyon bariyerini oluşturan proteinlerin konjenital herediter bozuklukları tartışılacaktır.

GLOMERÜLER FİLTASYON BARIYERİ

Böbreklerin başlıca görevleri metabolik son ürünlerin aktif atılımı ve vücudun sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinin idamesidir. Bu görevleri böbreğin fonksiyonel en küçük birimi olan nefronlar yapar. Böbreğin kortikal bölgesinde özel olarak organize olmuş çok sayıda kapiller damar plazmanın ilk aşamada filtrasyonunu ve dolayısıyla günde yaklaşık 180 litre olan ilk idrarı oluşturan *glomerülü* meydana getirir. Bu ilk idrar tübüler sistemde ilerlerken tübüllerin farklı segmentlerinin farklı yapıları nedeniyle içeriğinde organizmanın ihtiyacına göre gerekli değişiklikler yapılarak son idrar halini alır.

Glomerüler filtrasyon bariyeri, üzerinde çok sayıda porlar bulunan *kapiller endotel hücreleri*, bunu dışarıdan destekleyen *glomerüler bazal membran (GBM)* ve *visseral epitel hücrelerinden (podosit)* ibarettir.

GLOMERÜLER BAZAL MEMBRAN (GBM)

Kapiller endotel ile altında uzanan GBM dolaşan kan içeriği ile direkt temas halindedir. Negatif yüklü yaklaşık 300nm genişliğindeki GBM, plazma proteinlerinin ilk idrara geçmesini engelleyen ilk bariyerdir. Başlıca yapıtaşı tip IV kollajen, proteoglikanlar, laminin ve nidogen'dir.^{1,2} Fetusta GBM'nın 3'lü heliks oluşturan tip IV kollajen molekülleri $\alpha_1(IV)$ ve $\alpha_2(IV)$ zincirlerini 2:1 oranında taşıırken daha sonra bu yapının yerini, $\alpha_3(IV)$, $\alpha_4(IV)$, $\alpha_5(IV)$ zincirlerini 1:1:1 oranında taşıyan erişkin tip kollajen molekülleri alır.² Yüksek oranda çapraz bağlı tip IV kollajen, membrana gerilim kabiliyeti verir. Ancak muhtemelen glomerüler seçici geçirgenliğe katkıda bulunmaz. Bunu destekleyen bir bulgu erişkin tip IV kollajen mutasyonunun neden olduğu GBM yapı bozukluğu ile karakterize Alport sendromlu hastalarda proteinüriden ziyade hematürinin ön planda olmasıdır.^{2,3}

Elektron mikroskopik çalışmalar GBM'da heparan ve kondroitin sülfat üzerinde olduğu düşünülen anyonik bölgelerin varlığını göstermiştir.⁴ Bu bölgelerin filtrasyonda önemli olduğuna inanılır. Çünkü bu elektriksel yüklerin enzimatik olarak kaldırılması ya da azaltılması proteinüri ile sonuçlanmaktadır.^{5,6} Bununla birlikte GBM'nın üzerindeki yüklerin kendilerinin önemli bir rolleri olmayabilir. Çünkü heparan sülfattan yoksun perlekan ya da agrinden yoksun GBM oluşturulmuş transgenik sıçanlarda proteinüri gösterilememiştir.^{7,8} Ancak bu hayvanlarda albümin yüklendiğinde proteinüriye eğiliminin arttığı gösterilmiştir.⁹

Lamininler büyük heterotrimerik proteinler olup hücreler farklılaşma ve adezyon için önemli moleküllerdir. Bunların yapısal fonksiyonları da vardır. Bazal membranların birçoğunun yapısında yer almaktadır. Fetal GBM'daki laminin-10 ($\alpha_5:\beta_1:\gamma_1$)'un yerini doğum sonrası laminin-11 ($\alpha_5:\beta_2:\gamma_1$) alır.¹⁰ Laminin-11'in yokluğuna neden olan laminin β_2 geninin sıçanda yok edilmesi proteinüri ve neonatal ölümle sonuçlanmaktadır.¹¹ Yakın zamanda laminin β_2 gen mutasyonunun insanlarda konjenital nefrotik sendromun erken ve letal bir formu olan Pierson sendromuna neden olduğu gösterilmiştir.¹² Bu nedenle laminin-11, GBM'nın fonksiyonu için vazgeçilmez bir moleküldür.

PODOSİT VE SLİT DIAFRAM

Podositler yüksek oranda özelleşmiş ve terminal olarak başkalaşıma uğramış, normal şartlarda bölünme yeteneğini kaybetmiş, mezankimal hücrelerden köken almış hücreler olup antiproteinürik mekanizmanın kalbini oluşturur. Podositlerin ayakları çıkıntıları GBM üzerinde aralarında 35-45 nm aralık olacak şekilde bir araya gelir. Bu aralık "slit aralık" olup "slit diafram" adı verilen başlıca nefrin ve nefrin ile ilişkili moleküller tarafından kapatılmıştır. Bu proteinler diaframı intraselüler aktin hücre iskeletine bağlar. Bu proteinlerin birçoğu fonksiyonel bir slit diafram ve glomerüler filtrasyon için vazgeçilmezdir, çünkü ilgili genlerdeki inaktivasyon ya da mutasyonlar proteinüri ile sonuçlanmaktadır. "Slit diafram" fermuar tarzında bir tertiplenme göstermekte ve bu tertiplenme düzeni içerisinde oluşan porlar aracılığı ile plazmanın Bowman kapsülüne ultrafiltrasyonuna izin verirken albümin ve diğer proteinlerin geçişini fiziksel olarak engeller. Bu fiziksel bariyerin ötesinde podositlerin dış yüzeyinin polianyonik şarj nedeniyle negatif yüklü olduğu ve bu nedenle proteinlerin geçişi için elektriksel bariyer görevi de gördüğü gösterilmiştir.^{13,14} Ayrıca podositler, kapiller yumağın şekil ve bütünlüğünün idamesi, intraglomerüler basıncın dengelemesi,

GBM'nın sentez ve idamesi, glomerüler endotel bütünlüğünün idamesi için gerekli olan "vascular endothelial growth factor (VEGF)" gibi sitokinlerin sentez ve salınımindan da sorumludur. Podosit ve ayaklı çıkıntılarının omurgası "aktin" den zengindir. Omurgayı 7-9 nm'lik mikrofilamanlar (F-aktin, miyozin, alfa-aktinin, talin, vinkulin), 10 nm'lik orta filamanlar ile 24 nm'lik mikrotübüller oluşturmaktadır. Moleküler anatomik olarak başlıca 3 kısma ayrılır: apikal (negatif yük taşıyana podokaliksin, podoplanin, podoendin), bazal ($\alpha_3\beta_1$ integrin, a- b- distroglikanlar) ve "junctional hücre membran domain" (slit diafram proteinleri-nefrin ve nefrinle ilişkili moleküller, podosin, CD2AP gibi).¹³ Antiproteinürik mekanizmanın sağlıklı bir şekilde çalışabilmesi için tüm bu sistemin bütünlük içerisinde çalışması gerekir. Bunu hücre içi sinyal ileti sistemleri vasıtasıyla yapmaktadır. Yani sistemin yapıtaşları birbirinden sürekli haberdardır. Dolayısıyla slit diaframa çok uzakta olan bir moleküldeki bozukluk primer slit diafram bozukluğu olmamasına rağmen slit diaframın normal fonksiyonunu bozarak yine proteinüriye neden olmaktadır. Bundan sonraki bölümde proteinüri ile karakterize herediter glomerüler hastalıklar son literatür bilgileri ışığında tartışılacaktır.

GENETİK

Glomerüler filtrasyon bariyerindeki anormallikler 30-40 yıldan beri nefrotik sendromun patofizyolojisinde sorumlu tutulmaktadır. Ancak bu bariyeri oluşturan proteinlerin yapısal anormalliklerine neden olan genetik nedenler, son 10 yıl içinde bağlantı analizleri ve pozisyonel klonlama yaklaşımlarıyla tanımlanmaya başlanmıştır. Bu genlerin ekspresyonlarındaki anormalliklerin tanımlanması son yıllarda glomerüler hastalıklarının bir

kısımının patofizyolojisinin anlaşılmasına büyük katkı sağlamıştır. Bugüne kadar tanımlanmış genetik defektlerin tamamı gen transkripsiyonu ya da "slit diafram", aktin temelli hücre iskeleti ve adezyon kompleksleri dahil kritik podosit fonksiyonel yapılarının normal işleyişini ve düzenini etkiler. Bu genler içerisinde resesif nefrin (*NPHS1*), podosin (*NPHS2*), fosfolipaz C epsilon 1 (*PLCE1*), dominant Wilms tümör geni (*WT1*), alfa-aktinin-4 (*ACTN4*), "transient receptor potential cation 6" (*TRPC6*), CD2-assosiyasyon protein (*CD2AP*) bulunmaktadır (Tablo 1).

Nefrin (NPHS1)

NPHS1 genindeki (19.kromozom üzerinde 29 ekzondan oluşur) mutasyonlar, ilk kez otozomal resesif kalıtım şekli gösteren, intrauterin ve doğumda yoğun proteinüri ile karakterize Fin tipi konjenital nefrotik sendrom (NS)da tanımlanmıştır.¹⁵ Bu hastalık, podositin yapısal bir proteinindeki mutasyonun NS oluşumuna nedensel olarak bağlandığının gösterildiği ilk hastalık olması açısından önemlidir. Bunun ötesinde nefrin eksikliği NS'ların diğer tiplerinde de saptanmıştır. Nefrin 1241 aminoasitten oluşan hücre adezyon moleküllerinin immunoglobulin ailesine ait bir proteindir. Nefrin podositlerin ayaklı çıkıntıları arasındaki "slit aralığı" kapatır. Fonksiyonel olarak nefrin podositin hücre iskeletini diğer proteinlerle etkileşerek kontrol eder. Böbrekte sadece podositler nefrini eksprese eder. Sıçanlarda nefrin geninin inaktivasyonu yoğun proteinüri, slit diaframın yokluğu ve neonatal ölümle sonuçlanır.¹⁶

PODOSİN (NPHS2)

Pozisyonel klonlama yaklaşımıyla podosini kodlayan *NPHS2*'nin (1. kromozom üzerinde 8 ekzonlu) FSGS da-

TABLO 1: Fokal segmental glomerulosklerozis ile ilişkili genler.

Gen sembol	Gen loküs	Protein	Kalıtım	Renal patoloji	Böbrek dışı bulgular
<i>NPHS2</i>	1q.25.31	Podosin	OR	MLH, FSGS	Yok
<i>ACTN4</i>	19q13	Alfa-aktinin-4	OD	FSGS	Yok
<i>TRPC6</i>	11q21.22	Transient receptor potential cation channel 6	OD	FSGS	Yok
<i>PLCE1</i>	10q23.24	Fosfolipaz C epsilon	OR	DMS, FSGS	Yok
<i>WT1</i>	11p13	Wilms tümör supresör protein	OD, de novo mutasyon	DMS, FSGS	Genitoüriner
<i>LMBX1</i>	9q34.1	Lim homeobox transkripsiyon faktör 1β	OD	FSGS	Tirnak distrofisi, patella yokluğu
tRNA ^{Leu}	Mitokondrial genom	?	Maternal	FSGS, TIN	Kas, beyin hastalığı, laktik asidoz, sağırılık, diyabet
<i>COQ2</i>	4q21.22	Koenzim Q2 homolog, prenil transferaz	OR	FSGS	Nörolojik ve kas anormallikleri
<i>ITGB4</i>	17q25.1	İntegrin β4	OR	FSGS	Epidermolizis büllöza

DMS diffüz mezangial sklerozis; FSGS fokal segmental glomerulosklerozis; MLH minimal lezyon hastalığı; OR otozomal resesif; OD otozomal dominant; TIN tubulointerstisyel nefrit

hil otozomal resesif steroid rezistan nefrotik sendrom (SRNS)a neden olduğu gösterilmiştir.¹⁷ *NPHS2* 383 aminoasitlik bir protein kodlar. Stomatin protein ailesine (band-7 proteinleri) dahildir. Podosin nefrin ve CD2AP ile ilişkedir; nefrinin görev gördüğü slit diaframa geçmesi için gereklidir.^{18,19} Podosin olmayan sıçanlarda nefrin ekspresyonu artarken ZO1 ve CD2AP ekspresyonu azalır. Sıçanda antenatal dönemde proteinüri gelişir ve doğumdan birkaç gün sonra diffüz mezangial skleroz (DMS) nedeniyle ölür.²⁰

Bugün için FSGS ile ilişkili en az 26 farklı *NPHS2* mutasyonu tanımlanmıştır.^{17,21-25} Birçok hasta "compund heterozigot"tur. Genellikle başlangıç yaşı infant ya da erken çocukluk dönemidir ancak birkaç hastada erişkin dönemde başlangıç bildirilmiştir. Avrupa toplumlarında *NPHS2* mutasyonları ailesel FSGS'li ailelerde %26 ve sporadik pediatrik FSGS'de %12-19 oranında bildirilmiştir.^{21,23} Diğer taraftan pediatrik FSGS ile ilişkili *NPHS2* mutasyonlarının Asya toplumlarında sık olmadığı görülmektedir, Afrikalılardaki sıklığı ise tam olarak bilinmemektedir.²⁶ *NPHS2* mutasyonu ile ilişkili FSGS değişmez bir şekilde steroida dirençlidir ve genellikle siklosporine de cevabı iyi değildir.²³ Her ne kadar ilk raporlarda farklı söyleniyorsa da şu an için *NPHS2* mutasyonu taşıyan hastalarda posttransplant rekürrens riskinin az olduğu görüşü benimsenmektedir.^{23,27} En sık polimorfizm *R229Q* olup genel popülasyonda taşıyıcılık sıklığı 0.03 ile 0.13 arasında değişmektedir.²⁸ *R229Q* heterozigotluğu Brezilya toplumunda mikroalbuminüri, Afrikalılarda değil ama Avrupalı bireylerde FSGS için orta derecede artmış risk ile ilişkili bulunmuştur.^{28,29}

Fosfolipaz C epsilon 1 (PLCE1)

PLCE1 hücre içi sinyal iletiminde rol alan bir enzimdir. Gende resesif mutasyonlar yakın zamanda 7 ailede tanımlandı.³⁰ Bu ailelerden 6'sı Türk birisi İsraili'ydi. Bu 6 aileden 1'i ünitemizde takip ettiğimiz bir aileydi. Hastalık 2 ay ile 9 yaş arasında proteinüri ile başlamaktadır. Renal histoloji diffüz mezangial skleroz ya da FSGS ile uyumludur. Bizim hastamız steroida, İsraili hasta da siklosporine yanıt vermiş, diğer hastalar son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemiştir. Bu gen steroid duyarlı nefrotik sendromla ilişkili ilk genetik podosit hastalığı olması bakımından çok önemlidir.

Wilms Tümör-1 (WT1)

WT1 geni 11 kromozomda 10 ekzonlu olup bir transkripsiyon faktörü kodlar. Alternatif "splicing" ile 4 fark-

lı transkript oluşturur. Ürogenital sistemin normal gelişimi için gereklidir. *WT1* mutasyonları Wilms tümörü, WAGR sendromu (Wilms tümörü, Aniridi, Genitoüriner anormallikler, Retardasyon), Denys-Drash sendromu (ürogenital anormallikler, böbrek yetmezliği, psödohermafroditizm ve Wilms tümörü), Frasier sendromu (erkek psödohermafroditizm, ilerleyici glomerulopati) ve izole diffüz mesangial sklerozis ile birliktelik göstermektedir.

"CD2-Associated Protein" (CD2AP)

CD2AP antijen sunan hücre ile lenfosit arasındaki hücre-hücre ilişkisinde CD2 adezyon molekülüne bağlanan ligand olarak keşfedilmiştir. *CD2ap* geni yok edilmiş sıçanlarda FSGS benzeri lezyonlar gözlenir. Şimdiye değin primer idiyopatik FSGS'li 2 Afrika kökenli Amerikalı'da bir allelde 7.ekzonda "splice" mutasyon saptanmıştır.³¹ Ancak pediatrik veri yoktur.

Alfa-Aktinin-4 (ACTN4)

Alfa aktinin-4 podositlerde yüksek oranda eksprese olup hücre iskeletiyle ilişkili bir moleküldür. *ACTN4* 5 ailede otozomal dominant FSGS nedeni olarak bulunmuştur.³² Bu hastalarda ergenlik dönemi ya da daha sonra proteinüri çıkmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliğine yavaş bir ilerleme göstermektedir. Penetrans değişik olup bazı mutasyonlar çok hafif fenotiple ilişkili olabilmektedir. Pediatrik veri yoktur.

"Transient Receptor Potential Cation Channel" (TRPC6)

TRPC6 hücre proliferasyonu sırasında hücreye kalsiyum girişinden sorumlu bir iyon kanalıdır. Başlıca plaseenta, akciğerler, dalak, over ve ince barsakta eksprese olur. Böbrekte, podosit ve glomerüler endotel hücreleri dahil olmak üzere glomerül ve tübüllerde eksprese edilir. *TRPC6* mutasyonları Avrupa ve Afrika ırkından olan otozomal dominant FSGS'li 6 ailede tanımlanmıştır. Hastalığın başlangıç yaşı 17 ile 52 arasında değişmektedir ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme yaklaşık 10 yılda olmaktadır.^{20,33} Pediatrik veri henüz mevcut değildir.

SENDROMİK FSGS İLE İLİŞKİLİ DİĞER GENLER

LMX1B

Bir transkripsiyon faktörü olup *CD2AP* ve *NPHS2* ekspresyonu için gereklidir. Mutasyonları "nail-patella sendromu" (distrofik tırnaklar, patella yokluğu veya anormalliği, dirsek kontraktürleri, glokom ve FSGS) ile ilişkilidir.³⁴

tRNA^{Leu}

Mitokondrial gen olup mutasyonları MELAS sendromu (myopati, ensefalopati, laktik asidoz, stroke benzeri epizodlar) ile ilişkilidir. İnfant ya da erken çocukluk döneminde bulgu verir. Maternal kalıtım şekli gösterir. En sık mutasyon A324G olup bu mutasyonu taşıyan hastalar ileri yaşta işitme kaybı ya da diyabetle ilişkili FSGS ya da nadiren sporadik FSGS ile ortaya çıkabilir.³⁵

COQ2

FSGS ile ilişkili diğer bir mitokondriopati olup yakında tanımlanmıştır. COQ2 mutasyonu FSGS, optik atrofi ve gelişme geriliği olan 12 aylık bir infantta gösterilmiştir.³⁶

ITGB4

Epidermolizis bülloza, pilor atrezisi ve FSGS'li bir infantta b4 integrinde homozigot missense mutasyon tanımlanmıştır. a6b4 integrin laminin5'e bağlanır. Her ne kadar temel podosit integrini a3b1 ise de podositlerin düşük oranda a6b4 integrin ekprese ettikleri de gösterilmiştir.³⁷

KONJENİTAL NEFROTİK SENDROM

Hayatın ilk 3 ayı içerisinde başlayan nefrotik sendromlara konjenital nefrotik sendrom, 3 aydan sonra başlayanlara ise infantil nefrotik sendrom denilmektedir. Aslında bu tanımlar gerçek olmayıp sadece epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmak üzere önerilmiş keyfi tanımlamalardır.

Konjenital nefrotik sendromların prototipi Fin tipi konjenital nefrotik sendromdur (OMIM 256300). Hastalık yoğun proteinüri ile karakterize olup intrauterin hayatta başlar doğumdan kısa süre sonra da nefrotik sendrom (NS) gelişir. Bu bebekler genellikle prematüre doğarlar ve plasentanın ağırlığı doğum ağırlığının %25'inden daha fazladır. Bu hastalıkta slit diaframın yokluğu ya da fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanan fonksiyonel nefrin molekülünün yokluğu söz konusudur. Fin tipi konjenital nefrotik sendrom Finlandiya'da sık (8200 doğumda 1) olmakla birlikte diğer irklarda da görülmektedir.³⁸ Finlandiya'da en sık 2 mutasyon; Fin-major (L41fsX90) (2bp del ex2) ve Fin-minor (R1109X) (nonsense ex 26) tüm mutasyonların %94'ünden fazlasından sorumludur. Dünya üzerinde 70'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Finlandiya dışındaki ülkelerde mutasyonların çoğunluğu "missense" olmakla birlikte "nonsense", "splice", "delesyon" ve "insersiyon" tipi mutasyonlar da gösterilmiştir.^{39,40} "Missense" mutasyonların bazılarının konjenital NS fenotipinden ziyade hafif fokal segmental

glomeruloskleroz (FSGS) fenotipi göstermesi doğru tanıyı koymak için genetik analizin şart olduğunu işaret etmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada konjenital NS fenotipi olan 27 hastanın sadece 15'inde (%55) nefrin (NPHS1) mutasyonu saptanırken 11'inde (%41) podosin (NPHS2) mutasyonu bulunmuştur. Hastaların %4'ünde tipik konjenital NS fenotipi olmasına rağmen mutasyon bilinen genlerde mutasyon saptanmaması bu fenotipe neden olan başka gen ya da genlerin olabileceğini düşündürmektedir. Yine aynı çalışmada konjenital NS olup podosin mutasyonu saptanan hastaların %50'si FSGS histolojisi gösterirken NPHS1 mutasyonu olanların %13'ünün tipik Fin tipi konjenital NS, %20'sinin minimal lezyon, %6'sının hafif FSGS ve %13'ünün diffüz mezangial skleroz histolojisi gösterdiği, podosin mutasyonu taşıyan konjenital NS'lu hastaların 6 yaş civarında son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerlerken nefrin mutasyonu taşıyanların daha erken dönemde (3 yaş civarı) SDBY'ne ilerlediği rapor edilmiştir.³⁸ Çok yakın zamanda 11 Türk aileden 7 konjenital NS'lu hastada yapılan mutasyon analizinde vakaların %63.6'sına moleküler tanı konulabilmiş, bunların %54'ünde nefrin mutasyonu saptanırken vakaların hiçbirinde podosin mutasyonu gösterilememiştir. Oysa aynı çalışmada Avrupa kökenli konjenital NS'lu hastaların %34'ünde nefrin, %51'inde podosin mutasyonu hastalıktan sorumlu bulunmuştur.⁴¹ Yani Türklerde konjenital NS'ların hiçbirinde podosin mutasyonu yokken Avrupa'da konjenital NS'ların yarısında hastalık nedeni altta yatan podosin mutasyonudur. Fin majorde daha hafif fenotip yanısıra Fin major ve/veya Fin minor mutasyonu taşıyan hastalarla karşılaştırıldığında daha hafif fenotiple seyreden "missense" mutasyonlar da bildirilmiştir.⁴² Fin tipi konjenital NS steroid ve immunosupresif tedavilere dirençlidir. Bu hastalarda tek şans böbrek naklidir. Bununla birlikte daha hafif mutasyonlar immunosupresif tedavilere yanıt verebilir.⁴² Bu hastalarda transplantasyon başarısı yüksektir. Transplantasyon sonrası en büyük tehlike nefrotik sendromun rekürrensidir. Hastaların en az yarısında rekürrensin nedeni muhtemelen rekürrenste patojenik rolü olabileceği düşünülen dolaşımdaki anti-nefrin antikorlardır.⁴³

Ancak Finli olmayan ve Fin major/Fin major genotipi ya da anti nefrin antikor taşımayan nefrin mutasyonu olan hastalarda da transplantasyon sonrası nefrozis görülebileceği bildirilmiş ve dolaşımdaki glomerüller permeabiliteyi arttıran bir faktöre bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.⁴⁴ Bir çalışmada transplantasyon yapılmış 45 Fin tipi konjenital NS'lu çocukların 9'unda (%20); 51 renal allograftın 13'ünde (%25) posttransplant rekürrens

geliştiği bildirilmiştir. Bu hastaların 4'ünde anti nefrin antikoru saptanmıştır. Ancak bunlardan sadece 6 allo-graft posttransplant rekürrens nedeniyle kaybedilmiştir. Yine vericinin nefrin geninde heterozigot mutasyon taşımasının bu rekürrenste etken olmadığı ve canlı ile kadavra donörler arasında fark olmadığı da bu çalışmada gösterilmiştir.⁴⁵

Konjenital NS'da prenatal tanı önemlidir. Nefrin geni bulunmadan önce prenatal tanı yüksek alfa-feto protein (AFP) ile yapıyordu. Ancak nefrin mutasyonunu heterozigot olarak taşıyan fetusların annelerinde de AFP'nin yüksek olabileceği bilinmektedir. Bu durumda sadece AFP'ye bakılırsa gebelik gereksiz yere sonlandırılabilir. Bunu önlemede nefrin mutasyon analizi faydalı olabilir. Eğer daha önce mutasyonu bilinen bir indeks vaka varsa mevcut gebelikte de bunun olup olmadığına bakılır; aynı mutasyon saptanırsa gebelik sonlandırılır. Eğer daha önce indeks vaka yoksa ve mevcut gebelikte AFP yüksekliği saptanıyor ve konjenital NS'dan şüpheleniyorsa yine fetusta dizi analizi ile nefrin geninde mutasyon olup olmadığı araştırılır. Eğer literatürde mevcut bilinen bir mutasyon "homozigot" ya da "compund heterozigot" olarak saptanırsa fetus hasta demektir. Ancak gende daha önce tanımlanmamış bir değişiklik saptanırsa bu hastalık nedeni olan bir mutasyon olabileceği gibi polimorfizm de olabilir. Buna hastalık nedeni mutasyon diyebilmek için fonksiyonel çalışmalar yapmak gerekir ki bu da zaman ve para kaybı demektir. Bu durumda buna bakarak gebelik terminasyon kararı verilemez.

Steroid Rezistan Nefrotik Sendrom (SRNS)

Ailesel otozomal resesif SRNS (OMIM 604766), çocuklukta erken başlangıçlı proteinüri, immunosupresif tedavilere birincil direnç ve son dönem böbrek yetmezliğine hızlı ilerleme ile karakterizedir. İlk tanımlandığında tüm SRNS vakalarının %26'sından, ailesel SRNS vakalarının %43'ünden, sporadik SRNS vakalarının ise %20-30'undan sorumlu olduğu bildirilmiş ve bunlarda posttransplant rekürrens olmadığı ileri sürülmüştür.¹⁷ Sonraki çalışmalarda podosin mutasyonlarının ailevi ve sporadik SRNS yanı sıra, konjenital NS'lu bazı vakalar ve ailesel geç başlangıçlı FSGS'de de olabileceği bildirilmiştir.^{22,27,46,47} Nefrin ve podosin mutasyonlarının "triallelik etki" ile sonuçlanan "digenik" kalıtımının fenotipik dışavurumu konjenital NS'dan FSGS'ye değiştirebileceği ileri sürülmüştür.³⁹ Ancak sonraki çalışmalarda fenotipik modifikasyona neden olabilecek "tri-allelik etki" açısından di-genik kalıtımın etkisinin olmadığı gösterilmiştir.³⁸ Podosin mutasyonunun neden

olduğu tüm nefropatiler steroid tedavisine dirençlidir. 2004 yılında 165 farklı aileden 190 SRNS ve 120 farklı aileden 124 steroid sensitif NS (SSNS)'li hastalardan "homozigot" ya da "compund heterozigot" podosin mutasyonu olan hastaların, standart steroid tedavisine yanıt verip vermediği araştırılmıştır.²³ "Homozigot" ya da "compund heterozigot" podosin mutasyonu 165 SRNS ailesinin 43'ünde (%26) saptanırken SSNS ailelerinden hiçbirinde saptanmamış ve mutasyon taşıyan bireylerin hiçbirisi steroid ve diğer immunosupresiflere yanıt vermemiştir. Sporadik ve ailevi SRNS vakalarında podosin mutasyonu saptanma oranı toplumlara göre değişiklik gösterebilir. Caridi ve ark.²¹ sporadik SRNS vakalarının %12'sinde podosin mutasyonu saptarken Maruyama ve ark.²⁶ SRNS'li 36 Japon çocuğunun hiçbirinde mutasyon gösterememiştir. Türkiye'den Özçakar ve ark. familyal SRNS'li 5 ailenin 3'ünde (%60) ve sporadik 25 SRNS hastasının 1'inde (%4) podosin mutasyonunu saptamıştır.⁴⁸ Farklı oranlar değişik toplumlardaki farklı genetik zemin ya da çalışılan hasta sayılarındaki yetersizlikten kaynaklanmış olabilir.

Posttransplant rekürrens FSGS'li hastalarda sıklıkla görülmekte ve graft kaybına neden olmaktadır. Podosin geni ilk tanımlandığında bu gende mutasyon olan hastalarda posttransplant rekürrens olmadığı ileri sürülmüştür. Ancak sonraki çalışmalarda posttransplant rekürrens podosin mutasyonu olan hastalarda (%8) olmayanlara (%35) oranla daha az olsa da görülebileceği gösterilmiştir.²³ Bu nedenle canlı donörden transplantasyon podosin mutasyonu olanlarda daha düşük rekürrens riski nedeniyle düşünülebilir. Tüm bu verilerin ışığında hastanın tedavi planını etkileyebileceğinden, eğer aile izin verirse, standart steroid tedavisi ile eş zamanlı olarak podosin mutasyon analizi yapılmalıdır. Biz de ünitemizde anne-baba arasında akrabalık olup familyal olabileceği düşünülen, erken başlangıçlı ve steroid rezistan nefrotik sendromlu hastalarımız ile sporadik olup steroide direnç gösteren FSGS'li hastalarımıza rutin olarak podosin mutasyon analizi yapıyoruz. Bunlardan "homozigot" ya da "compund heterozigot" mutasyon taşıyan hastalara immunosupresif tedavileri kesip konservatif tedavilerle izliyoruz.

Kuzey Avrupa'da en yaygın mutasyon R138Q olup muhtemelen bu toplumlardaki "founder" etkiye bağlıdır. R229Q varyantı ise Avrupa popülasyonunda %4 oranında bulunmakta ve artmış mikroalbüminüri riski ile ilişkilidir.²⁹ Türk toplumuna ait epidemiyolojik veri henüz mevcut değildir.

SRNS *WT1* mutasyonu ile de ilişkili olabilir. *WT1* mutasyonu Denys-Drash (DDS; OMIM 194080) ve Frasier (FS; OMIM 136680) sendromlarından sorumlu olup izole SRNS ile de ilişkili olabilir. DDS'de Wilms tümörüne eğilim varken, FS'de gonadoblastoma için artmış risk söz konusudur. DDS'de nefropati infant döneminde başlar ve 3 yaşına gelmeden SDBY'ne ilerler. Karakteristik glomerüler lezyon diffüz mezangial sklerozis (DMS)'dir. Oysa Frasier sendromunda nefropati geç çocukluk döneminde FSGS olarak başlar ve 2 ya da 3. dekatta SDBY'ne ulaşır. Heriki nefropati de medikal tedaviye dirençli olup tek çare böbrek transplantasyonudur. Bu sendromlar Wilms' tumor gene *WT1*'nin dominant mutasyonlarından kaynaklanmaktadır.^{49,50} FS'li hastalarda *WT1* geninin 9.intronunda "donor splice site" mutasyon varken DDS'de gen üzerinde dağılmış farklı mutasyonlar bildirilmiştir.^{50,51} Buna karşın *WT1* mutasyonuna bağlı izole SRNS'li vakalarda mutasyonlar sadece 8 ve 9.ekzonlarda görülmekte ve bu ekzonların taranması yeterli olmaktadır.⁵² Geniş bir hasta grubunda (115 sporadik SRNS ve 110 sporadik SSNS) *WT1* mutasyon prevalansının araştırıldığı bir çalışmada, SRNS'li vakaların %7 (erkeklerin %5, kızların %9)'unda *WT1* mutasyonu saptanmıştır. İzlemde bu hastalardan 1 kız hastada Wilms' tümörü gelişirken, erkek hastaların 2/3'ünde beraberinde ürogenital malformasyonlar; 1/3'ünde ise psödohermafroditizm ve bilateral gonadoblastoma geliştiği bildirilmiştir.⁵³ Bu bilgilerin ışığında SRNS'li olup podosin mutasyonu olmayan tüm 46XX kız fenotipli hastalar ile özellikle ürogenital anomalisi olan 46XY erkek hastalarda *WT1* mutasyonu taranmalı; mutasyonu saptananlarda renal US ile yılda 2 kez Wilms' tümörü açısından tarama yapılmalı; mutasyonu saptanan hastalar SDBY'ne ulaştığında nefrektomi yapılmalı; FS ve ambiguus genitelyası olan erkek çocuklarda gonadoblastoma riski arttığından yakın takip ve gonadektomi planlanmalıdır.

SRNS'un LAMB2 mutasyonu ile ilişkisi ilk kez Pierson sendromundan (OMIM 150325) LAMB2 mutasyonunun sorumlu olmasının gösterilmesiyle anlaşılmıştır.¹² Pierson sendromu konjenital NS'un nadir, letal, otozomal resesif bir tipi olup diffüz mezangial sklerozis, değişik göz bulguları (mikrokori, anormal lens şekli ve katarakt, retinal anormallikler) ve gelişme geriliği ve körlük ile karakterizedir. Bu hastalarda doğumda yoğun proteinüri olup hızla son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Geni 3 kromozomda yer alan 32 ekzonlu laminin b2 (LAMB2)'dir.¹² Laminin b2 zinciri erişkin tip GBM laminin-11 (*a5:b2:g1*) izoformunda bulunduğundan renal fenotip muhtemelen GBM fonksiyon bozuk-

luğuna bağlıdır. Daha sonraki çalışmalarda LAMB2 ilişkili hastalıkların spektrumunun daha geniş olduğu; göz bulgusu olmadan konjenital NS ve normal gelişim; izole konjenital NS; Pierson sendromunda tanımlanandan daha hafif göz bulgularının olduğu vakalar bildirilmiştir. Fenotipik farklılıklar muhtemelen spesifik genotiplerin bir sonucudur. Fonksiyon kaybına neden olan trunkasyon yaratan mutasyonlar tipik Pierson sendromuna neden olurken, R246W'nin Pierson sendromunun daha hafif varyantı, R246Q'nun ise izole konjenital NS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise aynı mutasyonu taşıyan 2 Türk kardeşte göz bulgularının eşlik etmediği LAMB2 mutasyonu yanı sıra iki Alman kardeşte daha önce Pierson sendromunda hiç tanımlanmamış göz bulgularının eşlik etmesi gerçekten hastalık spektrumun sanıldığından daha geniş olabileceğini düşündürmektedir.⁵⁴

Çok yakında yaptığımız bir çalışmada ilk 1 yaş içerisinde saptanan nefrotik sendromların 2/3'ünün 4 genedeki (NPHS1, NPHS2, *WT1* ve LAMB2) mutasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴¹ Dolayısıyla ilk 1 yaş içerisinde vakaların 2/3'üne genetik tanı koymak ve tedaviyi buna göre planlamak olası görülmektedir. Hastaların 1/3'ünde ise aynı fenotipten sorumlu ilave gen ya da genlerin olabileceği düşünülmektedir. Bunu destekleyen bir gözlem fosfolipaz C epsilon1 geninin keşfidir.³⁰ Bu gen 7 ailede tanımlanmış olup 6'sı Türk'tür. Bu ailelerden birisinde steroidle diğerinde ise siklosporinle remisyon sağlanmış, tedavi edilmemiş diğer hastalar son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemiştir. Bu gen genetik podositopatilerin bazılarının düşünülün aksine steroide duyarlı olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle ilk 1 yaş içerisinde saptanan diffüz mezangial sklerozis ve FSGS'li vakalarda steroid ve/veya siklosporin A denenmesi düşünülebilir.

OTOZOMAL DOMİNANT FSGS

Otozomal dominant FSGS kalıtsal heterojenöz bir grup hastalık olup adolesan ya da erken erişkin dönemde hafif proteinüri ve SDBY'ne yavaş ilerleyiş ile karakterizedir. FSGS tip 1 (OMIM 603278) a-aktinin-4'ü kodlayan *ACTN4* genindeki mutasyonlarına bağlıdır.³² Alfa aktinin-4 podositlerde yüksek oranda eksprese olup ayakta çıkıntılarda F-aktin filamanlarıyla çapraz bağ oluşturur. Hastalığa neden olan mutasyonlar alfa-aktinin-4'ün F aktine olan ilgisini arttıracığından glomerüler podositlerdeki aktin filamanlarının normal düzenini bozarak glomerüler seçici geçirgenliği etkiler.

“Transient receptor potential cation channel 6”yı kodlayan *TRPC6* genindeki mutasyonlar da otozomal dominant FSGS tip 2’de tanımlanmıştır.²⁰ TRPC6, G protein ile ilişkili reseptörler ile reseptör tirozin kinazların aktivasyonundan sonra hücre için kalsiyum konsantrasyon artışı sağlayan bir kalsiyum kanalıdır. TRPC6 podosit slit por ile ilişkili olup muhtemelen “slit diafram” sinyal olaylarına katılmaktadır. Her iki gene ait pediatrik data henüz yoktur.

ALPORT SENDROMU(AS)

Alport sendromu (AS) kollajen tip IV’ü oluşturan zincirlerdeki mutasyonlarla ilişkilidir. Vakaların %85’i X’e bağlı kalıtım gösterirken, %10’unu otozomal resesif, %5’i otozomal dominant kalıtım gösterir. X’e bağlı Alport sendromunda tip IV kollajenin alfa5 zincirinde (COL4A5; 51 ekzonlu) defekt varken, otozomal resesifte alfa 3 (COL4A3) ve alfa 4 (COL4A4) zincirleri bozuktur.¹³ Otozomal dominantta da alfa3 ve alfa 4 zincirleri etkilenir ancak daha hafif fenotip ve son dönem böbrek yetmezliğine daha yavaş bir gidiş söz konusudur. Otozomal resesifin özelliği ise genellikle aralarında akrabalık bulunan normal ebeveynler ve erkek ve kızlarda erken ve ağır başlangıçtır. Ancak heterozigot COL4A3 veya COL4A4 bireyler tamamen asemptomatik olabilecekleri gibi mikroskopik hematüri gösterip son dönem böbrek yetmezliğine yavaş bir ilerleme sergileyebilirler. Alport sendromunda genetik neden önemlidir? Yakın akrabalarından canlı donör seçiminde Alport sendromunun genetiği ve doğal gidişatı bilinirse son dönem böbrek yetmezliği riski taşıyan aile bireyleri donör olarak seçilmezler. X’e bağlı Alport sendromlu bir çocuğun yakınlarının risk oranları Tablo 2’de verilmiştir. Risk oranlarının ışığı altında potansiyel erkek donör yeterince yaşlıysa ve hematüri yoksa hasta değil demektir ve verici olabilir. X’e bağlı AS’lu erkeklerin %50’si 25 yaş; %80’i 40 yaş ve %100’ü 60 yaşından önce SDBY’ne ulaşır; X’e bağlı AS’lu kadınların %12’si 45 yaş; %30’u 60 yaş; %40’ı 80 yaşından önce SDBY’ne ilerler. X’e bağlı AS’lu hastaların yakınları arasında böbrek vericilerinde rölatif risk Tablo 3’de verilmiştir. AS’lu hastalarda donör seçimi için moleküler genetik analiz gerekli değildir. Donör seçiminde idrar analizi yeterlidir ancak taşıyıcı durumunun kesin olarak dışlanması için mutasyon analizi ya da COL4 genine bağlantı veren DNA sekanslarının kalıtımının incelenmesi (=linkage analizi) gereklidir. Bu yöntemler rutin olarak gerekli değildir ancak seçilmiş vakalarda oldukça bilgi verici olabilir. Hastalar ve aile bireylerine uygun genetik danışma (rekürrens riski, prognoz) verebilmek için kesin tanı şarttır. Eğer hasta

TABLO 2: X’e bağlı Alport sendromlu bir çocuğun yakınlarının AS risk oranları

Risk oranı	
Hasta Erkek Çocuk	
Baba	%0
Anne	%85-90 heterozigot (%10-15 yeni mutasyon!)
Kardeşler	%50 her kardeş için (anne etkilenmişse)
Hasta Kız Çocuk	
Baba	%50 (teorik olarak)
Anne	%50 (teorik olarak)
Kardeşler	%0 (erkek), %100 kız (baba etkilenmişse) %50 (her kardeş için) (anne etkilenmişse)

*Heterozigot kadınların %5-7’sinin asemptomatik olabileceği unutulmamalıdır.

TABLO 3: X’e bağlı AS’lu hastaların yakınları arasında böbrek vericilerinde rölatif risk.

Potansiyel donörün cinsiyeti	Hematüri	Donörde ilerleyici hastalık riski?
Erkek	Evet	Evet (mutlak kontrendikasyon)
Erkek	Yok	Yok (kontrendikasyon yok)
Kadın	Evet	Evet (rölatif kontrendikasyon)
Kadın	Yok*	Yok (kontrendikasyon yok)

klirik olarak semptomatik ve AS’dan şüpheleniyorsa tanıyı koymak için genetik test renal biyopsiye bir alternatif olabilir ancak mutasyon saptama oranı %75-80 olduğundan genetik test negatifse yine biyopsi gerekebilir.

TÜBÜLER HASTALIKLAR

BARTTER SENDROMU (BS) VE GİTELMAN SENDROMU (BS)

Temel bozukluk Henle’nin çıkan kalın kolunda klor geri emilimindedir. Sendrom birçok klinik ve laboratuvar kriterleriyle tanı alır. Bunlar, klora dirençli hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz, normotansif hiperreninemik hiperaldosteronizm, jukstaglomerüler apparatus hiperplazisi ve otozomal resesif kalıttır. Zamanla hem genetik hem de fenotipik heterojenite tanımlanmıştır. BS’nin klinik varyantları neonatal (antenatal), klasik Bartter sendromu ile Gitelman sendromundan ibarettir. Neonatal BS’da 3 farklı gende çeşitli mutasyonlar bildirilmiştir. Bu genler (i) NKCC2 (*SLC12A1*),⁵⁵ (ii) ROMK (*KCNJ1*),⁵⁶ (iii) Barttin.⁵⁷ Klasik BS’dan CLCKb mutasyonunun neden olduğu bazolateral klor kanal defekti sorumludur.⁵⁸ Gitelman sendromu is tiazid duyarlı NaCl kanal defektine bağlıdır.⁵⁹ Bununla yapısal benzerlik ya-

kın zaman önce familial hipomagnezemi ve sekonder hipokalsemiye neden olan TRPM6 geni ile Gitelman sendromu arasında mevcuttur.⁶⁰ TRPM6 genindeki mutasyonlar hayatın erken döneminde hipomagnezemik-hipokalsemik tetani ve hipokalsiüriye neden olur. TRPM6 spesifik olarak distal tübülde bulunur ve bu kısmda bulunan apikal magnezyum kanalı ile sıkı bir şekilde kontrol edilir.⁶¹

Son çalışmalar genotip-fenotip ilişkisinin çok net olmadığını, klasik BS ve Gitelman sendromu ya da antenatal BS'nun fenotipik olarak çakışmalar gösterebileceğini ortaya koymuştur.⁶²

Kısa bir süre önce hipoparatiroidi ile ilişkili BS'nun 5.varyantı tanımlanmış ve "calcium sensing receptor (CaSR)"deki fonksiyon artışına neden olan "gain-of-function" mutasyonuna bağlanmıştır.⁶³ CaSR hem paratiroid bezde hem de renal tübüler bazal membranda bulunmaktadır. Bu reseptörün hiperkalsemi ya da fonksiyon artışına neden olan mutasyon ile aktivasyonu ROMK'un etkisini baskılayan bir dizi hücre içi olaylara neden olur ve böylelikle NKCC2 inaktivasyonuna neden olarak hipokalemi hipokloremik metabolik alkaloz geliştirir. Hipomagnezemi ve hiperkalsiüri bu varyantta sıktır. Hipokalsemi varken idrarla kalsiyum kaybı hipoparatiroidizmin diğer tiplerinden ayırmada önemli bir laboratuvar bulgusudur çünkü hipoparatiroidinin diğer tiplerinde idrarla kalsiyum atılımı düşüktür.

Hipokalemi alkalozis BS'nun sık rastlanan bir komplikasyonudur. Ancak antenatal BS olup genellikle hayatın 3. gününde gelişip ilk haftanın sonunda kaybolan hiperkalemi ve hiponatremi ile karakterize yenidoğanlar tanımlanmıştır. Bu infantların tümünde ROMK kanalının 5.ekzonunda mutasyonlar saptanmıştır. Hayatın sonraki dönemlerinde ROMK defektif BS'li infantlarda büyüme geriliği, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve normal ya da hafif potasyum düşüklüğü gözlenmiştir.⁶⁴ ROMK kanalının fonksiyon kaybı NKCC2 inaktivasyonuna neden olup nefronun ilgili segmentinde NaCl geri emiliminin azalmasıyla sonuçlanır. Bununla birlikte ROMK aynı zamanda kortikal toplayıcı tübülde de potasyum regülasyonunda önemli bir role sahiptir. BS'de genellikle hipokalemiye neden olan hiperaldosteronizm vardır. Ancak yukarıda tanımlanan infantlarda normokalemi kortikal toplayıcı tübüllerde aldosterona bozuk potasyum sekresyon yanıtı olduğunun bir kanıtıdır. Doğum sonrası ilk 72 saatte prematüre yenidoğanlarda yüksek bazal plazma potasyum seviyesi mevcuttur. Nonoligürik hiperkalemi olarak da bilinen bu fenomen gestasyonel yaşla ilgili azalmış Na-K-ATPaz aktivitesi-

nin bir sonucudur. Bu yüzden potasyum hücre içinden hücre dışına yer değiştirir. Bu hiperkalemi Na-K-ATPaz olgunlaştıkça düzelir. Antenatal BS'de gözlenen prematür doğumda ROMK disfonksiyonunun net etkisi (bazal hiperkalemi varken) daha sonra düzelen ağır hiperkalemi olabilir. İnsan böbreğinde, ROMK geninin 5 farklı tübül-segment-spesifik "alternatif splice" ürünü mevcuttur.

PSÖDOHİPOALDOSTERONİZM (PHA)

PHA tip I aldosterona azalmış cevapla ilişkilidir; hiperkalemik metabolik asidozise neden olur. Azalmış cevap ya mineralokortikoid reseptör mutasyonları ya da epitelial sodyum kanalındadır (ENaC). ENaC'da fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar tip I PHA'nın otozomal resesif varyantı olup ağır bir fenotip sergiler. Bunlarda hayatın erken dönemlerinde ter bezleri, solunum sistemi ve böbrekler dahil birçok organ etkilenir.⁶⁵

HİPERTANSİYON VE POTASYUM İLİŞKİLİ TUBULOPATİLER

Birincil olarak tuz kaybettirtmesi nedeniyle yukarıda bahsedilen tüm tubulopatiler normal kan basıncıyla birlikte değildir.

Hipo/hiperkalemi ile birlikte hipertansiyon varlığı primer aldosteronizm, "glukokortikoid remediable aldosteronizm (GRA)" ve "apparent mineralokortikoid excess (AME)"e bağlı primer mineralokortikoid fazlalığı yaratan durumlar dışlandıktan sonra tamamen farklı tubulopatileri düşündürmelidir (Tablo 4,5).⁶⁶

RENAL TÜBÜLER ASİDOZİS (RTA)

RTA, böbrekte asit baz dengesinden sorumlu segmentlerdeki primer tübüler defektler sonucu gelişen metabolik asidoz tablosudur. Başlıca distal (tip 1) ve proksimal (tip 2) RTA olmak üzere 2 alt tipi vardır. Distal RTA (dRTA)'da distal nefronda net asit sekresyonu bozukken proksimal RTA (pRTA)'da bikarbonat geri emilimi bozuk olup yoğun alkali kaybı nedeniyle asidoz görülür. Sorumlu genler ile kalıtım şekilleri Tablo 6'da verilmiştir. Kazanılmış dRTA Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklara eşlik edebilir.⁶⁷

DENT HASTALIĞI VE LOWE SENDROMU

Dent hastalığı X'e bağlı resesif geçişli bir tübüler bozukluk olup düşük molekül ağırlıklı proteinüri, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis ile ilişkili nefrolithiazis ile karakterizedir ve X kromozomu üzerinde bulunan *CLCN5* geni tarafından kodlanan klor kanalında (ClC-5) inaktivasyona neden olan mutasyonlar sonucu geli-

TABLO 4: Hipokalemi ile ilişkili tubulopatiler.

Fenotip	Gen	Tutulan segment	Kalıtım	Diğer özellikler	
Normotansif	Neonatal BS	NKCC2	TAL	OR	Polihidramniz, prematürite, Geçici neonatal hiperkalemi, daha sonra minimal hipokalemi
		ROMK	TAL	OR	
		Barttin	Distal tübül	OR	
	Klasik BS	CICKb	TAL	OR	İnfant/çocuklukta başlangıç, ± hipomagnezemi*
		CaSR	TAL	OR	
	Gitelman sendromu	TSC	DKT	OR	Geç çocukluk/adölesan döneminde başlangıç, hipomagnezemi, hipokalsüri*
Hipertansif	Liddle	ENaC	KTT	OR	"Gain of function" mutasyon, amiloride cevap
	GRA	CYP11B1& CYP11B2	Adrenal	OD	Düşük reninli hipertansiyon
	AME	11 β -HSD2	Böbrek, plasenta	OR	Düşük aldosteron. Spironolaktona cevap

*BS+Gitelman fenotipini aynı anda gösteren aileler tanımlanmıştır.

OR otozomal resesif; OD otozomal dominant; AME apparent mineralokortikoid excess; BS Barter sendromu, CaSR Calcium sensing receptor; KTT kortikal toplayıcı tübül; DKT distal kıvrımlı tübül; ENaC epitelyal sodyum kanalı; GRA glucorticoid-remediable aldosteronizm; NKCC2 Na-K-2Cl ko-transporter; TAL Henle'nin çıkan kalın kolu; TSC tiazid sensitif NaCl kanalı; 11 β -HSD 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz

TABLO 5: Hiperkalemi ile ilişkili tubulopatiler.

Fenotip	Gen	Tutulan segment	Kalıtım	Diğer özellikler	
Normotansif	PHA tip I	ENaC	KTT	OR	Fonksiyon kaybına neden olan mutasyon.
		Mineralokortikoid reseptör	KTT	OD	Ağır fenotip, multiorgan tutulum
Hipertansif	Gordon sendromu (PHA tip II)	WNK4	DKT	OD	Düşük renin, normal aldosteron. TSC'de "gain-of-function"a neden olur
		WNK1			

OR otozomal resesif; OD otozomal dominant; KTT kortikal toplayıcı tübül; ENaC epitelyumyal sodyum kanalı; PHA psödohipoaldosteronizm; TSC tiazid sensitif NaCl kanalı

TABLO 6: Renal tübüler asidoz tipleri, temel klinik özellikleri ve sorumlu genler.

Distal RTA	Temel klinik özellikler	Protein	Gen
OD dRTA	Komplet/inkomplet dRTA Hiperkalsüri Hipokalemi Nefrokalsinozis/Böbrek taşı Boy kısalığı Osteomalazi/rikets	AE1	SLC4A1
OR dRTA	Komplet/inkomplet dRTA	H+-ATPaz (A4 alt ünite) AE1	ATP6V0A4 SLC4A1
OR dRTA+ilerleyici sağırılık	Yukarıdaki bulgulara ilave olarak sensorinöral sağırılık	H+-ATPaz (B1 alt ünite) H+-ATPaz (A4 alt ünite)	ATP6V1B1 ATP6V0A4
Proksimal RTA			
OR pRTA+oküler anormallikler	pRTA, bant keratopati, glkom, katarakt, boy kısalığı, dış mine defektleri, pankreatit, bazal ganglion kalsifikasyonu	NBC1	SLC4A4
OR pRTA+osteopetrozis+serebral kalsifikasyon (kalıtsal karbonik anhidraz II eksikliği)	pRTA, mental retardasyon, osteopetrozis, serebral kalsifikasyon	CA (II)	CA2
OD pRTA	pRTA, boy kısalığı, osteomalazi	Bilinmiyor	Bilinmiyor

AE1 elektronötral anion exchanger; CA karbonik anhidraz; H-ATPaz elektrojenik proton pompa H-ATPaz; NBC elektrojenik (negatif) sodyum-bikarbonat co-transporter; OD otozomal dominant; OR otozomal resesif

