

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**PRİMER HİPEROKSALÜRİ TİP 1'DE
GENETİK TANI**

**ÇOCUK NEFROLOJİ YAN DAL
UZMANLIK TEZİ
Dr. EMEL ISİYEL**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SEVCAN BAKKALOĞLU**

**ANKARA
EYLÜL 2013**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**PRİMER HİPEROKSALÜRİ TİP 1'DE
GENETİK TANI**

**ÇOCUK NEFROLOJİ YAN DAL
UZMANLIK TEZİ
Dr. EMEL ISİYEL**

**Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
01/2010-115 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SEVCAN BAKKALOĞLU**

**ANKARA
EYLÜL 2013**

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	i
Teşekkür	iii
Simgeler ve Kısaltmalar	iv
Şekiller Listesi	vii
Tablolar Listesi	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Primer hiperoksalüri	4
2.2 Primer Hiperoksalüri Tip 1 (PH1).....	5
2.2.1 Patogenezi.	5
2.2.2 Prevelansı.	7
2.2.3 Klinik.....	8
2.2.4 Hastalığın tanısında kullanılan metabolik testler	15
2.2.5 Hastalığın tanısında kullanılan moleküler genetik testler.....	17
2.2.6 Ayırıcı Tanı.....	20
2.2.7 Hastalığın yönetimi ve tedavisi.	26
2.2.8 Hastalığın Moleküler Genetiği	37
2.2.9 Genotip-fenotip ilişkisi	44
2.2.10 Genetik Danışmalık	45

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	49
3.1 Çalışma grubu.....	49
3.2 Kullanılan Araç ve Metodlar.	49
4. BULGULAR	55
4.1 Çalışmaya alınan hastaların özellikleri	55
4.2 Mutasyon çıkan hastaların özellikleri	62
5. TARTIŞMA	84
6. SONUÇLAR	96
7. KAYNAKLAR	98
8. ÖZET	121
9. SUMMARY	124
10. EKLER	
EK-1.....	127
11. ÖZGEÇMİŞ	130

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgisini, deneyimini ve her konuda yakın ilgilerini esirgemeyen tez hocam Sn. Prof. Dr. Sevcan Bakkaloğlu'na en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Yan dal uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgisini, deneyimini ve her konuda yakın ilgilerini esirgemeyen hocam Sn. Prof. Dr. Necla Buyan'a da en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca bilgisini, deneyimini ve her konuda yakın ilgilerini esirgemeyen hocam Sn. Prof. Dr. Fatih Ezgü'ye de en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Ve tez çalışmam sırasında benden desteğini hiç esirgemeyen annem, babam ve eşim ve oğluma en içten teşekkürlerimi bir borç bilirim....

Dr. Emel Isıyel

Ankara, 2013

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGT	Alanin Glioksilat Aminotransferaz
AGXT	Alanin Glioksilat Aminotransferaz Geni^
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Kan Üre Nitrojeni
°C	Santigrat Derece
Ca	Kalsiyum
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease-Mineral And Bone Disorder
Cl	Klor
Cre	Kreatinin
dNTP	Deoxyribonucleotide Triphosphates
EDTA	Etilen diamin tetraasetik asit
EKG	Elektrokardiyografi
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GRHPR	Glioksilat Redüktaz/Hidroksipirüvat Redüktaz

HD	Hemodiyaliz
HOGA	Hidroksi Oksoglutarat Aldolaz
K	Potasyum
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
Mg	Magnezyum
MLPA	Multipleks Ligasyon Bağımlı Prob Amplifikasyonu
Na	Sodyum
Ng	Nanogram
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NKF/KDOQI	The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
P	Fosfor
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PD	Peritoneal Diyaliz
PH	Primer Hiperoksalüri
PH 1,2, 3	Primer Hiperoksalüri Tip 1, 2, 3
PLP	Pridoksal Pirofosfat
Pmol	Pikomol

PMP	Pridoksamin 5'-Fosfat
PTH	Paratiroid hormon
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VNTR	Variable Number Tandem Repeat
μl	Mikro litre
μM	Mikro Molar

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İnsan hepatositinde glioksilat metabolizması.

Şekil 2. A ailesi aile ağacı.

Şekil 3. B ailesi aile ağacı.

Şekil 4. A ailesindeki AII1, AII2 olguları ile B ailesindeki BII1 olgusunda saptanan homozigot c.508G>A(p.G170R) mutasyonu (Olgu AII2)

Şekil 5. C ailesi aile ağacı

Şekil 6. D ailesi aile ağacı.

Şekil 7. D ailesinde DII1 olgusunda saptanan homozigot c.458T>A (p.L153X) mutasyonu sonucu

Şekil 8. E ailesi aile ağacı

Şekil 9. F ailesi aile ağacı

Şekil 10. C, E, F ailesinde CIII1, EII1, FIII1 ve FII1 olgularında saptanan [c.969_970delTG] [p.Val324Glyfs*7] mutasyonu sonucu (Olgu EII1)

Şekil 11. G ailesi aile ağacı

Şekil 12. G ailesinde GII1 olgusunda saptanan homozigot c.733_734delAA (p.Lys245Valfs*11 mutasyonu sonucu

Şekil 13. H ailesi aile ağacı

Şekil 14. H ailesinde HII1 olgusunda saptanan homozigot c.823_824dupGA (p.S275Rfs*38) mutasyonu sonucu

Şekil 15. I ailesi aile ağacı

Şekil 16. I ailesinde I II1, olgusunda saptanan homozigot c.52 C>T (p.L18F) mutasyonu sonucu

Şekil 17. İ ailesi aile ağacı

Şekil 18. İ ailesinde İ II1 olgusunda intron 1’de saptanan ve “splicing” bozukluğuna yol açan homozigot c.166-1G>A mutasyonu

Şekil 19. J ailesi aile ağacı

Şekil 20. J ailesinde JII1 olgusunda saptanan homozigot [c.121 G>C]

[p. G41R] mutasyonu sonucu

Şekil 21. Mutasyon saptanan hastaların anne-baba akrabalığı varlığının dağılımı.

Şekil 22. Mutasyon saptanan hastaların ailede böbrek yetmezliği varlığının dağılımı.

Şekil 23. Mutasyon saptanan hastaların ailede taş varlığının dağılımı.

Şekil 24. I II1 hastasında Yeni bulunan bu değişiklik Polphen analiz sistemi ile incelendiğinde, bu değişikliğin türler arası korunmuş bir bölgede bulunduğu ve % 87 sensitivite ve % 91 spesifite ile anlamlı olduğu saptanmıştır.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. PH1’de sistemik kalsiyum oksalat birikiminde etkilenen bazı dokular

Tablo 2. İdrar oksalat, glikolat ve L-gliserat atılımının yaşa göre normal değerleri

Tablo 3. PH1’de kullanılan moleküler genetik testlerin özeti

Tablo 4. Hiperoksalüriyle seyreden hastalıklarda üriner oksalat ekskresyon hızları

Tablo 5. Dent hastalığı ve PH1’in klinik özellikleri

Tablo 6. Bilinen bazı AGXT allelik varyantları

Tablo 7. AGXT geni egzon ve egzon-intron bileşkelerinin amplifikasyonu için kullanılacak olan primerler ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) koşulları

Tablo 8. Hastaların ilk şikâyetlerinin başlama ve nefroloji bölümlerine başvuru yaşları

Tablo 9. Hastaların ilk şikâyetleri

Tablo 10. Hastaların öz ve soy geçmişindeki bazı özelliklerin değerlendirilmesi

Tablo 11. KBH olan hasta sayısı ve evreleri

Tablo 12. Hastaların idrar dansite ve pH değerleri

Tablo 13. Hastaların USG bulguları

Tablo 14. Hiperoksalüri, hipositratüri ve hiperkalsüri olan hastaların oranları

Tablo 15. Oniki ailenin hasta ve taşıyıcı bireylerinin mutasyon analiz sonuçları

Tablo 16. Mutasyon saptanan hastaların ilk şikâyet, PH1’den şüphelenme ve kesin tanı yaşlarının minimum, maksimum, ortanca ve ortalama değerleri

Tablo 17. Mutasyon saptanan hastaların bazı demografik, öz ve soygeçmiş, radyolojik bulgu, tanı, tedavi ve mutasyon analiz sonuçları

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı erişkinlere oranla daha az görülmekle birlikte, insidansı son yıllarda giderek artmaktadır (1). Değişik ülkelerde farklı sıklıklar bildirilmekle birlikte, Türkiye, Pakistan, Tayland gibi ülkeler çocukluk çağı taş hastalığı açısından endemik kabul edilebilecek ülkeler arasında yer almaktadır (2).

Ülkemizde çocuklarda taş sıklığı % 1,3 olup, nefrolojik hastalıklar arasında önemli yer tutmaktadır (3). Yapılan bir çalışmada, Türk çocuklarında son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında üriner sistem taşları %8 oranında bulunmuştur (4,5). Metabolik bozukluklar, genitoüriner anormallikler ve enfeksiyonlar üriner sistem taş hastalığına yatkınlık yaratan nedenler arasındadır.

Çocuklarda üriner sistem taşları arasında en sık görüleni kalsiyum oksalat taşlarıdır (6). Kalsiyum oksalat taşı nedenlerinden biri olan primer hiperoksalüri tip 1 (PH1), nadir görülmesine rağmen, ağır morbiditesi ve mortalitesi olması nedeniyle tanısının konulması büyük önem taşıyan metabolik hastalıklardan biridir (7). İdrar oksalat düzeyi primer hiperoksalüriyi saptamak açısından değerli olmakla birlikte kesin tanı koydurucu değildir. Primer hiperoksalüri (PH) temel olarak otozomal resesif kalıtılan ve glioksilat metabolizmasındaki enzimatik defekten dolayı değişik organ ve dokularda oksalat birikimiyle karakterize bir hastalıktır. Primer hiperoksalüri tip 1, 2, 3 (PH1, 2, 3) ve sınıflandırılmayan olmak üzere 4 tipi tanımlanmıştır. Primer hiperoksalüri tip 1, PH olgularının en sık (%80)

görülenidir. PH1'den etkilenen hastalarda klinik, diğer tiplerine göre daha şiddetlidir. İdrarla yüksek oksalat atılımına bağlı son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) de özellikle PH1'de gözlenir. (2,8). Küçük yaşta çok sayıda taşı, nefrokalsinozisi olan ve hiperoksalüri saptanan olgularda PH1 tanısının konulabilmesi; prognozun tayini ve hastaya uygulanacak tedavi planı ve renal replasman tedavisi seçimi ile organ nakil stratejisi açısından büyük önem taşımaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada hastaların %40'ında PH1 tanısının konulmasında gecikme olduğu saptanmıştır (klinik bulguların görülmesi ile tanı konması arasında geçen süre ortalama 3,4 yıl). Hastaların %30'u ise SDBY geliştikten sonra tanı almaktadır (9,10,11,12). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, son dönem böbrek yetmezliği etyolojisinde PH1 oranı % 2,7 bulunmuştur (13). Bu oran Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya kayıtlarında % 1 (14,15,16), Kuveyt ve Tunus gibi akraba evliliğinin sık olduğu ülkelerde sırasıyla ~%10 ve ~% 13 olarak bildirilmiştir (17,18). Bu farklılıklar, hastalık hakkında klinisyenlerin farkındalık ve bilgilerinin az olmasıyla, ayrıca etnik farklılıklar, yaşanan coğrafya ve sosyoekonomik düzeyle ilişkili olabilir. Bu veriler otozomal resesif geçiş gösteren PH tip 1'in akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde de daha sık görüleceğini düşündürmektedir. Ancak ülkemizdeki sıklık ile ilgili bir veri henüz yoktur.

Hastalığın tanısında; idrar oksalat/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda oksalat atılımı, plazma oksalat konsantrasyonu, genetik analizler ve karaciğer biyopsisi ile

alanin glioksilat aminotransferaz (AGT) katalitik aktivitesinin ölçümünden yararlanılır (10,14,19).

Değişik yaşlarda, değişik renal ve sistemik bulgularla karşımıza çıkabilen bu hastalıkta, kesin tanı son yıllarda genetik çalışmalar ile olmaktadır (20). Hastalıktan şüphelenilmesi, şüphelenildiği anda hızla kesin tanısının konulması, erken medikal tedavi ile hastalığın ilerlemesinin durdurulması ya da yavaşlatılması, ayrıca ağır klinik seyir ve kötü prognoz gösteren olgularda daha yakın izlem ve erken dönemde karaciğer nakli ile böbrek yetmezliği gelişiminin önlenmesi açısından son derece önemlidir. Bununla birlikte PH1 ile ilgili genetik çalışmalar ülkemizde rutin olarak yapılamamaktadır. Bu nedenle, hastalığın ülkemizdeki sıklığı, çok sayıda mutasyon saptanan bu hastalıkta bizim toplumumuzdaki mutasyonlar bilinmemektedir. Mutasyonların bilinmesinin, hastanın izlemi, tedavisinin planlanması, genetik danışmanlık, genotip-fenotip ilişkisi açısından hem klinisyene hem de hastaya önemli faydalarının olacağı açıktır.

Bu çalışmada; Türkiye’de ilk kez, çok merkezli olarak, belirti ve bulguları ile PH1 olabileceğinden şüphelenilen hastalarda, alanin glioksilat aminotransferaz (AGXT) geni dizi analizi yapılarak varsa hastalık yapıcı mutasyonların belirlenmesi, özellikle henüz belirti ve bulguları ile hastalığın erken dönemlerinde olan hastalara kesin tanı ile tedavinin erken başlanabilmesi ve SDBY gelişen olgularda nakil stratejisinin doğru olarak belirlenebilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Primer hiperoksalüri

İnsan idrarında oksalatın 1800'lerde bulunmasıyla, hiperoksalüri "oksalat diürezisi" kategorisinde yer almaya başlamıştır. Bu kategori birçok farklı hastalığı içinde barındırmaktadır (21).

Primer hiperoksalüri temel olarak otozomal resesif kalıtılan ve glioksilat metabolizmasındaki enzimatik bozukluktan kaynaklanan oksalat birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Böbrek, oksalat birikimindeki ana hedef organdır ve buradaki oksalat birikimi birçok olguda son dönem böbrek yetmezliğine neden olmaktadır (21).

Primer hiperoksalüri tip 1 (PH1) olguların % 80'ini oluşturmaktadır ve glioksilatın glisine dönüşümünde görev alan hepatik peroksizomal bir enzim olan AGT enzimini kodlayan gendeki defekten kaynaklanmaktadır (10).

Primer hiperoksalüri tip 2 (PH2) olguların % 10'unu teşkil etmektedir ve glioksilatın glikolata dönüşümünde görev alan sızotolik bir enzim olan glioksilat redüktaz/hidroksipirüvat redüktaz (GRHPR) enzimini kodlayan gendeki defekten kaynaklanmaktadır (10).

Primer hiperoksalüri tip 3 (PH3), geriye kalan % 10 olgunun yarısını teşkil etmektedir ve mitokondriyal 4-hidroksi-2-oksooglutarat aldolaz enzimini kodlayan HOGA1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (22).

Bu üç tip dışında teorik olarak, doğuştan olan metabolik ya da transportla ilişkili bozukluk olduğu düşünülen, tip 1, 2 ya da 3 olmadığı gösterilmiş vakalar '*sınıflandırılmayan*' olarak ifade edilmektedir (21).

2.2 Primer Hiperoksalüri Tip 1 (PH1)

2.2.1 Hastalığın patogenezi

Primer hiperoksalüri tip 1'de genetik bozukluk sonucunda, normalde gliksilatı glisine çeviren hepatik peroksizomal bir enzim olan AGT'in aktivitesi azalır ya da tespit edilemez. Doğuştan olan bu metabolik bozukluk sonucunda gliksilat birikir ve biriken gliksilat, oksalata dönüşür (23).

Alanin gliksilat aminotransferaz proteini, lokalizasyonu kromozom 2q36-37 olan alanin gliksilat (AGXT) geni tarafından kodlanmaktadır (10,24).

Normal gen ürünleri

Normal AGT proteini 392 aminoasitten oluşur ve 43 kilodalton moleküler ağırlığındadır. İnsanlardaki AGT enzimi sadece karaciğerde sentezlenmektedir ve bu enzim önce sitoplazmada yapılmakta, sonrasında peroksizomlara taşınmaktadır. Gliksilatın detoksifikasyonunda (gliksilatın glisine çevrilmesinde) AGT anahtar enzim konumundadır (25,26). Gliksilat peroksizomlarda üretilmektedir. Pridoksal pirofosfat (PLP), AGT aktivitesi için gerekli bir kofaktördür. Alanin gliksilat aminotransferaz enzimi üzerindeki PLP koenziminin bağlandığı yer yüksek

yoğunlukta aminoasit sekansının bulunduğu bir noktadır ve enzim aktivitesi için bu bağlantı çok önemlidir (27). Şekil 1’de metabolik yollar özetlenmektedir (24).

Şekil 1. İnsan hepatositinde gliksilat metabolizması. Normal koşullarda AGT, PLP kofaktörlüğünde peroksizom havuzunda bulunan gliksilatı glisine çevirir. AGT yokluğunda ya da bozukluğunda gliksilat laktat dehidrogenaz aracılığıyla oksalata dönüşür (PH1). Alternatif olarak gliksilat gliksilat redüktaz aracılığıyla glikolata dönüşebilmektedir. Hiperoksalüri (PH1 ve PH2) ve hiperglikolik asidüri (PH1) ve L-gliserik asidüri (PH2) biyokimyasal belirteçlerdir. GO, glikolat oksidazı göstermektedir (24).

Alanin glioksilat geninin 11 ekzonunda 150’den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonların %75’ini “missense”, “nonsense splice site” mutasyonları gibi tek

nükleotid değişimleri kapsamaktadır. Geri kalanını ise delesyonlar ve insersiyonlar teşkil etmektedir (28).

Bu mutasyonlar sonucunda hastaların % 40'ında immünoreaktif AGT proteini ve AGT katalitik aktivitesinin her ikisi de yoktur, % 15'inde immünoreaktif AGT proteini var ancak AGT katalitik aktivitesi yoktur. Geriye kalan kısımda ise hem immünoreaktif AGT hem de AGT katalitik aktivitesi olmasına rağmen bu değerler normal değerlerin %50'sinin altındadır ve bu hastaların çoğunda AGT enzimi peroksizomlar yerine mitokondrilerde lokalize olmuştur (Yanlış hedef - mistargeting fenotip) (29).

Gerçek kısmi enzimatik aktiviteye neden olan mutasyonlar nadir görölürler ve geç başlangıçlı ya da hafif PH1 hastalığından sorumludurlar (21).

Karaciğer biyopsisi ile PH1 olduğu kanıtlanmış kişilerde yapılan bir araştırmada AGXT geni dizi analizi ile taranmış 48 hastanın 47'sinde mutasyonlar tespit edilmiştir (30). Çalışma 11 ekzon içerisinden en çok mutasyonun saptandığı 3 ekzonla sınırlandırıldığında, bu 48 hastanın 37'sinde genetik defekt tespit edilmiştir (%77) (10).

2.2.2 Prevalansı

Primer hiperoksalüri tip 1'in gerçek insidans ve prevalansı, hem nadir görölün bir hastalık olması hem de geniş popölasyon bazlı çalışmaların olmaması nedeniyle bilinmemektedir (21,31). Bu duruma PH1'in klinik seyrinin çok değişken

olması, hekimler tarafından hastalığın yeterince iyi tanınmaması, bilinmemesi katkıda bulunmaktadır (21,32).

Kullanılan metodlara ve ele alınan popülasyona göre değişmekle birlikte PH1'in prevelansı milyonda 1-3 arasındır. Yapılan bir çalışmada PH1 prevelansının Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da daha yüksek olabileceği öngörülmektedir (13,33). İnsidansı ise milyonda 4-10 arasındır (13). PH1'in Avrupa'daki canlı doğumlardan 1/120000'de görüleceği öngörülmüştür (14). Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'daki pediyatrik son dönem böbrek yetmezliği hastalarının %'1 ini PH1 oluşturmaktadır (15,34,35). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise son dönem böbrek yetmezliği etyolojisinde PH1 oranı % 2,7 bulunmuştur (13). Tunus'ta ve Kuveyt'te de PH1 sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (17,18). Araplarda ve İsrail'de, aynı zamanda İran'da akraba evliliği yüksek olduğu için sıklık yine artmaktadır (36,37).

2.2.3 Klinik

PH1 oldukça heterojen bir hastalıktır ve aynı genotipe sahip aile üyelerinde bile farklı klinik belirti ve bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte hastaların çoğunda belirti ve bulgular, hastalıkta genellikle ilk etkilenen organ olan böbrekle ilişkili olmaktadır (38).

Hastaların tanı alma yaşı, bir yaşından küçüklerle, 50 yaşının üstündeki kişilere kadar değişebilmektedir. 1990'larda yapılan bir çalışmada hastaların %50'sinde ilk bulguların beş yaşında başladığı gösterilmiştir (33). 1995 yılında

Fransa'dan yapılan bir çalışmada ise, hastaların %70'inde ilk bulguların 10 yaşından önce ortaya çıktığı belirtilmiştir (31). 2003 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir diğer çalışmada ise, ilk bulgular ve tanı yaşının infant dönemi ve 3-7 yaşta olmak üzere iki pik yaptığı gösterilmiştir (10). 2005 yılında yapılan bir çalışmada da, PH1 tanısı almış 75 hastanın %60'ında ilk bulgular ve tanı yaşı 10 yaşından küçük bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların çok az bir kısmında bulguların 30 yaşından sonra ortaya çıktığı ve tanı konduğu bildirilmiştir (39). Birbirinden bağımsız 129 aileden 155 hasta içeren başka bir olgu serisinde, ilk bulgu hastaların %26'sında (genellikle böbrek bulguları) bir yaşından önce başlarken, hastaların %21'inde 15 yaşından sonra başladığı gösterilmiştir. Avrupa'dan, bu çok merkezli çalışmada bireyler arasında etnik farklılık bulunmaktadır. Hastaların %52'si Batı Avrupa, %43'ü ise Kuzey Afrika ve Orta Doğu kökenlidir (40). Bu çalışmalardan özellikle çocuk hastaların 10 yaşından önce semptomatik oldukları ve tanı aldıkları sonucu çıkarılabilir.

Organ tutulumları

Renal bulgular: Çok çeşitlidir. Hastalar genellikle şu 5 gruptan birinde yer almaktadır (14,40,41);

- Infant ya da erken çocukluk döneminde nefrokalsinozis ve son dönem böbrek yetmezliği (infantil form)
- Çocukluk ya da adolesan dönemde tanı konan tekrarlayan ürolitiazis ve progresif böbrek yetmezliği

- Nadiren taş saptanmış, belirti ve bulguları geç ortaya çıkmış yetişkinler
- Renal nakil sonrasında tekrarlayan taş ve böbrek yetmezliği hikâyesi olanlar
- Pozitif aile hikâyesi olması nedeniyle belirti ve bulguları olmadan tanı alanlar.

Hastalığın renal seyrini tahmin etmek için kullanılacak güvenilir bir erken belirleyici bulunmamaktadır. Bir çalışmada kortikal nefrokalsinozisin prognostik önemi olabileceği öne sürülmüştür (42). Hastaların %19'u 6 ay-4 yaş civarında semptomatik olmaktadır. Bu gruba erken başlangıçlı **ağır infantil hastalık grubu** denir. Bu gruptaki belirti ve bulgular çoğunlukla nefrolitiazise (%21) eşlik eden veya etmeyen nefrokalsinozis (%91), büyümede gecikme (%22), idrar yolu enfeksiyonu (%21) ve üremi (%14)'dir. Bu grupta erken ölüm yaygındır. %50'sinde tanı esnasında kronik böbrek hastalığı (KBH) mevcuttur ve %80'i 3 yaşına kadar evre 5 KBH geliştirir (43).

Hasta infantlardan bazıları pridoksine duyarlıdır ve yüksek doz B6 vitamin tedavisi ile böbrek fonksiyonlarında iyileşme görülür (33). Bu olgularda erken tanı ve B6 vitaminin tanıdan şüphelenildiği anda başlanması ile renal yetmezliğin önüne geçilebilir veya hastalık progresyonu yavaşlatılabilir (20,44,45).

Hastaların yaklaşık %54'ünde semptomlar **geç çocukluk döneminde ya da erken adolosan** döneminde ortaya çıkmaktadır. Hematüri, dizüri ve idrar yolu enfeksiyonları görülse de, en çok görülen semptom nefrolitiazistir. Küçük

çocuklarda ise idrar yolu enfeksiyonları, kilo alamama, büyüme geriliği, enürezis daha sık görülmektedir (23,46).

Yetişkin hastalar tekrarlayan böbrek taşları ile başvururlar (47). Bunların çoğunda tanı konulamamış ya da gecikmiştir. Geç yaşta tanı alan bu kişilerde idrar oksalat atılım miktarı düşük seviyelerde kalabilmektedir (46). Bazı kişiler, genellikle yetişkinler, oksalat taşlarının neden olduğu bilateral obstrüksiyona bağlı akut böbrek yetmezliği ile gelebilirler (33).

Tedavi edilmeyen PH1'in doğal seyri sonucunda kaçınılmaz olarak böbrek fonksiyonlarında bozulma olmaktadır. Bunun nedeni nefrolitiazis ve nefrokalsinozistir. Sonuçta oksalosis komplikasyonları ve/veya evre 5 KBH nedeniyle hasta kaybedilmektedir (46,48).

Nadir görülen bir hastalık olması ve tedavinin etkinliğinin erken tanı ile ilişkili olması nedeniyle PH1 tanısında gecikilmemesi için güçlü bir şüphe gerekmektedir. Aşağıdaki durumlarda PH1'den şüphelenilmelidir (23,48):

1) Sık tekrarlayan nefrolitiazis. Bilateral ve multipl radyoopak taşlar renal ultrasonografi (USG) ile görüntülenebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve direkt üriner sistem grafisi de benzer bulguları gösterebilir. Direk grafiye göre BT, taşları saptamada daha duyarlı olmakla birlikte, BT'deki radyasyon maruziyeti göz önünde bulundurulmalıdır.

2) Nefrokalsinozis (Renal parankimde kalsiyum oksalat birikmesi). Büyük çocuklarda ya da yetişkinlerde nefrokalsinoziste ekojenite en fazla medüller bölgede iken infantlarda daha sıklıkla kortikal bölgededir.

3) Renal taş ya da kalsinozis öyküsü ile beraber son-evre böbrek hastalığı varlığı.

4) Saf kalsiyum oksalat monohidrattan (whewellite) oluşan taş kompozisyonu. Primer hiperoksalüri tip1 taşları özgün bir karakteristiğe sahiptir. Beyazımsı ya da soluk sarı renkli bir yüzey ve ayrı bir kristalin yapısı mevcuttur. Bu yapı diğer hiperoksalürik taşlardan farklıdır.

Primer hiperoksalüri tip1, genellikle nefrokalsinozis, anemi ve metabolik asidoz ile seyreder (49). Etkilenen bireylerden birçoğu 10 yaşına kadar semptomatik hale gelir (50). Nadiren, başka böbrek bozuklarının varlığı tanıyı komplike hale getirebilir (51).

Sistemik oksalozis: Glomerül filtrasyon hızı $25 \text{ mL/dak/1.73m}^2$ 'in altına düştüğünde, oksalatın günlük üretimi renal klerense göre çok daha fazla olur ve vücutta kan damarlarında, retina, kalp, periferik sinirler, kemik, kemik iliğinde, subkutanöz dokuda ve sinoviyumda kalsiyum oksalat birikimleri oluşmaya başlar (14,23,46) (Tablo 1).

Fazla miktarda bulunan oksalat için en büyük depo yeri kemiklerdir. Oksalatın kemikte birikimi genelde x-ışınında yoğun suprametafizyal bantlar olarak görülür. Bu depolanmalar ağrıya, eritropoetine dirençli anemiye ve spontan

kırıklara neden olabilir (14). Oksalat depolarını göstermede altın standart yöntem kemik biyopsisidir. Kemik mineral yoğunluk ölçümleri de depolanmayı invaziv olmayan bir şekilde gösterebilmektedir (52).

Aterosklerotik oksalozis: Oksalozisin kardiyovasküler tutulumunun farklı bir formudur. Kalsiyum oksalat kristalleri, renal yetmezlik olmamasına rağmen, koroner arterlerde ve diğer bölgelerde aterosklerotik plaklar olarak birikirler (53).

Tablo 1. PH1’de sistemik kalsiyum oksalat birikiminde etkilenen bazı dokular (25)

Doku	Klinik semptom ve patoloji
Böbrek ve üriner yol	Ürolitiazis Nefrokalsinozis Renalyetmezlik Hematüri Pyelonefrit Hidronefroz
Kemik	Kemikağrısı Çoklukırıklar Osteoskleroz
Göz	Retinopati Optik atrofi
Diş ağız çevresi	Kökrezorpsiyonu Pulpaaçılması Dişlerin oynaması Dental ağrı
Sinirler	Periferik nöropati (aksonal dejenerasyon ve segmental demyelinizasyon)
Beyin ve meninksler	Beyin dokusunda birikim
Kalp	İletim bloğu Myokardit Kardiyoembolik felç
Derin vasküler yapılar	Vazospazm
Periferik damarlar ve cilt	Livedo retikularis Periferik gangren Kalsinozis kutis metastatika
Kemik iliği	Pansitopeni Hepatosplenomegali
Kıkırdak, ligament ve sinoviyal dokular	Artropati
Timus, yağ doku, iskelet kasları ve karaciğer kan damarları	Hipotiroidizm Vasküler kalsifikasyonlar

2.2.4 Hastalığın tanısında kullanılan metabolik testler

Spot idrarda oksalat/kreatinin oranı

Kreatininin üriner atılımı erkekler ile kadınlar arasında farklılık göstermektedir ve 14-18 yaşlara kadar da sabit değildir (54). Hergün değişebilen glomerüler filtrasyon hızları nedeniyle normal bir yenidoğan ya da infantın oksalat/kreatinin oranının yorumlanmasının pratikte değeri azdır ve yetişkinlerin oksalat miktarının 3-5 katı kadarını idrarla atabilirler. Bu miktar yaş ilerledikçe azalır (55,56,57).

Tablo 2’de yaşa göre normal oksalat, glikolat ve L-gliserat atılımı değerleri verilmektedir.

Tablo 2. İdrar oksalat, glikolat ve L-gliserat atılımının yaşa göre normal değerleri (19,45)

Yaş	Normal Değerler			
	Oksalat		Glikolat	L-Gliserat
	Spot idrarda oksalat/kreatinin			
	mmol/mol	mg/gr		
0-6 ay	<325-360	260-288	<363-425	14-205
7-24 ay	<132-174	110-139	<245-293	14-205
2-5 yaş	<98-101	80	<191-229	14-205
5-14 yaş	<70-82	60-65	<166-186	23-138
>16 yaş	<40	32	<99-125	<138
	24 saatlik idrarda normal değerler			
>16 yaş	Günde <0.50 mmol (<45 mg/1.73 m ²)		Günde <0.50 mmol (<45 mg/1.73 m ²)	<5 µmol/L

Glikolik asit (glikolat) konsantrasyonu

İdrarda glikolat ölçümü ya reverse faz yüksek basınç likit kromatografisi ya da iyon kromatografisi ile yapılabilir (58). Normal değerler Tablo 2’de belirtilmiştir.

Primer hiperoksalüri tip 1’li hastaların yaklaşık % 66’sında hiperoksalüri vardır ve yine idrarda yüksek konsantrasyonlarda glikolik asite (hiperglikolik asidüri) de rastlanır (23). Bununla birlikte hastaların yaklaşık % 25’inde hiperglikolik asidüri yoktur (25). Bu yüzden hiperoksalürisi bulunduğu hiperglikolik asidürinin de varlığı klinisyeni PH1 tanısına yaklaştırır, ancak kesin tanı koydurucu değildir.

Oksalatın plazma konsantrasyonu

Primer hiperoksalüride plazma oksalat konsantrasyonları normalin üstündedir, ancak artmış olması tanı koydurucu değildir. Oksalat oksidaz incelemesine göre normal kişilerde plazma oksalat değeri 2,5 µmolün altındadır. Primer hiperoksalüri tip1’li hastalarda ise genellikle plazma oksalat seviyesi bu değerin 2-5 katı kadar artmıştır. Normal böbrek fonksiyonu bulunan PH1 hastalarında plazma oksalat konsantrasyonu normal değerlere yakın bulunabilir. SDBY olan kişilerde ise oksalatın ve glikolik asitin atılımı, artmış plazma oksalat konsantrasyonuna rağmen oldukça azalmıştır (25,45,58).

AGT katalitik aktivitesinin tayini

Geçmişte PH1'in tanısını doğrulamak amacıyla, karaciğer biyopsisi ve AGT enzimatik değerlendirilmesi daha sık kullanılmakta idi. Günümüzde ise bu testler yerini moleküler genetik testlere bırakmıştır (21).

AGT katalitik aktivitesi tayini için, perkutan iğne biyopsisi ile ya da otopside en az 2 mg karaciğer biyopsisi alınmalıdır . Alınan örnekte aşağıdaki değerlendirmeler yapılabilmektedir (21):

- AGT değerlendirmesi: Diğer enzimatik aktivitelerin varlığında AGT enziminin inhibe edilmesi için radyokimyasal bir metod olarak aminooksiasetik asit ile birlikte ya da tek başına ¹⁴C-alanin kullanılır.
- AGT enzim aktivitesinin otomatik incelenmesi: Primer hiperoksalüri tip 1'li hastaların %50-70'inde AGT katalitik aktivitesi tespit edilememiştir, % 30-50 sinde ise az miktarda AGT katalitik aktivitesi (normal aktivitenin % 2-48 civarı) mevcuttur . AGT katalitik aktivitesi saptanan hastaların çoğunda AGT enzimi peroksizomlar yerine mitokondrilerde lokalize olmuştur (Yanlış hedef - mistargeting fenotip) (25,27).

2.2.5 Hastalığın tanısında kullanılan moleküler genetik testler

Hedefli mutasyon analizleri

Spesifik AGXT mutasyonlarını göstermek için kullanılmaktadır.

Hastalık yapıcı mutasyonlar

Test panelleri değişiklik gösterebilir fakat en çok karşılaşılan 2 mutasyon vardır. Bunlar p.Gly170Arg ve c.33dupC (p.Lys12Glnfs*156)'dir. PH1 hastalarının en az % 50'si 1 kopya p.Gly170Arg taşımaktadır (20). Bu mutasyonun bulunduğu bölge AGT'yi mitokondriye yönlendiren bölgedir. Mutasyonların tespit sıklığı bu panelin hangi mutasyonları içerdiği ile doğru orantılıdır. Dört ana mutasyonun bulunduğu bir panelde PH1'li hastalarda her iki allel mutasyonu % 34 oranında, tek bir allel mutasyonu ise % 28 oranında tespit edilmektedir (20). Hem 4 ana mutasyonun hem de tekrarlayan mutasyonların yer aldığı panelin kullanıldığı bir çalışmada PH1'li hastalarda % 83 oranında en az bir mutasyon ve % 51 oranında da çift mutasyon tespit edilmiştir (59). Seçilen ekzonlarda yapılan sekans sonucunda ise % 70 oranında en az bir mutasyon ve % 50 oranında da çift mutasyon tespit edilmiştir (60).

AGXT minor alleli

Bu terim intron 1'deki üç polimorfizmin haplotipini ifade etmektedir. Bunlar; p.Pro11Leu, p.Ile340Met ve c.165+14 +88del74 74-bp duplikasyonu'dur (61).

Minor allelle beraber cis konfigürasyonunda bulunan hastalık yapıcı alleller, p.Gly170Arg (PH1'e en sık nedene olan mutasyon), p.Ile244Thr ve p.Phe152Ile'dir. Bu yüzden, hastaların yarısında AGXT hastalık yapıcı mutasyonunun yanı sıra, en az bir kopya AGXT minor alleli de bulunmaktadır.

Major allele beraber cis konfigürasyonunda bulunan hastalık yapıcı allele: c.33dupC, ikinci en sık mutasyondur (62,63).

Dizi analizi

Dizi analizi ile daha yaygın AGXT mutasyonları tespit edilebilmektedir. Sekans analizi ile tespit edilebilen mutasyonlara; ‘küçük intragenik delesyon’ ‘insersiyon’, ‘missense’ ve ‘nonsense splice site’ mutasyonları örnek verilebilir. Analizler genellikle minor alleli de içerirler. Bu analiz ile ekzonik ya da tüm gen delesyon ve duplikasyonları saptanamaz (21).

Delesyon-duplikasyon analizi

AGXT mutasyonlarının haricinde sadece 5 büyük delesyon rapor edilmiştir (28,30). Dizi analizi ile tespit edilemeyen delesyon-duplikasyonları test etmek amaçlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), long-range PCR, multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) ya da hedefli kromozomal mikroarray analizi (gen-segment spesifik) gibi pek çok metod kullanılabilir. Yine tam kromozomal mikroarray analizi de bu geni ya da segmenti içerebileceğinden kullanılabilir.

Bağlantı analizi

Bu yaklaşımın yerini spesifik mutasyonlar için yapılan gen dizi analizi almıştır. Dizi analizi yöntemiyle sadece tek bir mutasyon tespit edilmiş kişilerde diğer bir seçenek olarak bağ analizi yapılabilmektedir. Uygun koşullarda ve doğru

klirik tanı, aile yapısı ve bilgi verici genetik belirteçler ile doğruluğu % 98-99'lara kadar çıkabilmektedir (21).

Tablo 3. PH1'de kullanılan moleküler genetik testlerin özeti (21)

Gen sembolü	Test metodu	Belirlenmiş mutasyon	En az 1 AGXT mutasyonu belirleyebilme frekansı	Test uygunluğu
AGXT	Hedefli mutasyon analizi	Yaygın mutasyonlar	% 50 - % 70	Klinik
	Dizi analizi	Sekans varyantları	% 100	
	Delesyon duplikasyon analizi	Ekzonik ya da tüm gen delesyonları	< % 1	

Primer hiperoksalüri tip1 olduğundan şiddetle şüphelenilen kişide, genetik testleri uygulamak mümkün olmadığında veya genetik testler ile mutasyon tespit edilemediğinde karaciğer nakli öncesinde, AGT aktivite tayini için mutlaka karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (23).

2.2.6 Ayırıcı Tanı

Primer hiperoksalüri tip 2 (PH2)

Genellikle PH1'den daha hafif seyreder ve tüm primer hiperoksalüri olgularının %10'unu oluşturur (10). Moleküler testlerin gelişmesiyle birlikte 1990'lardan sonra PH2 hastalarının tespitinde ve bu hastalığın tanımlanmasında artış olmuştur (45).

Bu hastalıkta normalde glioksilatın glikolata çevrilmesinde rol alan bir enzim olan glioksilat redüktaz/hidroksipirüvat redüktazın (GRHPR) genetik bozukluğu söz konusudur. Konjenital olan bu bozukluk sonucunda oluşan glioksilat ve hidroksipirüvat, oksalat ve L-gliserik asite dönüşürler. Sonuç olarak bu metabolitler idrarda yüksek miktarda atılmakta ve ürolitiazise neden olmaktadır (38).

GRHPR geni kromozom 9p11'de bulunmakta ve 36 kDa'lık bir proteini kodlamaktadır (45). 2011 yılına kadar delesyonlar, insersiyonlar, yanlış anlamlı ve anlamsız mutasyonlar olmak üzere 20 mutasyon tanımlanmıştır. En çok görülen mutasyon olan ekzon 2'deki tek baz çifti delesyonu (c.103delG) olguların %40'ını oluşturmaktadır (38).

Primer hiperoksalüri tip 2, nadir görülen bir hastalık olduğu için, PH1 ve PH2'nin klinik özelliklerini karşılaştırmak zordur. Primer hiperoksalüri tip 2'de prognoz daha iyidir ve hastaların böbrek fonksiyonları uzunca bir süre korunabilmektedir. Primer hiperoksalürinin 2 tipi arasında birçok ortak özellik bulunmasına rağmen, prognozdaki bu farklılık PH2'deki daha düşük oksalat atılımı ile açıklanabilir (38). Oniki PH1 ve sekiz PH2 hastası ile yapılan bir araştırmada, semptomların başlangıç yaşı, başlangıç serum kreatinini ve oksalat konsantrasyonları benzer bulunmuştur. Fakat SDBY'ne ilerleme sadece PH1 hastalarında görülmüştür (12). Primer hiperoksalüri tip 2 tanısı olan 13 hastanın olduğu başka bir çalışmada ise, 4 yıllık izlemde sadece nefrokalsinozisi olan bir hastanın renal fonksiyonlarında belirgin bir düşüş izlenmiştir (64).

Klinik bulgular tekrarlayan ürolitiazis ataklarıyla ilişkilidir. Hastalar makroskobik hematüri, renal kolik, idrar yolu enfeksiyonları ve nadir olmakla beraber idrar yolu obstrüksiyonları ile gelebilirler. Nefrokalsinozis PH1'e göre daha az gözlenmektedir (64).

Primer hiperoksalüri tip 2 tanısından, çocukta ya da infantta ürolitiazis, nadiren nefrokalsinozis olması, metabolik testlerde; üriner oksalat ve L- gliserat atılımında artış olması ile şüphe edilir. Moleküler genetik testler ya da karaciğer biyopsisinde azalmış GRHPR aktivitesinin gösterilmesi ile kesin tanı konulabilmektedir (65).

Primer Hiperoksalüri Tip 3 (PH3)

Primer hiperoksalüri hastalarının %5'ini oluşturan bu tipte hastalık, mitokondriyal 4-hidroksi-2-oksoglutarat aldolaz (HOGA) enzimini kodlayan HOGA1 genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişmektedir (66,67). Bu enzim mitokondride yer alan hidroksiprolin degradasyon yolağındaki son adımı katalize ederek; 4-hidroksi-2-oksoglutaratı pirüvat ve glioksilata yıkmaktadır (68). HOGA1 geninde heterozigot mutasyon olan kişilerde idiyopatik kalsiyum oksalat taşları gözlenmektedir (69).

Tekrarlayan ürolitiazis nedeniyle hastalar, erken yaşta (ortalama 2 yaş) hematüri, ağrı ya da idrar yolu enfeksiyonları gibi semptomlarla başvurabilirler. Bu hastalarda hiperoksalüri ile beraber hiperkalsiüri de görülmektedir. Diğer tiplerden farklı olarak, 6 yaşından sonra PH3'te tekrarlayan ürolitiazis genellikle görülmez

ve hastalar klinik olarak asemptomatik olurlar ve hastalık böbrek yetmezliğine ilerlemez (66).

Sınıflandırılmayan primer hiperoksalüri

Tespit edilebilmiş AGXT, GRHPR ya da HOGA1 mutasyonu bulunmayan PH hastalarını içermektedir. Primer hiperoksalüri hastalarının %5'ini oluşturmaktadır (38).

Enterik Hiperoksalüri

Çölyak, Crohn, pankreatit ve kısa barsak sendromu gibi ince barsağı etkileyen hastalıklar hiperoksalüriye neden olabilir (70). Absorbe olmamış serbest yağ asitleri tarafından çökeltilen enterik kalsiyum nedeniyle barsaktan oksalat reabsorbsiyonunun normal inhibisyonu engellenir. Böylece parasellüler ve transellüler transport artar, plazma oksalat seviyesi artar. Yüksek miktarda yağ asidi ve safra asitlerinin kolona gelmesi de aynı zamanda mukozayı irrite eder ve oksalat absorbsiyonunu artırır (23,45). PH1'li hastalarda oksalat absorbsiyonu normal veya düşüktür (50). Obezite tedavisinde uygulanan gastrik bypass ameliyatları sonucunda da oksalat absorbsiyonu artar ve böbrek taşı oluşumu riski artar (71). Roux-en-Y gastrik bypass ameliyatından sonra da gastrik bantlama yöntemine göre daha çok hiperoksalüri oluşmaktadır (72).

Beslenme ile ilişkili hiperoksalüri

Oksalatı bol içeren çikolata, kakao, ıspanak gibi yapraklı bitkiler, siyah çay, fındık, fıstık gibi gıdalar oksalatın plazmada artışına ve bu nedenle idrarda oksalatın artışına neden olabilirler (73).

İdiyopatik kalsiyum oksalat ürolitiazis

Hafif metabolik hiperoksalüri ile ilişkilidir. Bu durum düşük üriner oksalat atılımı, daha az şiddette taş hastalıkları, daha nadir son evre KBY gelişme olasılığı, idrar oksalat seviyesinde farklı günlerde farklı değerlerin tespiti ve eşlik eden hiperkalsiüri ile PH1'den ayrılmaktadır. PH1'in ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklarda üriner oksalat atılım seviyeleri Tablo 4'te gösterilmiştir (23).

Tablo 4. Hiperoksalüriyle seyreden hastalıklarda üriner oksalat ekskresyon hızları (mmol/1.73 m²/gün) (23)

Hastalık Durumu	Üriner Oksalat Ekskresyon Hızları
Normal	< 0.45
PH1	> 1(2)
PH2	> 0.46
Enterik hiperoksaluria	> 1 (Diyetle dalgalanır)
Diyetle ilişkili hiperoksaluria	< 0.6
İdiyopatik kalsiyum oksalat ürolitiazis	< 0.7

Dent Hastalığı

Dent hastalığının klinik seyri PH1 ile karışabilir. Her iki hastalıkta da çocuklukta nefrokalsinozis ve ürolitiyazis görülür ve bunlar böbrek yetmezliğine ilerleyebilir. Her iki hastalık arasındaki farklar Tablo 5’te özetlenmiştir. Dent hastalığı için tipik olan düşük molekül ağırlıklı proteinüri PH1’de renal hasarın ilerleyen dönemlerinde görülebilir, fakat erken ya da karakteristik bir bulgu değildir (74).

Tablo 5. Dent hastalığı ve PH1’in klinik özellikleri (74)

		Dent Hastalığı	PH1
Klinik özellikleri	Nefrokalsinozis	3+	2+
	Ürolitiyazis	3+	4+
	Osteodistrofi	1+	1+
	Böbrek yetmezliği	2+	2+
Ayırıcı bulgular	Hiperkalsüri	1+	—
	Hiperoksalüri	—	3+
	Düşük molekül ağırlıklı proteinüri	1+	—
	Genlerinin sembolleri	CLCN-5	AGXT
	Kalıtımı	X-bağımlı resesif	Otozomal resesif

Diğer

Yüksek dozlarda askorbik asit alanlarda, oksalat öncülü olan etilen glikol tüketimi sonrası, hem prematür infantlarda hem de yetişkinlerde total parenteral nütrisyon sonrası, peroksizomal biyogenez bozukluklarında ve Zellweger spektrumunda da hiperoksalüri görülebilmektedir. (21,75,76).

2.2.7 Hastalığın yönetimi ve tedavisi

Değerlendirme

Primer hiperoksalüri tip 1 tanısı kesinleştikten sonra hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması, durdurulması açısından destek tedavilerinin hızlıca planlanması ve başlanması önemlidir. Özellikle SDBY olan hastalarda hem diyaliz seçimi hem de nakil stratejisi için serum kreatinin seviyesi izlemi, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) hesaplanması, diğer organ tutulumları açısından; kemik radyografileri, tiroid fonksiyon testi, elektrokardiyogram ve ekokardiyografi, hemoglobin ölçümü, sistemik oksalozisi bulunan hastalarda daha detaylı araştırma için göz muayenesi yapılmalıdır (10).

Tedavi

A. Semptomların tedavisi

Medikal tedavi

1. Kalsiyum Oksalat Süpersatürasyonunun Azaltılması

Nefrolitiazis için uygulanan genel tedaviler PH1 hastaları için de faydalıdır. Yeterli renal fonksiyonun sağlanabilmesi için erken tanı ve koruyucu tedavinin erken başlatılması kritiktir (44). Genel yaklaşım olarak düzenli aralıklarla yüksek hacimlerde gündüz/gece sıvı almak (2-3 L/m²/24 saat) kalsiyum oksalat süpersatürasyonunu engeller (14). Bunun yararı hastanın genotipinden bağımsızdır. Beslenme ve sıvı alımının sağlanması amacıyla küçük çocuklar gastrostomi ya da nazogastrik tüpe ihtiyaç duyabilirler. Ayrıca her bir öğünde oral kalsiyum desteği (300 mg) ile üriner kalsiyum oksalat oluşumunu azaltmak mümkündür (77). Bu yaklaşım umut vaat etmesine rağmen PH1'li hastalardaki etkileri kanıtlanamamıştır(21).

Üriner pirofosfat, sitrat ve magnezyum da kalsiyum oksalat oluşumunda inhibitör etkilidirler ve medikal tedavide bir seçenek nötral fosfat (30-40 mg/kg, maksimum doz günde 60 mg/kg), potasyum sitrat (0.15 g/kg) ve magnezyum oksit (günde 500 mg/m²) alımı kalsiyum oksalat çözünürlüğünü arttırabilmektedir. Bununla birlikte böbrek fonksiyonları bozulmuş kişilerde fosfat birikiminin ve sekonder hiperparatiroidizmin önüne geçmek için ortofosfat kesilmelidir (78).

Vitamin C ve D alımı taş oluşumunu tetiklediği için bunların aşırı tüketiminden sakınılmalıdır (21). Çay, çikolata, ıspanak ve ılgın gibi yüksek oksalat içeren besinlerden kaçınmak faydalı olabilir. Sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında PH1’li hastalarda intestinal oksalat absorpsiyonu daha azdır. Bu yüzden oksalattan fakir katı bir diyet gerekmemektedir (50).

2. Oksalat Biyosentezinin Azaltılması

Alanin glioksilat aminotransferaz PLP bağımlı bir enzimdir. Yaklaşık olarak hastaların %10-30’u pridoksin ile üç aylık maksimum bir tedaviye cevap vermektedir. Tedaviye cevap, plazma oksalat konsantrasyonunun en az %30 oranında azalması ya da idrar oksalat atılımının normalleşmesi olarak kabul edilmektedir (79,80). Üriner oksalat ekskresyonunda 3-6 ay sonunda belirgin azalma olmadıysa ilaç bırakılması önerilmektedir. Pridoksin dozunu standart hale getirebilmek için başlangıç dozlarını (1-2 mg/kg/gün) yavaş yavaş yükseltmek ya da yüksek dozlarla başlayıp oksalatın uzaklaştırılmasını en yüksek oranda sağladıktan sonra minimal efektif dozu bulabilmek amacıyla dozu azaltmak şeklinde iki çalışma yürütülmektedir. Her iki yaklaşımda da, cevap veren hastalarda 5 mg/kg/gün pridoksin tedavisinin uygun olduğu görülmüştür. 10 mg/kg/gün dozun üstündeki uygulamalarda ek bir fayda sağlanamamıştır (45,48,81). 500 mg’ın yetişkinlerde toksik sınırın altında olduğu düşünülmektedir (82). Yanıt alınan hastalarda tedaviye karaciğer nakli yapılana kadar devam edilmelidir. Yüksek dozlarda pridoksin duyuşal nöropatiye neden olabilmektedir. Pridoksine cevap veren hastalar organ

naklinden sonra da böbrekteki oksalat yükünü azaltmak için pridoksin almaya devam etmelidirler (21).

p.Gly170Arg mutasyonunun pridoksine cevapta önemli olduğu bilinmektedir. Yapılan bir retrospektif bir çalışmada yaşlara göre belirlenen dozlarda pridoksin tedavisi ile 1-14 ay içinde değerlendirilen idrar oksalat konsantrasyonlarında, p.Gly170Arg homozigot PH1'lerde tamamen normale gerilediği, birleşik heterozigotlarda ise kısmi azalmanın olduğu gösterilmiştir (81,83).

Yeterli absorpsiyonun sağlanıp sağlanmadığını takip etmek için pridoksin fosfat seviyeleri takip edilebilir (21).

Bu tedavi yaklaşımları asemptomatik hastaların primer semptomlarının önlenmesinde de geçerli ve gerekli yaklaşımlardır (21).

Ürolojik tedavi

Taş idrar yolunun tıkanmasına neden olduğunda tıbbi müdahale gerekmektedir. Taşın alınmasında nefrostomi, üreteroskopi ve üreteral JJ stent yöntemleri tercih edilmektedir. Taşın açık cerrahi işlemle alınması akut böbrek yetmezliğinin ilerlemesini hızlandırırken, ekstrakorporeal şok dalga litotripsi yöntemi de böbrekteki olası nefrokalsinozis ve mikrolitiazis varlığında böbreğe zarar verebilmektedir (84).

Diyaliz

Peritoneal diyalizde (PD) ya da standart hemodiyalizde (HD) oksalatın maksimum eliminasyonu 950-1400 mmol/ gün kadardır. Bununla birlikte PH1 hastası olan ve diyalize bağımlı olan bir hastada günlük oksalat üretimi 3500-7500 mmol/gün kadardır (43). Genelde HD, PD'den çok daha iyidir. İkisi bir arada ya da günlük 6-8 saat HD gibi yoğun diyaliz protokolleri kullanılması gerekir. Bu yoğun protokolleri ile oksalat yükü azaltılabilir, bu tedavilerin uzun dönem sürdürülmesi zor olmaktadır ve bu tedavilerle durdurmak ya da engellemek de mümkün değildir (43,48,85).

Diyalizin olumsuz yönlerine rağmen, başka bir nedenden dolayı diyalize ihtiyacı olan ve PH1 tanısı henüz konmamış hastalarda, nakil bekleyen oksalozi olan küçük çocuk ve infantlarda, karaciğer naklinden sonra vücut oksalat yükünü azaltmak amacıyla, nakilden sonra renal fonksiyonları düzelmeyen ya da bozulan hastalarda, nakilin bir seçenek olmadığı yaşlılarda ve nakil yapılamayan ülkelerde yine de diyaliz önerilmektedir (86).

Organ Nakli

Glomerüler filtrasyon hızı 25-30 mL/dk/1.73m²'in altına inmiş bir hastada hastalığın tedavisi ya da belki de kürü için organ nakli bir seçenektir (87).

En iyi nakil stratejisiyle ilgili birçok tartışma söz konusudur. Son 20 yılda organ nakli seçeneklerinde önemli değişiklikler olmuştur (88). Bununla birlikte üç güncel organ nakli stratejisi mevcuttur; 1) Aynı anda ya da birbiri ardına **kombine**

karaciğer-böbrek nakli (oksalat sentezini ve atılımını azaltır) 2) Son evre KBH'na gidişi engellemek için **karaciğer nakli** (enzim aktivitesini düzeltir ve oksalat sentezini azaltır), 3) **izole böbrek nakli** (özellikle 2000'li yıllardan önce kullanılan bir tedavi seçeneğidir, izole böbrek naklinin PH1'li hastalardaki sonuçları görüldükçe yerini karaciğer ve böbrek nakli almıştır. Yine de minimal oksalat birikimi bulunan ve piridoksine cevap veren hastalar ile geç yaşta semptomatik olan kişilerde tedavide bir seçenek olabilir) (87-95).

Organ naklinden önce PH1 tanısının konulması, hastalıkta ya tek başına karaciğer sonra böbrek ya da eş zamanlı böbrek ve karaciğer organ nakli stratejilerine karar vermede önemlidir. Kesin tanısı konulmamış PH1'li kişilere böbrek nakli yapıldığında nakil sonrasında bu kişilerde hızla yeni taş oluşumu ve sistemik oksalosis geliştiği gösterilmiştir. (96,97).

Organ Nakli stratejileri

Organ nakli, sistemik oksalozis ortaya çıkmadan önce, özellikle evre 4 KBH'dan önce planlanmalıdır (98).

İzole böbrek nakli:

Günümüzde kombine karaciğer-böbrek ve önleyici (preemptif) karaciğer nakli seçeneklerinin arkasında kalmıştır. Renal nakilden sonra uygun koruyucu tedavilerle bile grafta hastalığın tekrarı (örnek olarak nefrokalsinozis/ürolitiazis) riski oldukça yüksektir (98). Hastalığı çok yavaş ilerleyenler ve pridoksine cevap

veren hastalar dışında izole böbrek nakli PH1’li hastalara önerilmemektedir (98). Ancak PH2’li hastaların tedavisinde rol alabilir (45).

Önleyici (preemptif) karaciğer nakli:

Oksalat üretimini durdurduğu için ilerleyen dönemlerde böbrek ve diğer organ hasarlarını engelleyebilmektedir (48).

Glomerüler filtrasyon hızı 15-95 ml/dk/1,73 m² arasında değişen, 11 PH1 tanısı almış hasta grubunun olduğu bir çalışmada, cerrahi ve immünsüpresyon tedavisinin komplikasyonları ve riskleri ile oksalozisle ilişkili komplikasyon ve morbiditenin karşılaştırılarak preemptif karaciğer nakli için zaman ve hasta seçiminin doğru yapılması gerektiği vurgulanmış, özellikle GFH 40-60 ml/dk/1,73 m² arasında, uygun koruyucu tedaviye rağmen yavaş progresif fonksiyon bozukluğu gelişen ve ayrıca ağır ürolitiyazisi olan hastalara, karaciğer nakli için değerlendirmelerin başlanması ve bu naklin yapılması gerektiği belirtilmiştir (88,99). 2012 yılında yayınlanan başka bir yayında da GFH 30-59 ml/dk/1,73 m² olan olgular içinde dikkatle seçilmiş vakalarda preemptif karaciğer naklinin bir seçenek olabileceği belirtilmiştir (98). Sonuç olarak nakil için uygun zamanın ne zaman olduğu konusu tartışmalıdır. Günümüzde GFH’nın 80’in üstünde olduğu dönemde veya 40-60 arası bir değerde olduğunda nakil yapılan hastalar bulunmaktadır. Bu stratejiyi renal fonksiyonun stabilize olmasını umarak GFH’ı 30’a kadar düşenlerde de uygulayanlar vardır (98).

Yüksek oksalat yapımına devam edeceği için enzimatik açıdan defektif olan karaciğer dokusunun nakilden önce çıkarılması da gerekmektedir (98).

Küçük çocuklarda karaciğer nakliyle birçok gelişme elde edilse de, morbidite ve mortalite düşünülmelidir (99-103). Normale yakın böbrek fonksiyonları olup, özellikle de medikal tedavi ile iyi seyir gösterenlerde, karaciğer nakli kararı ertelenebilir. İzole metabolik bir bozukluğu düzeltmek adına karaciğer nakli yapmak ardından bazı etik sorunları da getirmektedir. Nakil kararı alınırken organ naklini yapacak merkezin tecrübesi ve uzmanlığı da göz önünde bulundurulmalıdır (98).

Kombine karaciğer-böbrek nakli:

Avrupa (89) ve Amerika (104) verileri kombine karaciğer ve böbrek nakli ile izole böbrek nakli karşılaştırıldığında, hastalığın tedavisinde kombine cerrahinin başarı şansının çok daha yüksek olduğunu göstermektedir. (98,101,102). Kombine tedavide böbrek kaybı ihtimali izole böbrek nakline göre çok daha düşüktür (3 yılda %95 e % 56) (8).

Kombine tedavi, ardışık (önce karaciğer, sonra böbrek) ya da aynı anda karaciğer ve böbrek nakli olacak şekilde uygulanabilir; bu iki yöntemin hangisinin daha avantajlı olduğu bilinmemektedir (94). İnfantlarda ve çok küçük çocuklarda aranan boyutta organ bulunması daha zor olabilir (105-107). Diyaliz hastalarının da içinde bulunduğu bazı yayınlarda, ardışık nakil işleminin aynı anda yapılan nakle göre daha avantajlı olduğu görülmüştür. Fakat çok küçük çocuklarda uygun boyutta

böbrek bulunması beklenirken, karaciğer nakli yapılabilir. Yani ardışık nakil stratejisi küçük çocuklarda daha uygun olabilir (108,109). Bu yaklaşımın PH1’de kullanılmasıyla ilgili veriler sınırlı olup, riskleri ve yararları henüz bilinmemektedir (94).

Aynı anda kombine karaciğer-böbrek nakli stratejisinin avantajları; metabolik defektin hızlı tedavisi, bozulmuş renal fonksiyonların toparlanması, böylece vücut oksalat yükünün ortadan kalkması, karaciğer naklinden sonra renal yetmezlik görülen vakalarda morbidite ve mortaliteyi en aza indirmesi olarak sayılabilir (110,111). Eş zamanlı naklin immünolojik açıdan da daha olumlu olduğunu gösteren kanıtlar vardır (111).

Eşzamanlı ya da ardışık organ nakillerinde, yeni böbreğe zarar vermemek için hastanın oksalat yükünü ameliyattan önce ve sonra hemodiyalize alarak azaltmak gerekir. Kombine karaciğer-böbrek nakli yapılan çocuklarda yoğun bakım ünitelerindeki yaklaşım ve tecrübeler, uzun dönemde organları etkilemesi açısından önemlidir. Çift ameliyattan sonra artmış kanama riski de söz konusudur. Bu özellikle organ nakli sonrası hemodiyaliz amacıyla heparinize edilen hastalarda daha yüksek bir ihtimaldir (94).

B. Sekonder Komplikasyonların Engellenmesi

Sekonder komplikasyonlar sistemik oksalosisin sonucu olarak karşımıza çıkar. Tablo 1’de oksalozisten etkilenen organlar ve dokular belirtilmiştir. Etkilenen organa göre semptomatik tedavi yaklaşımları yanısıra, amaç her zaman oksalat yükünü azaltmak olmalıdır.

Bu hastalarda intravasküler volüm azalması, oksalattan zengin gıdalar (çikolata, ravent-ışgın (rhubarb), starfruit-karambola) tüketilmesi, vitamin C ve D'nin yüksek dozlarının alımı, hiperkalsiüriye ve kalsiyum oksalat taşlarının oluşmasına neden olabilecek loop diüretikleri kullanılması gibi oksalat yükünü artıracak durumlardan sakınılmalıdır (14,21,78).

C. Araştırma Aşamasındaki Tedaviler

Çeşitli yeni tedaviler araştırma aşamasındadır.

Oksalat parçalayıcı bakteriler: Bu tedavi oksalatı sindiren (112) ve intestinal absorpsiyon yoluyla alınacak oksalatı azaltan (113-115) *okzalobakter formigenes* ve laktik asit bakterilerinin oral verilmesi gibi yaklaşımları içermektedir.

Hiperoksalürinin tedavisi adına en umut veren yaklaşım *O formigenes*'tir. Birçok kişide kolonizasyonunu sürdürememesine rağmen, bu bakteri intestinal floranın normal bir komponentidir. Barsaklardaki oksalatı degrede etmesinin yanı sıra, endojen oksalatın intestinal sekresyonunu stimüle ederek oksalatı kendi metabolizmasında kullanmaktadır (116,117).

Hepatosit Nakli ve Gen Terapisi: Normal ya da AGXT gen mutasyonları oluşturulan sonrasında vektörler aracılığıyla genetiği düzeltilen fare hepatositlerinin hasta karaciğere yerleştirilmesi işlemi, karaciğer naklinden daha az invaziv bir işlemdir. Fakat bu işlemin gerçekleşebilmesi için alıcı hücrelerinin baskılanması gerekmektedir. Böylece donör hücreler çoğalmak için bir avantaj

yakalayacaktır. Bu yaklaşımın etkinliği PH1’li fareler üzerinde gösterilmiştir (118,119). cDNA amplifikasyonu ve lipozomal transfeksiyon teknikleri kullanılarak transfekte AGXT’nin selektif bir şekilde peroksizoma yerleşecek şekilde genetiği değiştirilmiştir ve insan hepatositlerine transfekte edilmiştir. Böylece transfeksiyonun etkinliğini ve sonrasında enzimin bulunması gereken peroksizomlarda bulunduğu gösterilmiştir (119).

Piridoksamin: Bu tedavi oksalat yolağındaki metabolik öncülleri hedef olarak oksalatı düşürmeyi hedeflemektedir. Piridoksamin, diyabetik nefropati tedavisinde kullanılan ve metabolik yolağı glikoaldehit ve gliksalat basamağında durduran bir ilaçtır. Hayvan deneylerinde idrar oksalat ekskresyonunda %50 düşüşe neden olduğu, insanlar üzerindeki preklinik ve faz II çalışmalarında ise piridoksaminin olumlu toksisite profili gösterilmiştir (120,121).

Kimyasal şaperonlar: şaperonlar yeni proteinlerin katlanmasını ve hücresel kalite-kontrol yıkım aşamalarından korunmasını sağlayan küçük moleküllerdir. “Missense” AGXT mutasyonunun stabilizasyonu da enzimin katlanmasına izin vermekte ve bir dereceye kadar enzimatik aktivite sağlamaktadır (122,123) şaperonların bu etkisi spesifik olarak PH1’de de yanlış hedef ve hızlanmış yıkım polimorfizmi-mutasyonu kombinasyonlarında in vitro olarak gösterilmiştir (124,125). Kimyasal şaperonların her protein üzerinde stabilize edici fonksiyonları bulunabilirken, aynı zamanda hedef spesifik mutasyonlar için de tasarlanabilirler. Stabilitenin kaybolmadığı “missense” mutasyonlarda ve insersiyon, delesyon,

“nonsense” mutasyonlar ve “splice junction” değişiklikleri gibi protein oluşturamayan değişikliklerde bu farmakogenetik yaklaşım uygun değildir (21).

Metabolik yolların değiştirilmesi: Substratı azaltma yaklaşımı ile uygun miktardaki glioksilatın (oksalat öncülü) azaltılması hedeflenmektedir (23). Karaciğerin benzoatı kullanarak glisini yakalaması veya glisinin glioksalata dönüşümünü engellemesi klinik olarak kullanımı sınırlı bir yaklaşımdır (25).

2.2.8 Hastalığın Moleküler Genetiği

Normal Allelik Varyantlar

Normal bir AGXT geninde 11 ekzon bulunmaktadır. şu anda AGXT nin major allel (Avrupalılarda frekansı %80) ve minor allel (Avrupalılarda %20 frekans, Japonlarda %2 frekans, Güney Afrikalı zencilerde %3 frekans) olmak üzere iki normal alleli bilinmektedir (126,127).

Minor allel en az üç intragenik varyantın haplotipidir: p.Pro11Leu, p.Ile340Met, ve intron 1deki 74-bp(bazlık) duplikasyon (c.165+14_+88del74). Fonksiyonel önem bakımından tek normal allelik varyant p.Pro11Leu substitüsyonudur. Buradaki mutasyon AGT proteinin N terminalindeki aminoasit diziliminin değişmesine neden olur. AGT proteini bu nedenle alfa heliks yapısını alır ve normalde mitokondride lokalizasyon gösteren proteinlere benzer (61). Hastalık yapıcı mutasyon olmadığı zaman ise, minör allel tarafından AGT enziminin mitokondriye yöneltilmesinin klinik bir değeri yoktur (21).

İn vitro çalışmalar p.Ile340Met'nin PLP kofaktörü için azalmış afiniteye neden olduğunu, p.Pro11Leu'nun ise düşük enzimatik aktiviteye neden olduğunu göstermiştir (128). Major ve minor alleleler kullanılarak yapılan AGT denaturasyon çalışmaları, minör allelin p.Pro11Leu'den dolayı majör allele göre daha az stabil olduğunu göstermiştir (129).

Yüksek frekansta p.Pro11Leu varyantının bulunmasının o popülasyondaki yüksek et tüketimi ile ilişkisinin olduğu yönünde spekülasyonlar vardır (130) Bu spekülasyonların devamında yapılan bir çalışmada ise bu ilişkinin diyetten çok o toplumun demografik yapısıyla ilişkili olduğu yönünde bulunmuştur (131).

Bahsedilen bu varyantlar dışında c.*41C>A(3'UTR) ve “silent” mutasyonlar (aminoasit değişikliğine neden olmayan) olan c.264C>T ve c.654A>G de gösterilen diğer normal varyant tek-baz değişiklikleridir (132,133).

Major ve minor allel haplotiplerine istisna olarak, üçüncü bir varyant olan Afrikan minor allel, intron 1'de 74 bazlık duplikasyonu (c.165+14_+88del74) içerirken, p.Pro11Leu ve p.Ile340Met değişikliklerini içermemektedir. Afrikan minor allel Güney Afrika'daki zencilerin %12'sinde saptanmıştır (127).

VNTR (variable number tandem repeat) olarak adlandırılan çeşitli sayıda bitişik tekrarlar intron dörtte lokalizedir ve 4 allelik varyantı vardır. c.645+722_754[12]; c.645+722_754[17]; c.645+722_754[32]; c.645+722_754[38]. Allel frekansı etnik kökene göre değişmektedir. Avrupalı kişilerde minor allel haplotipi her zaman c.645+722_754[38] varyantı ile ilişkilidir

(134). Bu normal varyantlar bağlantı analizinde kullanılan ve mutasyon fazının tespiti için yararlı intragenik işaretçilerdir (Tablo 6).

Patolojik Allelik Varyantlar

Yüzkırıktan fazla AGXT mutasyonu saptanmıştır(28). Bu mutasyonların bir çoğu tek bir aileye spesifik mutasyonlardır (mutasyonlar aileden aileye değişmektedir). PH1'e neden olan mutasyonların yaklaşık %50'sini missense mutasyonlar oluşturmaktadır (21).

Dört ana mutasyon olan, p.Gly170Arg, p.Ile244Thr, p.Phe152Ile ve c.33dupC mutasyonları PH1 allellerinin %50 sinden fazlasını teşkil etmektedir (21).

Primer hiperoksalüri tip 1'e neden olan allellerin %25-40'ını p.Gly170Arg oluşturmaktadır. Bu mutasyonda AGT katalitik aktivitesi olmasına rağmen yanlış yerde olması nedeniyle metabolik aktivitesi yetersizdir. Minor alleldeki p.Pro11Leu polimorfizmi ile birlikte p.Gly170Arg mutasyonunda, AGT monomerlerinin dimerizasyon hızı gecikmekte ve bu sinerjistik etki ile anormal derecede mitokondriyal yanlış-hedeflenme oluşmaktadır (135,136). Denatürasyon çalışmaları p.Gly170Arg mutasyonunun destabilizan etkilerini desteklemektedir (129). p.Gly170Arg mutasyonu AGT'nin kristal yapısında, enzimin stabilitesini azaltan, belirgin bölgesel yapısal değişikliklere neden olmaktadır (137). Gly174Arg mutasyonuna sahip kişilerin pridoksine cevabı, artmış PLP ile birlikte dimerizasyonun hızlanmasına bağlanabilir (138).

33_34C PH1'li hastaların %13'ünde görülen ikinci en sık mutasyondur. Bu mutasyonda insersiyona bağlı olarak 'frame shift' oluşmakta ve AGT kodlanamamakta ve protein yapılamamaktadır. Bu mutasyonda AGT'nin immünreaktivitesi ve katalitik aktivitesi yoktur (63).

p.Ile244Thr de ikinci en sık görülen missense mutasyondur. PH1'li hastaların %9'unda görülmektedir. Bu mutasyon da minor alleldeki p.Pro11Leu polimorfizmi ile sinerjistik olarak muhtemelen AGT degradasyonunu artırarak, AGT immünreaktivitesini ve katalitik etkisini azaltmaktadırlar. p.Ile244Thr mutasyonu nedeniyle AGT enziminin üç boyutlu yapısı değişmektedir. Bu mutasyonda mitokondriye yanlış hedeflenme yoktur (139).

p.Phe152Ile mutasyonu da yanlış hedeflemeye neden olan mutasyonlardandır. Yeteri kadar PLP olmadığı zaman, p.Phe152Ile mutasyonunun monomerizasyona ve bunun da AGT'nin mitokondriye yanlış lokalizasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (129,138). p.Phe152Ile varyantı bulunan hastaların pridoksine cevap vermesi de bu yargıyı doğrulamaktadır.

Bu mutasyonların dışında spesifik popülasyonlarda rastlanan çok az miktarda mutasyon vardır. c.33dupC mutasyonu ise bir çok etnik grupta bulunmaktadır (21).

p.Gly82Glu, p.Arg233Cys, p.Gly41Arg ve p.Gly156Arg mutasyonları birden çok ailede karşılaşılan mutasyonlardır (21).

Missense mutasyonların yanlış katlanmaya neden olduğu ve devamında

intraselüler kalite-kontrol işlemlerinden geçerek elimine edildiği bilinmektedir (140). Missense mutasyonların bir çoğunun enzimin degradasyon ve aktivitesini kaybetmesinin dışında spesifik biyokimyasal bir fenotipi bulunmamaktadır. En az görülen missense mutasyonlardan, Gly82Glu esansiyel kofaktör pridoksinin bağlanmasını engellemektedir ve bu mutasyonda AGT'nin PLP'yi bağlayamadığı değil PLP'nin AGT-PMP ara formuna farklı bir şekilde bağlandığı düşünülmektedir (138), p.Gly41Arg mutasyonu sonucunda intraperoksizomal AGT agregasyonu oluşmaktadır (141). p.G41Arg mutasyonu ile ilgili in vitro çalışmalar, kendine bağlı bir PLP olmadığı zaman AGT'nin agrege olma eğilimini göstermiştir (138,142), p.Ser205Pro mutasyonu hızlıca yıkılan unstabil bir protein yapımına neden olmaktadır (59,143), p.Gly47Arg dimerizasyonu etkilemektedir (138,142).

Missense mutasyonlara ek olarak, “splicing” mutasyonları, “nonsense” mutasyonlar ve çeşitli küçük insersiyonlar ve delesyonlar bilinmektedir (28,63).

5' ucunun 1/3 –1/2 sini içine alan iki delesyon (144) ve biri 3' ucunda eksprese olmayan bölgeye uzanan iki adet büyük intragenik delesyon (63,145) ise büyük delesyonlar olarak saptanan mutasyonlardır.

Minor bir allel varlığı missense mutasyonun etkilerinde ciddi biçimde artışına neden olur. İn vitro çalışmalar major allelde eksprese olan mutasyonlarda minor alleldeki mutasyonlara göre artmış stabilite ve enzimatik aktivite saptamıştır (59,125). Minor allel üzerindeki bazı hastalık yapıcı mutasyonların major allelde eksprese olması halinde hastalık yapmayabileceği düşünülmüştür ve bu konuda

spekölasyonlar vardır. Fakat bazı missense mutasyonlar hem major hem de minor allelde eksprese olmaktadır ve her iki durumda da hastalığa neden olmaktadır (21).

Tablo 6. Bilinen bazı AGXT allelik varyantları (21)

Varyant allel Sınıfı	DNA Nükleotid Değişimi (Alleler)	Protein Amino Asid Değişiklikleri	Referans Sekanslar
Normal	c.32C>T	p.Pro11Leu	NM_000030.2 NP_000021.1
	c.165+14_+88del74 g.241457134_241457207del74 (76-bp dup)	None	NM_000030.2 NC_000002.10
	c.264C>T (c.386C>T)	p.=	
	c.645+722_754[12]	--	
	c.645+722_754[17]	--	
	c.645+722_754[32]	--	
	c.645+722_754[38]	--	
	c.654A>G (c.776G>A)	p.=	
	c.1020A>G	p.Ile340Met	
	c.X41C>A (1341C>A)	--	
Patolojik	c.33dupC (33_34insC)	p.Lys12Glnfs*156	NM_000030.2 NP_000021.1
	c.121G>A	p.Gly41Arg	
	c.245G>A	p.Gly82Glu	
	c.454T>A	p.Phe152Ile	
	c.466G>A	p.Gly156Arg	
	c.508G>A	p.Gly170Arg	
	c.560C>T	p.Ser187Phe	
	c.613T>C	p.Ser205Pro	
	c.697C>T	p.Arg233Cys	
	c.731T>C	p.Ile244Thr	
	c.738G>A	p.Trp246X	

2.2.9 Genotip-fenotip ilişkisi

Primer hiperoksalüri tip 1 oldukça heterojen bir hastalıktır ve aynı genotipe sahip aile üyelerinde bile farklı klinik belirti ve bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Tek bir aile ağacında bile farklı fenotiplerle karşılaşılmasında çevresel faktörlerin ve modifiye edici genlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Örnek olarak bir ailede, 6 kardeş c.33dupC mutasyonu bakımından homozigot saptanmış olup, hastalardan biri prenatal dönemde etkilenirken, 4 tanesi 2. ve 7. ay arası tanı almış, diğer kişi ise 20'li yaşlara kadar asemptomatik kalmıştır (146). Başka bir ailede, 2 yetişkin erkek etkilenirken, onların küçük kız kardeşleri (yine yetişkin) aynı genotipe sahip olmasına rağmen asemptomatik bulunmuştur. (147) Aynı mutasyona sahip (p.Ile244Thr) yetişkinlerden oluşan bir kohort çalışmasında da sabit bir klinik seyir saptanamamıştır (148,149).

Bu varyasyonun olası nedenleri oksalat sentezindeki diğer önemli enzimlerin ve modifiye edici genlerin aktivitelerindeki farklılık, diyetle alınan oksalat öncüllerinin miktarı ve hidrasyon olabilir. Yine diğer nedenler arasında; enfeksiyonlar, üriner kristalizasyon faktörleri sayılabilir (25).

AGT enziminin lokalizasyonunu değiştiren p.Gly170Arg gibi mutasyonlar sonucunda pridoksine daha çok cevap verme eğiliminde olan PH1 gelişmektedir (40). Geniş çaplı retrospektif bir çalışmada PH1'li hastalarda mutasyonunun diğer mutasyonlara oranla renal fonksiyonu daha az etkilediği gösterilmiştir (98). Diğer bir hastalık yapıcı mutasyon olan, p.Phe152Ile'de yine p.Gly170Arg gibi yanlış lokalizasyon ile ilişkilidir. p.Phe152Ile mutasyonu olan PH1 de B6'ya cevap

vermektedir. (40). Sonuç olarak, PH1'in prognozunda hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır (21,38).

2.2.10 Genetik Danışmalık

Risk Grubundaki Akrabaların Değerlendirilmesi

Asemptomatik risk grubundaki aile üyelerinin araştırılması, erken tedaviyi planlama, takip ve profilaksi adına önemlidir. Eğer o aileye özgül PH1'e neden olan mutasyon biliniyorsa, aile üyelerinin hasta/taşıyıcılık durumları moleküler genetik testler ile doğrulanabilir. (21).

Asemptomatik kişiler, böbrek fonksiyonları ve idrar oksalat miktarı açısından periyodik olarak takip edilmelidirler ve uygun hidrasyonun sağlanması, yüksek oksalat içerikli gıdalardan uzak durmalarının temini gerekmektedir. Ek olarak bu kişilere kalsiyum oksalat atılımını azaltmak için potasyum sitrat verilmesi ve p.Gly170Arg ve p.Phe152Ile mutasyonları olan kişilere pridoksin desteği yapılması uygun olabilir. Konservatif tedavinin erken başlatılmasının yararları göz ardı edilmemelidir (38).

Aile Üyelerinin Risk Durumu

Primer hiperoksalüri tip 1 hastalığı olan bir çocuğun her iki ebeveyni çok büyük olasılıkla heterozigot yani taşıyıcıdır. Heterozigotlar ise asemptomatiktir (21).

Hastanın her bir kardeşi için hasta olma ihtimali %25, asemptomatik taşıyıcılık ihtimali %50 ve homozigot sağlıklı olma ise %25'tir (21). Bu genellenenin çok nadir görülen bir istisnası bulunmaktadır. Rapor edilen bir vakada PH1'li hastanın kalıtımı, annedeki kromozom 2'nin telomerik izodisomisi sonucu (her iki allelin de aynı ebeveynden aktarılması) , her iki allelin de anneden geçmesi ile, annenin heterozigot olduğu c.33dupC mutasyonunun çocukta homozigot olarak bulunması ile gerçekleşmiştir (150).

Hasta bir kişinin çocukları AGXT mutasyonu bakımından kesin taşıyıcı olurlar. (151).

Hastanın ebeveynlerinin kardeşlerinin taşıyıcı olma ihtimali ise %50'dir (21).

Ailedeki hastalığa neden olan mutasyon biliniyorsa, risk grubundaki aile üyeleri için moleküler genetik test yapmak mümkündür. Güncel uygulanabilir metodlar ile hastanın mutasyonu tanımlanamamışsa, bağlantı analizi yapmak ikinci bir seçenek olabilir (21).

Genetik danışma açısından genetik riskin belirlenmesi, taşıyıcı durumunun açıklığa kavuşturulması ve prenatal testlerin uygulanabilirliği hakkındaki tartışmalar için en iyi zaman hamilelik öncesidir. Hasta veya taşıyıcı olan gençlere genetik danışmanlık önermek gerekmektedir (21).

Prenatal Testler

Ailede hastalık yapıcı bir mutasyon tespit edilmişse, risk grubundaki hamileler için de amniyosentez (15-18. gestasyon haftasında uygulanır) ya da koryonik villüs örnekleme (10-12. gestasyon haftasında uygulanır) yoluyla elde edilen fetal hücrelerin DNA analizi ile moleküler genetik testler yapılabilir. AGT enzimi amniyositlerde ve koryonik villuslarda eksprese olmamaktadır ve enzim aktivitesi tayini ile gerçekleştirilecek prenatal tanı için fetal karaciğer biyopsisi gerekmektedir (152). Gestasyonun 14. haftasına kadar ise fetal karaciğerde AGT enzim aktivitesi tespit edilemez, bu yüzden prenatal AGT enzim aktivitesi tayini önerilmemektedir (21).

Bazı tedavisi olan ve zekayı etkilemeyen (PH1 gibi) hastalıklar için prenatal test talepleri yaygın değildir. Testin amacı erken tanıdan ziyade hamileliği sonlandırmak olduğu zaman, aileler ile hekim arasında prenatal testlerin kullanımı hakkında fikir farklılıkları olmaktadır. Birçok tıp merkezinin prenatal testleri ailenin bir kararı olarak görmesine rağmen, bu konu tartışmaya açıktır. Hasta çocuğu olan ailelerde böbrek ve karaciğer naklinin yan etkileri ve nakil için uygun organ bulmanın zorluğu göz önünde bulundurulmalı ve aileye mutlaka bu bilgiler verilmelidir. İmplantasyon öncesi genetik tanı da (Preimplantasyon genetik tanı) hastalığa neden olan mutasyonun saptandığı ailelerde diğer bir seçenek olarak düşünülebilir (32).

Sonuç olarak, primer hiperoksalüri tip 1'in tanısı ve tedavisinde özellikle son 20 yılda önemli, büyük değişiklikler olmuştur. 1990'lu yıllardan önce hastalığın

tanınmasında, tanısının konulmasında çeşitli nedenlerden dolayı gecikmeler olmuş, bu da özellikle sistemik oksalosis ile ilerlemede önemli yeri olan son dönem böbrek yetmezliğine katkıda bulunmuştur. Son yıllarda özellikle hastalığın genetik patogenezinin daha iyi anlaşılması, erken tedavinin etkinliği ile ilişkili mutasyonların bilinmesi, karaciğer ve böbrek nakli ile hastalığın tedavi edilebilmesi gibi önemli gelişmeler olmuştur. Primer hiperoksalüri tip 1'den şüphelendiğinde metabolik testlerle tanıya yaklaşılabilmekte ancak kesin tanısı çoğunlukla mutasyon analizi ile konulmaktadır. Belirtildiği gibi kesin tanı erken tedavi ve organ nakli stratejileri açısından çok önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma grubu

Çalışma grubunu sık tekrarlayan nefrolitiazis, nefrolitiazise ek olarak anemi ve metabolik asidoz, nefrokalsinozis (büyük çocuk ve erişkinlerde özellikle kortikomedüller bölgelerde, küçük çocuklarda diffüz kalsiyum depolanması şeklinde), nefrolitiazis ya da nefrokalsinozise ek olarak son dönem böbrek yetmezliği, böbrek taşı analizinde kalsiyum oksalat monohidrat taşları saptanan hastalar oluşturdu.

Bu klinik ve laboratuvar verilerine sahip olan, Gazi Üniversitesi'ne ek olarak Türkiye'nin pekçok üniversite hastanesinin (Erciyes, Akdeniz, Adnan Menderes, İnönü, Karadeniz Teknik, Çukurova, Cerrahpaşa, Dicle, Hacettepe, Ankara, Başkent, 19 Mayıs, Celal Bayar Üniversitesi) Pediatrik Nefroloji Bilim Dalları ile yine birçok eğitim araştırma hastanesinin (Şişli Etfal, Keçiören, Kayseri, Dr. Sami Ulus, Dr. Behçet Uz) Pediatrik Nefroloji Bölümlerinde takip edilmekte olan ve PH1 ön tanısı düşünülen 80 olgu çalışmamıza dâhil edildi.

3.2. Kullanılan Araç ve Metodlar

Çalışmaya alınan her olgu için Ek-1'de yer alan form doldurulmuştur. Bu formda hastanın başvurduğu merkez, yaşı, cinsiyeti gibi demografik veriler; ilk şikâyeti, ilk şikâyet yaşı, anne-baba akrabalığı, ailede taş hikâyesi, ailede böbrek yetmezliği, hastanın özel bir diyetinin, sürekli kullandığı bir ilacın olup olmadığı, hastada böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği varsa diyaliz tedavisi alıp almadığı, alıyorsa diyaliz tipinin ne olduğu, sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olup

olmadığı gibi özellikle PH1 için önemli olabilecek öykü, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri sorgulandı. Fizik muayenedeki patolojik bulgular kaydedildi. Çocukluk yaş grubundaki olguların boy ve vücut ağırlığı değerlendirmesinde Neyzi ve ark. tarafından Türk çocukları için oluşturulan standartlar kullanıldı (153, 154, Ek1). Ayrıca büyümenin değerlendirilmesinde 0-24 ay için erkek ve kızlarda Dünya Sağlık Örgütü standartlarına göre boya göre ağırlık persentili, 2 yaş üzeri için Chronic Disease Center büyüme eğrilerinden yaşa göre vücut kitle indeksi (VKİ) persentili çizelgeleri kullanıldı. İki yaş üzeri için kullanılan VKİ persentilinde <5p, iki yaş üzeri için kullanılan boya göre ağırlık persentilinde <2p büyüme geriliği olarak değerlendirildi (155,156,157).

Hastaların tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri [aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin (Cre), sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg)], venöz kan gazı değerlendirildi.

Paratiroid hormon (PTH) The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, (NKF/KDOQI) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease 2005 kriterleri esas alınarak değerlendirildi (158).

25 hidroksi vitamin D (25OHvitD) The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, (NKF/KDOQI) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease 2005

kriterleri ve The Spectrum of Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease. 2nd edn, 2010, Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) in children, Bölüm 28, sayfa 502'deki değerler esas alındı (158,159)

Hastaların idrar ve kan aminoasitleri, idrar nitroprussid sonuçları değerlendirildi.

Hoppe ve ark. tarafından 2010'da yayınlanan ' Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis ' isimli derleme referans alınarak, 24 saatlik idrarda kalsiyum, oksalat, sitrat, spot idrarda kalsiyum/kreatinin, sitrat/kreatinin, oksalat/kreatinin sonuçları değerlendirildi (19).

Glomerüler filtrasyon hızının hesaplanmasında Schwartz formülü kullanıldı (160). Glomerüler filtrasyon hızı ile kronik böbrek hastalığı evrelemesi yapıldı (161).

Buna göre,

- Evre 1 KBH – GFH >90 mL/dk/ 1.73 m²,
- Evre 2 KBH– GFH $60-89$ mL/dk/ 1.73 m²
- Evre 3a KBH – GFH $45-59$ mL/dk/ 1.73 m²
- Evre 3b KBH – GFH $30-44$ mL/dk/ 1.73 m²
- Evre 4 KBH – GFH $15-29$ mL/dk/ 1.73 m²
- Evre 5 KBH – GFH <15 mL/dk/ 1.73 m²

- Evre 5D KBH ya da son dönem böbrek yetmezliği – GFH < 15 mL/dk/ 1.73 m² olup diyaliz altındaki hastalar için kullanıldı.

Her olgunun üriner sistem ultrasonografisi değerlendirildi. PH1’den şiddetle şüphelenilen bazı vakalarda kalp ve eklem tutulumu açısından EKG, ekokardiyografi, ekstremit ve eklem grafileri çekildi. Göz tutulumu açısından oftalmolojik muayeneleri yapıldı.

Taş düşürüp düşürmedikleri ve varsa taş analizi sorgulandı.

AGXT gen mutasyonlarının saptanması:

Çalışma kapsamına alınan tüm olgularda AGXT geninde dizi analizi uygulandı. Bu amaçla, DNA izolasyonu için olgulardan EDTA ‘lı tüplere 5’er ml periferik kan örneği alındı. İzolasyonlar Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Laboratuvarı’ndaki QiaAmp® DNA Mini Kit izolasyon kiti ile üreticinin talimatlarına uygun olarak gerçekleştirildi.

AGXT geni egzon ve egzon-intron bileşkelerinin amplifikasyonu için kullanılacak olan primerler ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) koşulları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. AGXT geni egzon ve egzon-intron bileşkelerinin amplifikasyonu için kullanılacak olan primerler ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) koşulları

Egzon	Forward Primer (5'- 3')	Reverse Primer (5'- 3')	Mg (mM)	“Annealing” Derecesi (°C)	Amplikon uzunluğu (bp)
1	CCGCAGCACAAGCACAGATA	CCCCCGAGTGACCCCCACT	2.0	61	360
2	CTTGGGGAGGCGGGGAGCC	TTGAAGGATGGATCCAG	2.5	62	288
3	CCCTTCTACAGTGTGTGCG	ACTTGCTTCCCACCATTC	2.0	60	314
4	TTGGAAAAGCCCTTGTC	TTAGTCTAGCCCAGAGCAAAGAG	3.0	61	456
5	AGGCTCAGAAACCCCATC	ATCGGCTGCTGGACGCAC	2.5	58	256
6	GGATTCTGTGTAGGGTCGCC	AGAGGGTGGCGGGAGAGC	2.0	60	338
7	GGACAGCCAGCCTGACTG	TGGAGAATCCCTGAGTGC	3.0	61	261
8	GCTAGCCCTGGCAGACGAAG	TGTCCTCGTACCCACCCC	2.5	59	405
9	TGTCAGTCCAGCTCAGCG	AGCCCCGAGCTTCCCC	3.0	59	185
10	CTCCCCGGCTCCTCTGGAA	GAGGGGTGCCGGGTTTGTT	2.5	60	295
11	GGGTGGGTGGCCTTCACTC	GCAGGGATCTGTTTGCTCC	3.0	61	300

Referans dizi olarak GenBank NT_005416 alınmıştır. AGXT promotor bölgesi dizi analizi içine dahil edilmedi. PCR reaksiyonları için 100 ng genomik DNA, her bir primerden 10 pmol, 0.25 U AmpliTaq (Applied Biosystems, Foster City, CA), ve 200 µM dNTP (Invitrogen, Carlsbad, CA) kullanıldı. Son PCR hacmi 25 µl olarak belirlendi. Amplifikasyon için thermal cycler ayarları (94°C 30 s, Ta 58 - 62 °C 30 s, ve 72°C 30 s) 35 siklus şeklinde uygulandı ve reaksiyon için GeneAmp® Thermal Cycler (Applied Biosystems) kullanıldı. PCR ürünleri ExoSAP IT (USB, Cleveland, OH) ile pürifiye edildi.

Dizi analizi 25 ng PCR ürünü ve 3 pmol primer ve BigDye Terminator® dizi analiz kiti (Applied Biosystems®) kullanılarak yapıldı.

Siklus sekansları 25 döngü boyunca 95°C’de 5 saniye, 60°C’de 10 saniye ve 72°C’de 4 dakika şeklinde gerçekleştirildi. Artık BigDye Terminator® uzaklaştırıldıktan sonra kapiller elektroforez cihazında (ABI 3130 xl ®) analiz gerçekleştirildi.

Büyük delesyonlar uzun PCR yöntemiyle çoğaltılan ürünlerin agaroz jel elektroforez üzerinde yürütülmesi ile araştırıldı.

Tüm veriler SPSS’de oluşturulan bir veri tabanına yüklendi ve değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesi için tanımlayıcı istatistik kısmı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

Çalışmaya 77 çocuk, 3 yetişkin olmak üzere toplam 80 hasta alınmıştır. Seksen hastanın 26'sı 18 aileden aralarında kardeş, kuzen gibi akrabalık olan kişilerdir. Hastaların ortalama yaşı $6,0 \pm 5,6$ (6 ay – 28 yaş) ve ortalama yaşı 6,0 yıl olarak bulunmuştur. 22, 28, 30 yaşlarında olmak üzere 3 yetişkin de çalışmaya dâhil edilmiştir. Yetişkinler dâhil edilmediğinde ortalama yaş $5,4 \pm 4,6$ (6 ay-17 yaş), ortalama yaş 5,0 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların 43'ü (%53,7) erkek ve 37'si (%46,3) kız olarak bulunmuştur.

Vakaların ilk şikâyetlerinin başlama yaşı ve bölümümüze ya da dış merkezlerdeki pediatrik nefroloji bölümlerine başvurma yaşları **tablo 8**'de gösterilmektedir. Hastaların % 66,2'sinin ilk belirti ve bulguları 5 yaşından önce başlamakta iken, tüm hastaların sadece % 33,8'i 5 yaşından önce çocuk nefroloji bölümlerine başvurduğu bulunmuştur. İlk şikâyetleri 0-1 yaş arası başlayan 19 (% 23,7) ve 2-5 yaş arası başlayan 34 hasta (%42,5) tespit edilmiştir.

Tablo 8. Hastaların ilk şikâyetlerinin başlama ve nefroloji bölümlerine başvuru yaşları

Yaş aralıkları	İlk şikâyetlerinin başlama yaşı	Çocuk nefroloji bölümlerine başvuru yaşı
0-1 yaş	19 (%23,7)	7 (%8,8)
2-5 yaş	34 (%42,5)	20 (%25)
6-10 yaş	16 (%20)	27 (33,8)
>11 yaş	11 (%13,75)	26 (%32,5)

Hastaların ilk şikâyetlerinin değerlendirilmesi tablo 9’da özetlenmektedir. Hastaların 35’inde (%43,75) tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, huzursuzluk, ateş, kilo alamama, büyüme geriliği, halsizlik, iştahsızlık, 22’inde (%27,5) ise karın ağrısı ilk şikâyetler olarak bulunmuştur.

Tablo 9. Hastaların ilk şikâyetleri

Hastaların ilk şikâyetleri	Hasta sayısı ve oranı
Karın ağrısı	22 (% 27,5)
Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu	10 (%12,5)
Huzursuzluk, ateş	10 (%12,5)
Kilo alamama, büyüme geriliği	8 (%10)
Halsizlik, iştahsızlık	7 (%8,75)
İdrar yapamama	6 (%7,5)
Kanlı idrar	6 (%7,5)
Ailede böbrek taşı hikâyesi	4 (%5)
Kusma	5 (%6,25)
Ailede primer hiperoksalüri tanısı almış yakınının olması	1 (%1,25)
Bezinde taş görülmesi	1 (%1,25)

Hastaların 16’sında (%20) sık idrar yolu enfeksiyonu hikâyesi saptanmıştır.

Hastaların yarısında (%50) anne-baba arasındaki akrabalık, %54’ünde (43 hasta) ailede böbrek taşı hikâyesi ve %15’inde ise (12 hasta) ailede kronik böbrek yetmezliği öyküsü saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların öz ve soy geçmişindeki bazı özelliklerin değerlendirilmesi

	Hasta sayısı (%)
Anne-baba arasında akrabalık	40 (%50)
Ailede böbrek yetmezliği	12 (%15)
Ailede böbrek taşı	43 (%53)
Hastada kronik böbrek hastalığı	21 (%26)
Diyaliz tedavisi	16 (%20)

Hastaların 27'sinde (%34) ilk başvuruda fizik muayenede patolojik bulgu saptanmış, 37'sinde (%46) büyüme geriliği olduğu görülmüştür.

Hastaların 21'inde (%26) kronik böbrek hastalığı (KBH) saptanmıştır. Bu hastaların 16'sının Evre V KBH olup diyaliz programında izlendiği (%20) görülmüştür. On iki (%15) hastaya periton diyalizi, 3 hastaya hemodiyaliz (%4), 1 hastaya (%1) ise hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi birlikte uygulandığı tespit edilmiştir. Kronik böbrek hastalığı olan diğer beş hastadan birinin evre 4, dördünün evre 2'de yer aldığı görülmüştür (Tablo 11).

Tablo 11. KBH olan hasta sayısı ve evreleri

KBH evresi	Hasta sayısı
Evre 1	2 (%2,5)
Evre 2	2 (%2,5)
Evre 4	1 (%1)
Evre 5D	16 (%20)

Kronik böbrek hastalığı nedeniyle diyet alan 21 hasta dışında özel diyet alan hasta saptanmamıştır.

Hastaların 20'sinin (%25) herhangi bir ilaç kullanmadığı, KBH olan 21 hastanın (%26) antihipertansif, fosfor bağlayıcı, hiperpotasemi ve metabolik asidoza yönelik (antipotasyum, antiasidoz ve scholl solüsyonu gibi) destek tedavileri aldığı, bu hastalardan 15'inin pridoksin de aldığı, KBH olmayan 59 hastanın 29'unun (%36) sadece pridoksin, 5 hastanın (% 6) sadece scholl solüsyonu kullandığı saptanmıştır. Kronik böbrek hastalığı olan 13 hastanın (%16) ve KBH olmayan, bir yaş altı 11 (%14) hastanın D vitamini desteği amacıyla kolekalsiferol kullanmakta olduğu, 3 hastanın (%4) ise scholl ve pridoksini birlikte aldıkları tespit edilmiştir.

Hastaların 30'unda (%38) The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) kriterlerine göre hemoglobin değerleri incelendiğinde anemi saptanmıştır.

Hastaların 21'inin (%25) kan üre nitrojeni ve kreatinin değerleri yüksek düzeyde saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, magnezyum, aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz bozukluğu saptanmamıştır. Vakaların üçünde (%4) tedaviye rağmen kan gazında asidoz olduğu görülmüştür.

The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, (NKF/KDOQI) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease 2005 kriterlerine göre, böbrek fonksiyonu normal ve evre 1, 2, 3 KBH olanlarda 35-70, evre 4 KBH olanlarda 70-110, evre 5 ve 5D olanlarda 200-300 pg/mL normal kabul edilmiş buna göre, 63 hastanın PTH değeri (%79) normal, 13'ünün (%16) yüksek, 4'ünün (%5) ise düşük olarak saptanmıştır.

The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, (NKF/KDOQI) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease 2005 kriterlerine göre vakaların 76'sında (%95) 25(OH)vitamin D düzeyi normal, 3'ünde (%4) yetersizlik, 1'inde (%1) yüksek saptanmıştır.

Vakaların sekizinde idrarları olmaması nedeniyle idrar incelemesi yapılamamıştır. Mikroskopik hematüri 25 (%31) hastada saptanmıştır. İdrar incelemesi yapılan hastalardan 16'sında (%22) proteinüri saptanmıştır. Hastaların idrar dansite ve pH değerleri tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Hastaların idrar pH ve dansite değerleri

	Değer aralığı	Hasta sayısı ve oranı
İdrar pH	5-5,9	33 (%46)
	6-6,9	29 (%28)
	7-7,9	19 (%26)
İdrar dansitesi	1000-1005	10 (%14)
	1006-1010	17 (%24)
	1011-1020	30 (%42)
	>1020	15 (%21)

Hastaların sekizinde idrar olmaması nedeniyle idrar amino asit değerlendirmesi yapılamamıştır. Değerlendirilen 72 hastanın hiçbirinde idrar amino asit bozukluğu saptanmamıştır. Altmış beş hastada idrarda nitroprüssid testi çalışılmış, hiçbirinde pozitiflik saptanmamıştır.

Hastaların 26'sında (%33) üriner sistem ultrasonografisinde bilateral nefrolitiazis, 13'ünde (%16) bilateral nefrokalsinozis, 11'inde (%14) bilateral nefrolitiazis ve nefrokalsinozis birlikte saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların USG bulguları

Ultrasonografi bulgusu	Hasta sayısı (%)
Bilateral nefrolitiazis	26 (%33)
Tek böbrekte en büyüğü 5-10 mm olan çok sayıda taş	13 (%16)
Bilateral nefrokalsinozis	13 (%16)
Bilateral nefrolitiazis ve nefrokalsinozis	11 (%14)
Tek böbrekte < 5mm olan çok sayıda taş	9 (%11)
Bilateral böbreklerde ekojenite artışı	5 (%6)
Mesanede >1 cm taş	3 (4)

Yetmiş iki hastada yirmidört saatlik idrarda oksalat ya da spot idrarda oksalat/kreatinin, 68 hastada yirmidört saatlik idrarda sitrat ya da spot idrarda sitrat/kreatinin, 70 hastada yirmidört saatlik idrarda kalsiyum ya da spot idrarda kalsiyum/kreatinin çalışılmış, hiperoksalüri, hipositratüri ve hiperkalsüri olan hastaların sayıları ve oranları tablo 14’de gösterilmiştir. Oniki (%15) hastada hiperoksalüri ile birlikte hipositratüri ve hiperkalsüri saptanmıştır.

Tablo 14. Hiperoksalüri, hipositratüri ve hiperkalsüri olan hastaların oranları

Metabolik durum	Hasta sayısı ve oranı
Hiperoksalüri	72 (%90)
Hipositratüri	68 (%85)
Hiperkalsüri	70 (%88)

Hastaların 24’ünde (%30) taş analizi yapılmış, 20’sinde (%25) kalsiyum oksalat, 2’sinde (%3) oksalat ve fosfat, birinde (%1) biüre taşı, birinde (%1) protein taşı saptanmıştır.

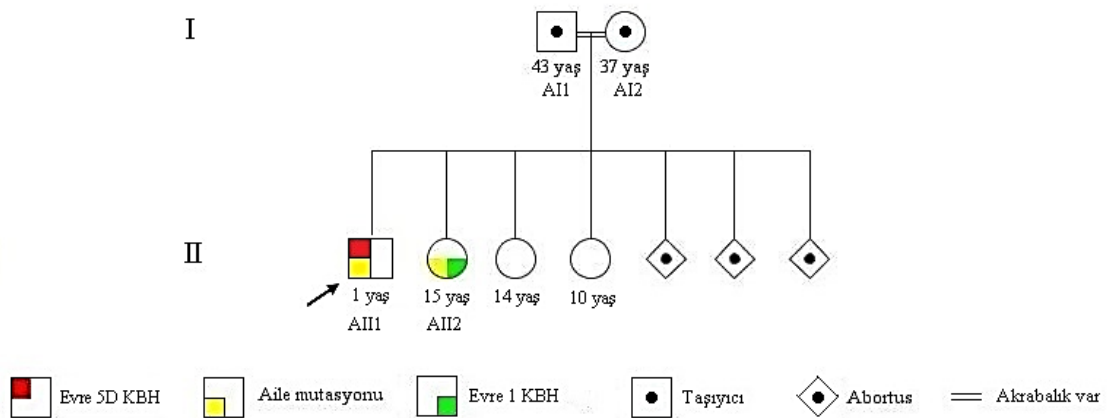
Ailede böbrek yetmezliği hikâyesi olan 10 (%13) hastanın kendisinde de böbrek yetmezliği, yine 10 (%13) hastanın anne-baba arasında akrabalık olduğu saptanmıştır. Ailede böbrek yetmezliği olan 12 (%15) hastanın ailesinde böbrek taşı olan bir ya da daha fazla sayıda yakının olduğu tespit edilmiştir.

Anne-baba arasında akrabalık olan 40 hastanın 16'sında (%40) böbrek yetmezliği, 26'sında (%65) ailesinde böbrek taşı olan bir ya da daha fazla sayıda yakın, on hastanın (%25) ailesinde böbrek yetmezliği hikâyesi olduğu tespit edilmiştir. Anne-baba arasında akrabalık olan 40 hastanın 15'inde (%38) taş analizi yapılmış ve 14'ünde (%35) kalsiyum oksalat taşı saptanmıştır.

4.2. Mutasyon çıkan hastaların özellikleri

Seksen hastada AGXT geninde dizi analizi ile mutasyon araştırılmış ve 13 (%16) hastada hastalığa neden olan anlamlı mutasyon saptanmıştır, Kendilerinden mutasyon çalışılmasını kabul eden 7 hasta yakınından da (anne, baba, kardeş) mutasyon analizi için kan alınmıştır ve bu şekilde 11 aileden 13'ü homozigot (hasta), 7'si heterozigot (taşıyıcı) olmak üzere 20 kişide mutasyon saptanmıştır.

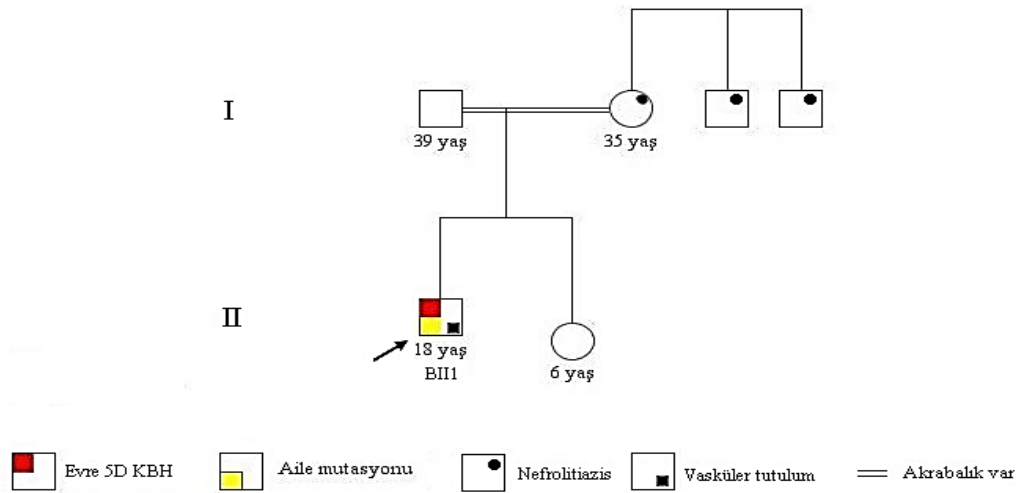
Şekil 2-20'te 11 ailenin aile ağaçları ve mutasyonların şekilleri, aile ağaçlarının üzerinde hastalar ve diğer aile bireylerinin elde edilmiş olabilenlerden bazı klinik özellikleri yer almaktadır.



Şekil 2. A ailesi aile ağacı. Heterozigot mutasyon taşıyan, akrabalığı olan anne-babanın, mutasyonları saptandığında 1 yaşında olan oğlunda evre 5D KBH, 15 yaşında olan kızında ise evre 1 KBH mevcuttu.

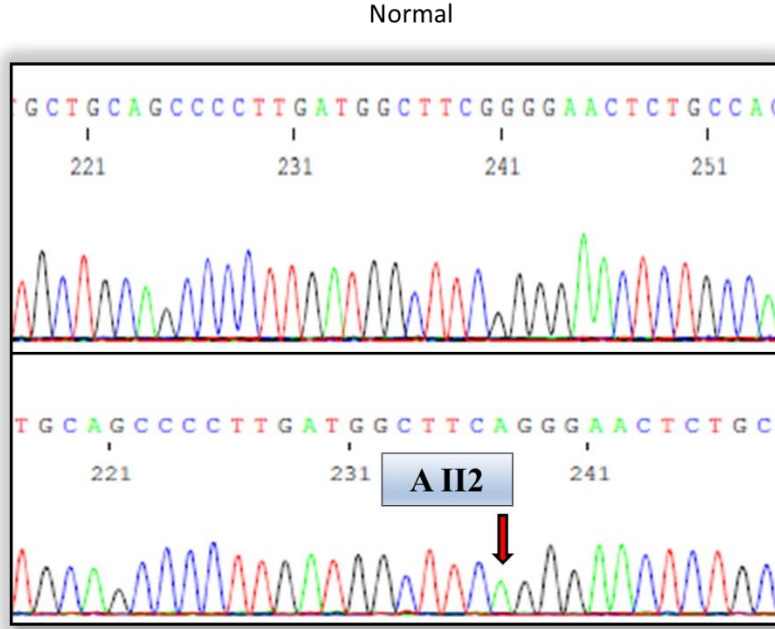
Hastaların sistem tutulumları ve aile bireylerinin özellikleri şekillerle, bireylerin ölüm nedenleri yazı ile belirtilmiştir. Mutasyon saptanan olgulara verilen kodlar bireylerin altında belirtilmiştir.

Mutasyon saptanan hastalardan A ailesinden olan erkek birey AIII1 kişisinde 1 yaşında mutasyon çalışması ile tanı konulduktan sonra, 5 yaşından beri tekrarlayan taş hikâyesi olan 15 yaşındaki ablası AII2’de de mutasyon çalışıldı ve aynı mutasyon homozigot bulundu. Tanı anında AIII1’e, periton diyalizi ve destek tedavilerine ek olarak pridoksin başlandı, 2 yıllık izleminde böbrek fonksiyonlarında evre 4 KBH’a gerileme olan hastanın periton diyalizi sonlandırıldı, pridoksin ve destek tedavilerine devam edilmektedir. AII2’ye de kesin tanı ile birlikte pridoksin başlandı, 2 yıllık izleminde evre 2’ye ilerledi.



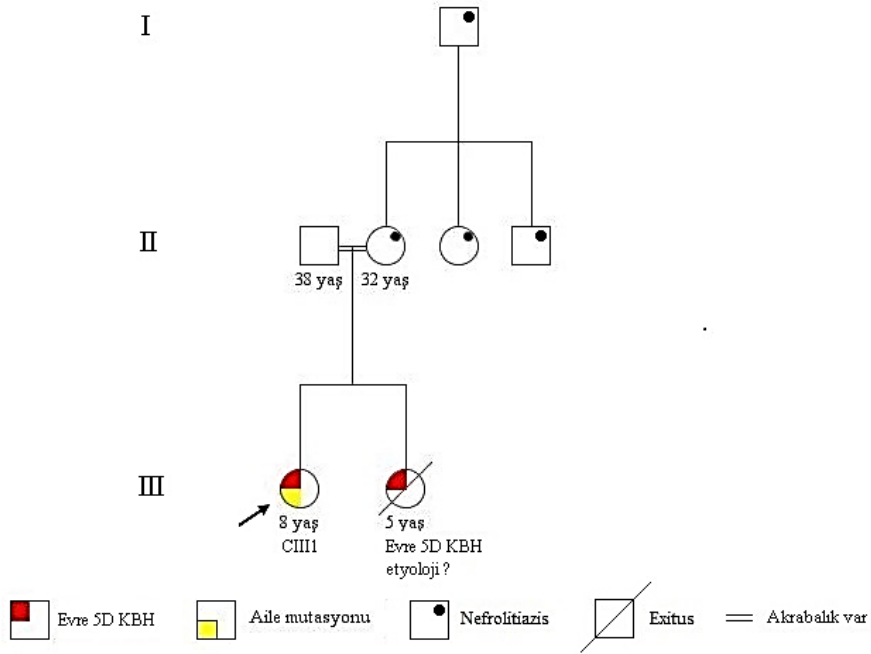
Şekil 3. B ailesi aile ağacı. Anne baba akrabalığı olan BII1 solunum sıkıntısı nedeniyle tetkik edildiğinde pulmoner emboli ve vena kava süperiorda tromboz saptandı (Tablo 18).

Hastaların sistem tutulumları ve aile bireylerinin özellikleri şekillerle, bireylerin ölüm nedenleri yazı ile belirtilmiştir. Mutasyon saptanan olgulara verilen kodlar bireylerin altında belirtilmiştir.



Şekil 4. A ailesindeki AII1, AII2 olguları ile B ailesindeki BII1 olgusunda saptanan homozigot c.508G>A(p.G170R) mutasyonu (Olgu AII2), AGT proteininin 170. kodonunda glisin aminoasitinin yerine arjinin gelmiştir.

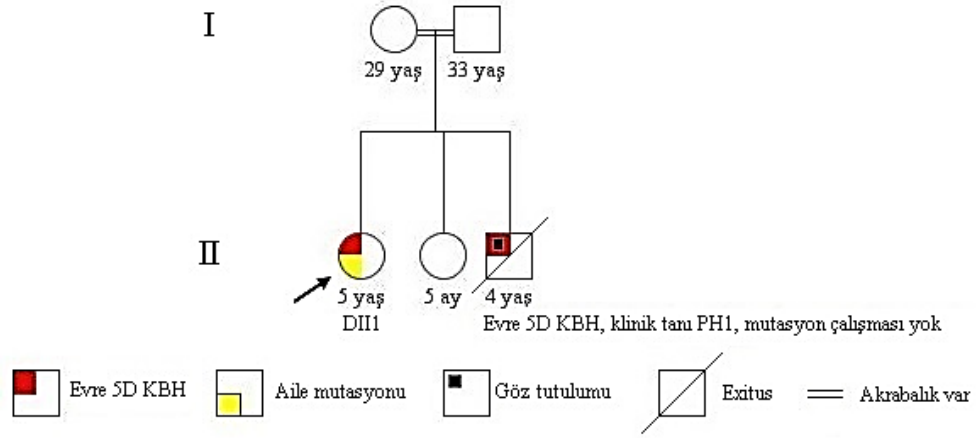
AII1 ve BII1'e mutasyon analizi ile kesin tanı konulmadan önce klinik olarak tanıdan şiddetle şüphelenmesi nedeniyle renal biyopsi yapıldığı ve oksalozis tanısı aldıkları öğrenildi.



Şekil 5. C ailesi aile ağacı.

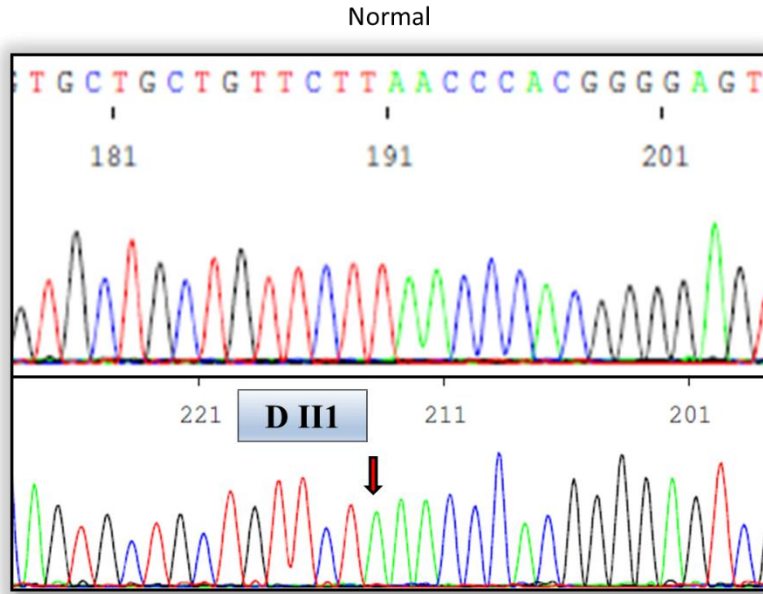
Hastaların sistem tutulumları ve aile bireylerinin özellikleri şekillerle, bireylerin ölüm nedenleri yazı ile belirtilmiştir. Mutasyon saptanan olgulara verilen kodlar bireylerin altında belirtilmiştir.

CIII1'in soygeçmişinde, nedeni bilinmeyen evre 5D KBH ile izlenirken yine nedeni bilinmeyen bir şekilde kaybedilen 5 yaşında bir kız kardeşinin olduğu, DII1'in ise 4 yaşında, evre 5D KBH olan bir erkek kardeşinin olduğu, dış merkezde son dönem böbrek yetmezliği etyolojisi araştırılırken, bilateral nefrokalsinozis ve gözde oksalat kristalleri saptandığı, mutasyon analizi yapılamadığı ve izlem sırasında olgunun akciğer enfeksiyonu nedeni ile eksitus olduğu öğrenildi.

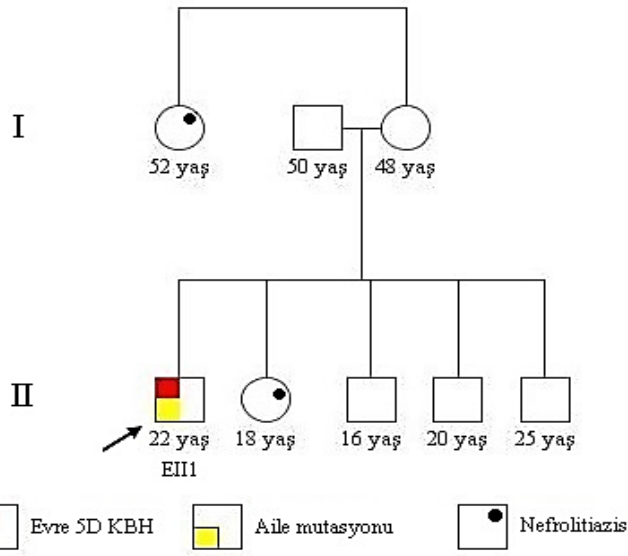


Şekil 6. D ailesi aile ağacı.

Hastaların sistem tutulumları ve aile bireylerinin özellikleri şekillerle, bireylerin ölüm nedenleri yazı ile belirtilmiştir. Mutasyon saptanan olgulara verilen kodlar bireylerin altında belirtilmiştir

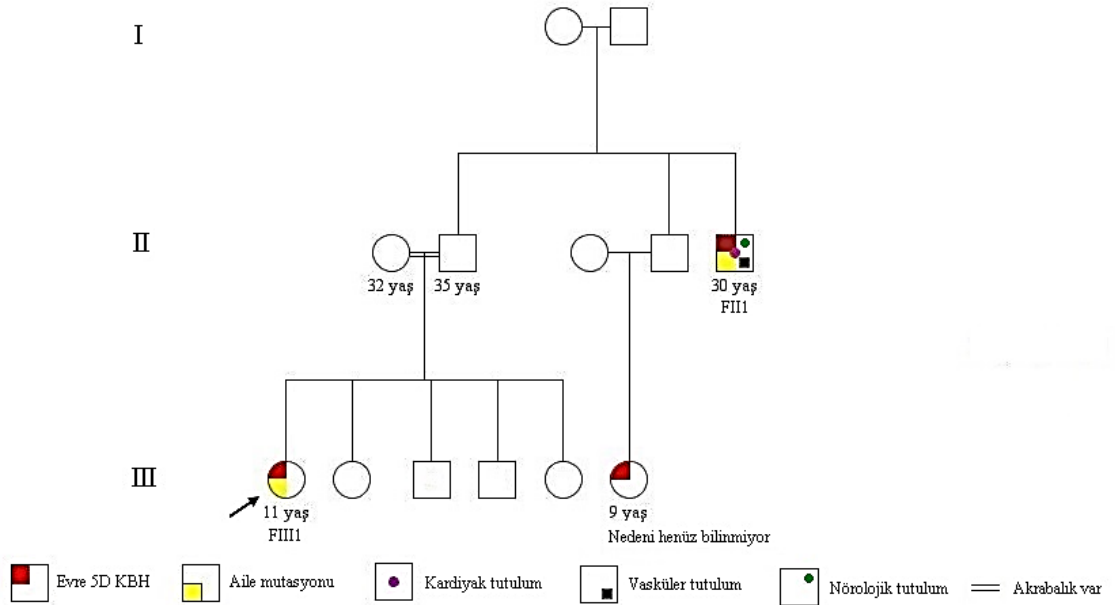


Şekil 7. D ailesinde DII1 olgusunda saptanan homozigot c.458T>A (p.L153X) mutasyonu sonucu, AGT proteinin 153. kodonunda lösin aminoasidi yerine ‘dur’ kodonu gelmiştir.



Şekil 8. E ailesi aile ağacı.

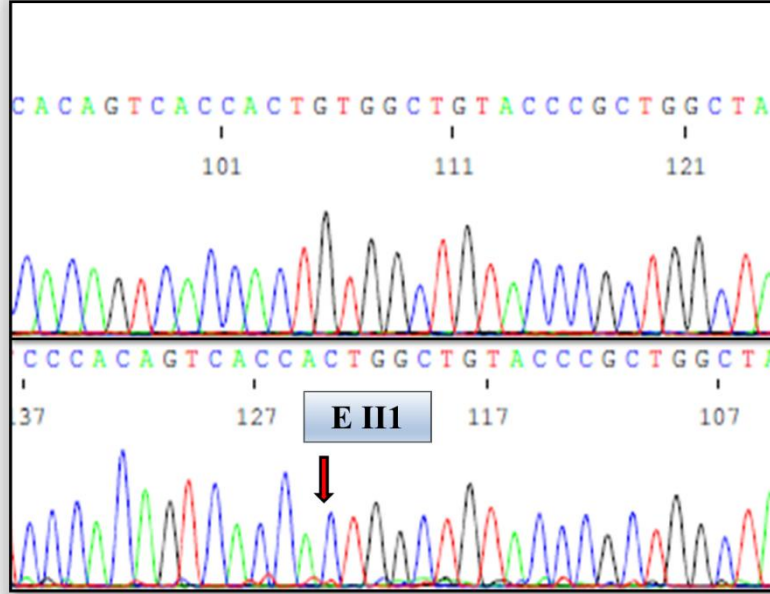
Hastaların sistem tutulumları ve aile bireylerinin özellikleri şekillerle, bireylerin ölüm nedenleri yazı ile belirtilmiştir. Mutasyon saptanan olgulara verilen kodlar bireylerin altında belirtilmiştir.



Şekil 9. F ailesi aile ağacı. FII1'de baş ağrısı ve bilinç bulanıklığı nedeniyle tetkik edildiğinde manyetik rezonans görüntüleme de serebral infarkt, EKO'da restriktif tipte kardiyomiyopati, alt ekstremitelerde gangrenöz değişiklikler saptandı.

Hastaların sistem tutulumları ve aile bireylerinin özellikleri şekillerle, bireylerin ölüm nedenleri yazı ile belirtilmiştir. Mutasyon saptanan olgulara verilen kodlar bireylerin altında belirtilmiştir.

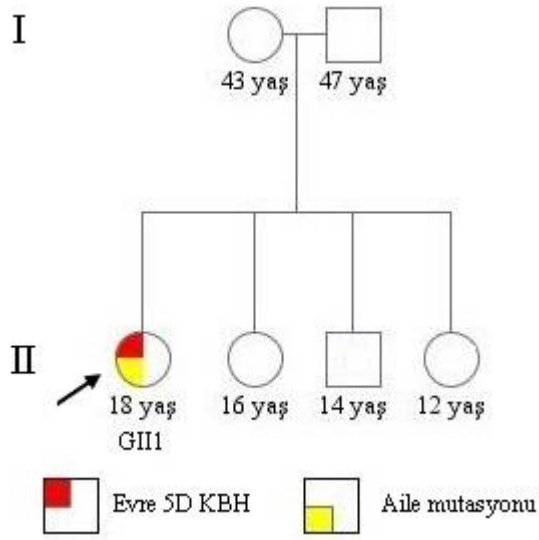
Normal



Şekil 10. C, E, F ailesinde CIII1, EII1, FIII1 ve FII1 olgularında saptanan [c.969_970delTG] [p.Val324Glyfs*7] mutasyonu sonucu (Olgu EII1) , AGT proteinin 324. kodonunda valin aminoasidi glisin ile yer değiştirmiş ve ‘dur’ kodonu oluşturan kayma (frameshift) oluşmuştur.

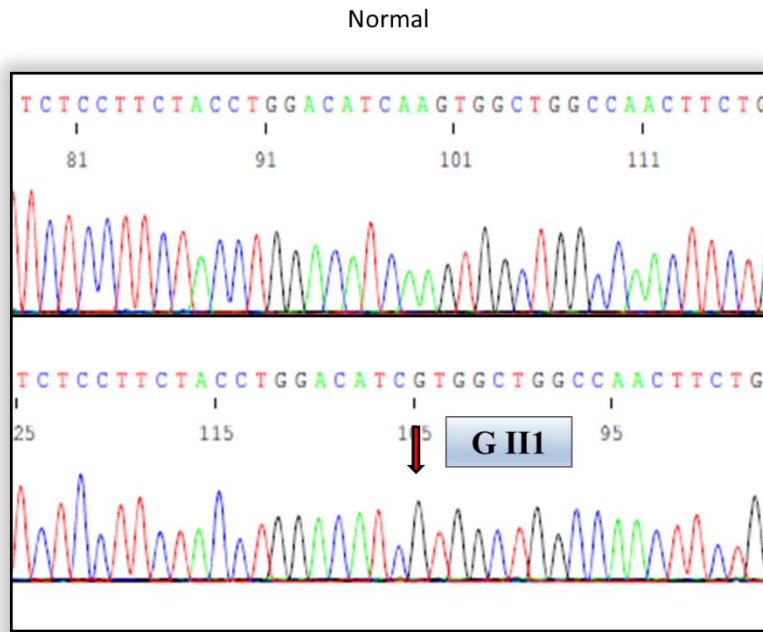
FII1 olgusuna kemik biyopsisi yapıldığı, patoloji sonuçlarının oksalozis ile uyumlu olduğu öğrenildi.

FII1’in baş ağrısı ve bilinç bulanıklığı nedeniyle yapılan manyetik rezonans görüntülemesinde serebral infarkt, EKO’da restriktif tipte kardiyomiyopati ve alt ekstremitelerde gangrenöz değişikliklerinin olduğu öğrenildi (Tablo 18).



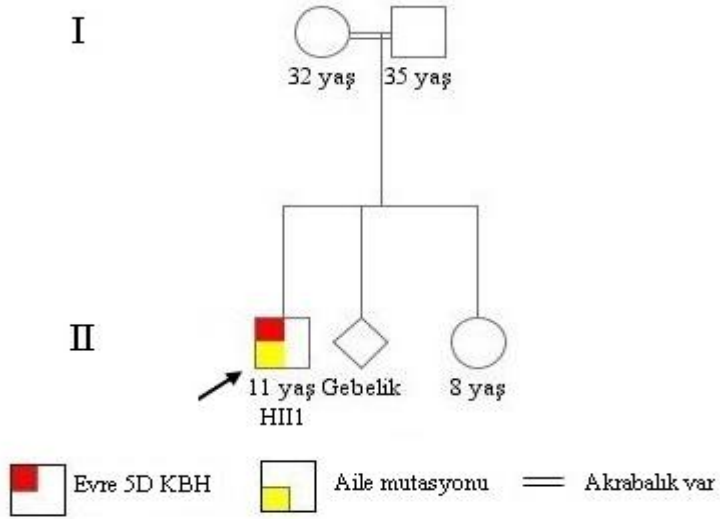
Şekil 11. G ailesi aile ağacı.

Hastaların sistem tutulumları ve aile bireylerinin özellikleri şekillerle, bireylerin ölüm nedenleri yazı ile belirtilmiştir. Mutasyon saptanan olgulara verilen kodlar bireylerin altında belirtilmiştir



Şekil 12. G ailesinde GIII olgusunda saptanan homozigot c.733_734delAA (p.Lys245Valfs*11 mutasyonu sonucu, AGT proteininde 245. kodonda lizin

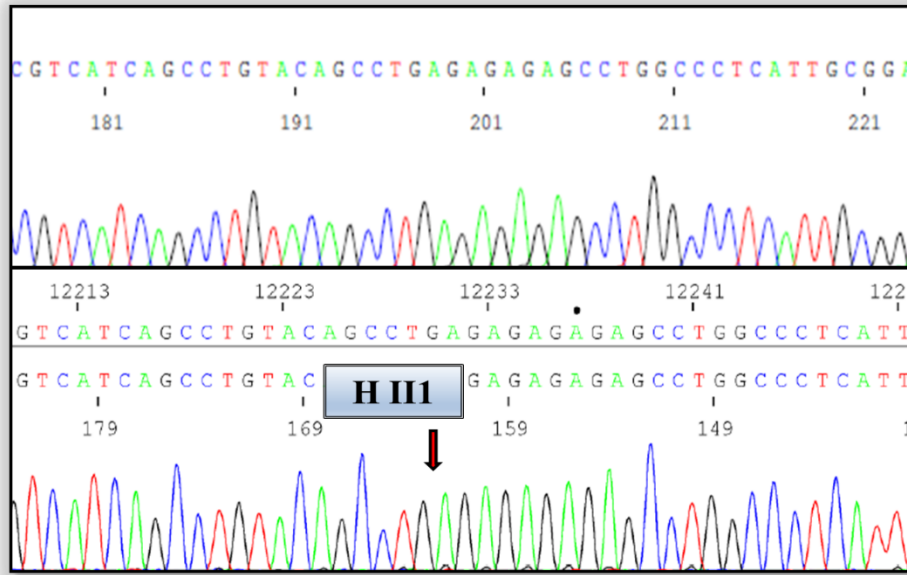
aminoasidi yerine valin gelmiş ve ve ‘dur’ kodonu oluşturan kayma (frameshift) oluşmuştur.



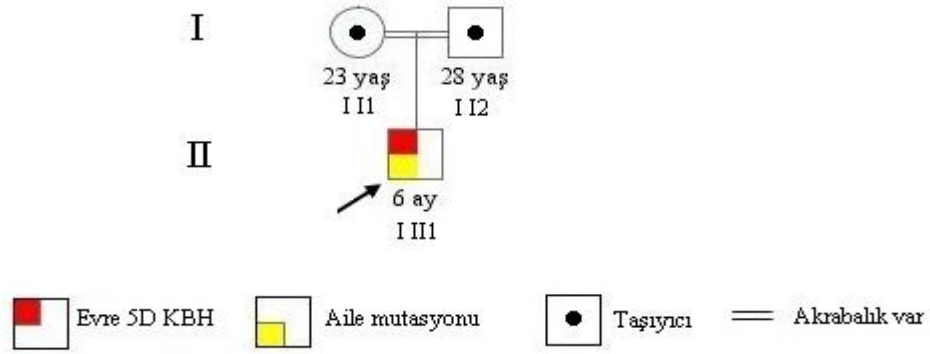
Şekil 13. H ailesi aile ağacı.

Hastaların sistem tutulumları ve aile bireylerinin özellikleri şekillerle, bireylerin ölüm nedenleri yazı ile belirtilmiştir. Mutasyon saptanan olgulara verilen kodlar bireylerin altında belirtilmiştir.

Normal

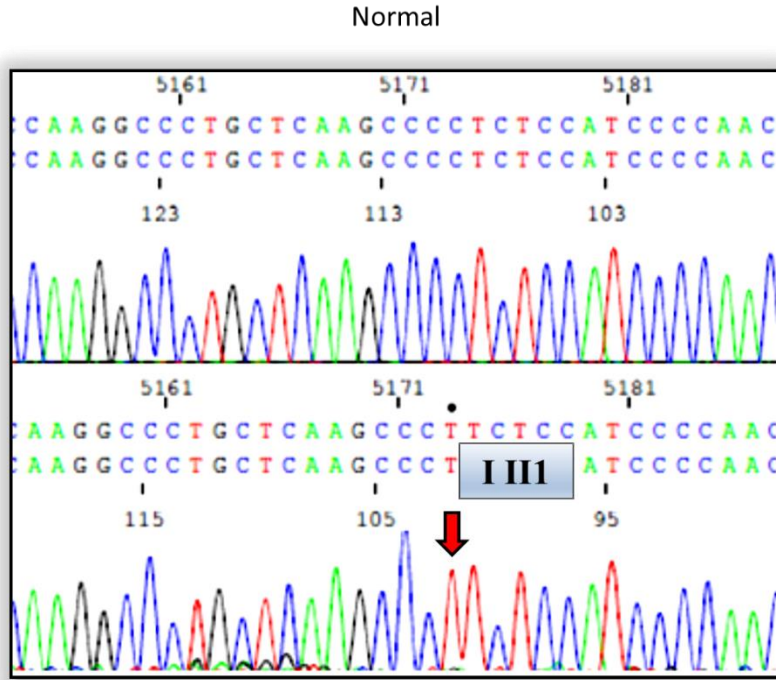


Şekil 14. H ailesinde HII1 olgusunda saptanan homozigot c.823_824dupGA (p.S275Rfs*38) mutasyonu sonucu, AGT proteininde 275. kodonda serin aminoasidi yerine arjinin gelmiş ve ve ‘dur’ kodonu oluşturan kayma (frameshift) oluşmuştur.

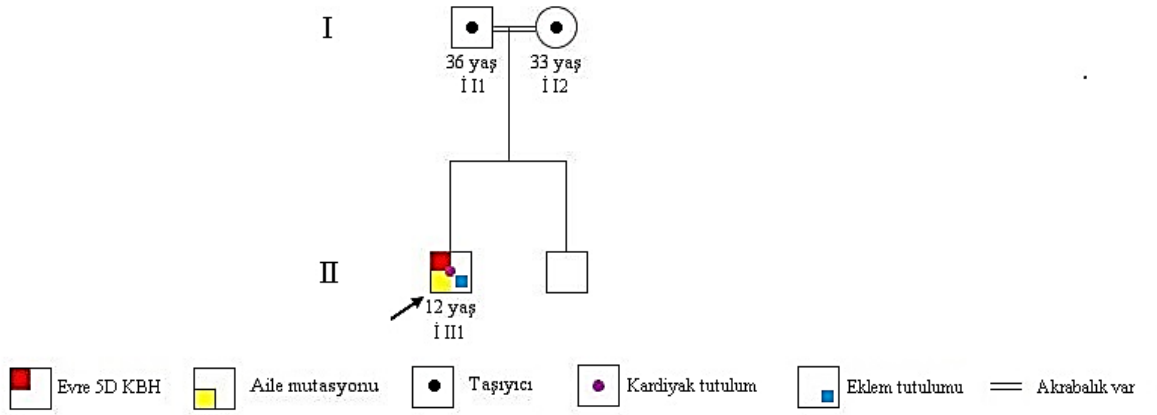


Şekil 15. I ailesi aile ağacı. I III1’in akraba olan anne-babasında mutasyon analizi ile heterozigot taşıyıcılık saptandı.

Hastaların sistem tutulumları ve aile bireylerinin özellikleri şekillerle, bireylerin ölüm nedenleri yazı ile belirtilmiştir. Mutasyon saptanan olgulara verilen kodlar bireylerin altında belirtilmiştir.



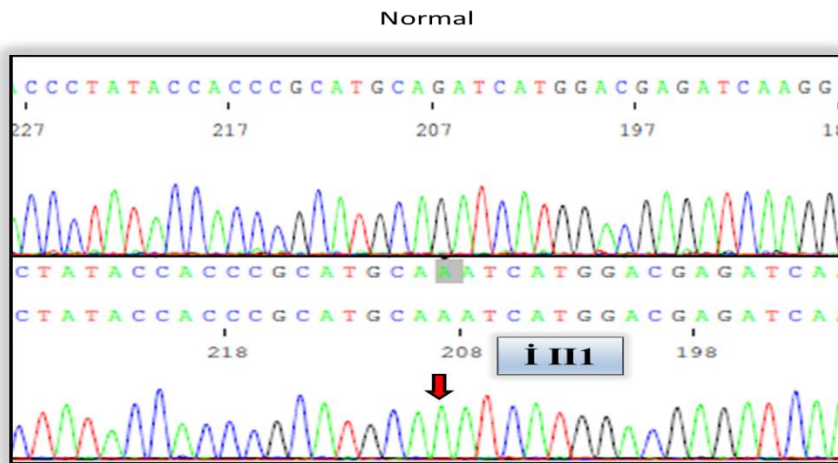
Şekil 16. I ailesinde I II1 olgularında saptanan homozigot c.52 C>T (p.L18F) mutasyonu sonucu (Olgu I II 1), AGT proteininde 18. kodonda l6sin aminoasidi yerine fenilalanin gelmiştir.



Şekil 17. İ ailesi aile ağacı.

Hastaların sistem tutulumları ve aile bireylerinin 6zellikleri şekillerle, bireylerin 6l6m nedenleri yazı ile belirtilmiştir. Mutasyon saptanan olgulara verilen kodlar bireylerin altında belirtilmiştir.

İ II1'in EKO'sunda sol ventrik6l hipertrofisi ve kasılma fonksiyonlarının alt sınırda, her 2 dizde oksalat artropatisi olduğu 6đrenildi (Tablo 18).



Şekil 20. J ailesinde JII1 olgusunda saptanan homozigot [c.121 G>C]

[p. G41R] mutasyonu sonucu (Olgu JII1), AGT proteininde 41. kodonda glisin aminoasidi yerine arjinin gelmiştir.

11 aileden üçünde (D, G ve I ailesi), sırasıyla, c.458T>A (p.L153X), c.733_734delAA (p.Lys245Valfs*11), c.52 C>T (p.L18F) olmak üzere **yeni mutasyon** saptanmıştır.

A ve B ailesinde c.508G>A(p.G170R), C, E ve F ailesinde [c.969_970delTG] [p.Val324Glyfs*7], H ailesinde c.823_824dupGA (p.S275Rfs*38), İ ailesinde c.166-1G>A, J ailesinde [c.121 G>C] [p. G41R] olmak üzere bilinen mutasyonlar saptanmıştır.

Aile bireylerinin homozigot hasta ve heterozigot taşıyıcı olmaları, bulunan yeni mutasyonlar ve bilinen mutasyonlar Tablo 15’te özetlenmiştir.

Tablo 15. Oniki ailenin hasta ve taşıyıcı bireylerinin mutasyon analiz sonuçları

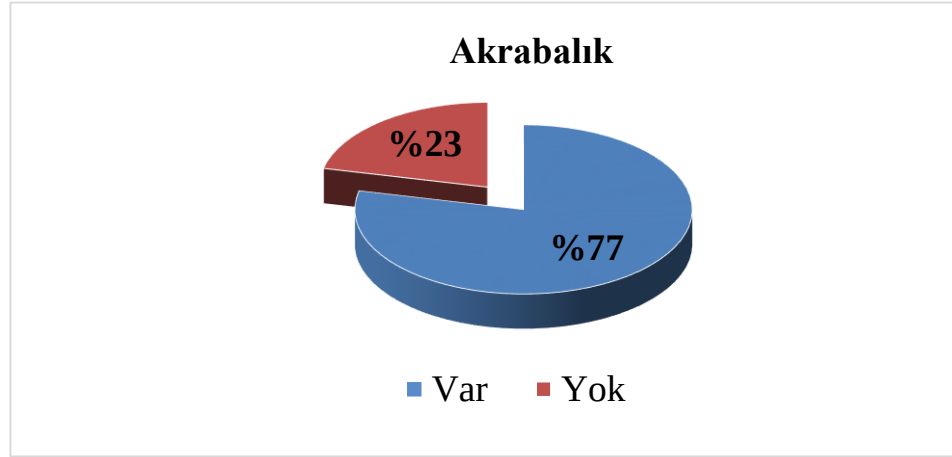
Aile bireyleri	Alel 1	Alel 2	Mutasyon sonucu
AII1	c.508G>A(p.G170R)	c.508G>A(p.G170R)	Homozigot, hasta
AII2	c.508G>A(p.G170R)	c.508G>A(p.G170R)	Homozigot, hasta
AI1	c.508G>A(p.G170R)		Heterozigot, taşıyıcı
AI2	c.508G>A(p.G170R)		Heterozigot, taşıyıcı
BII1	c.508G>A(p.G170R)	c.508G>A(p.G170R)	Homozigot, hasta
CIII1	[c.969_970delTG] [p.Val324Glyfs*7]	[c.969_970delTG] [p.Val324Glyfs*7]	Homozigot, hasta
DII1	c.458T>A (p.L153X)	c.458T>A (p.L153X)	Homozigot, hasta YENİ MUTASYON
EIII1	[c.969_970delTG] [p.Val324Glyfs*7]	[c.969_970delTG] [p.Val324Glyfs*7]	Homozigot, hasta
FII1	[c.969_970delTG] [p.Val324Glyfs*7]	[c.969_970delTG] [p.Val324Glyfs*7]	Homozigot, hasta
FIII1	[c.969_970delTG] [p.Val324Glyfs*7]	[c.969_970delTG] [p.Val324Glyfs*7]	Homozigot, hasta
GII1	c.733_734delAA (p.Lys245Valfs*11)	c.733_734delAA (p.Lys245Valfs*11)	Homozigot, hasta YENİ MUTASYON
HII1	c.823_824dupGA (p.S275Rfs*38)	c.823_824dupGA (p.S275Rfs*38)	Homozigot, hasta
I II1	c.52 C>T (p.L18F)	c.52 C>T (p.L18F)	Homozigot, hasta YENİ MUTASYON
I I1	c.52 C>T (p.L18F)		Heterozigot, taşıyıcı
I I2	c.52 C>T (p.L18F)		Heterozigot, taşıyıcı
İ III1	c.166-1G>A	c.166-1G>A	Homozigot, hasta
İ I1	c.166-1G>A		Heterozigot, taşıyıcı
İ I2	c.166-1G>A		Heterozigot, taşıyıcı
J II1	[c.121 G>C] [p. G41R]	[c.121 G>C] [p. G41R]	Homozigot, hasta
J II2	[c.121 G>C] [p. G41R]		Heterozigot, taşıyıcı

Mutasyon saptanan hastaların ilk şikâyet yaşları minimum 6 ay, maksimum 14 yaş, ilk şikâyet yaşları ortalama $4,4 \pm 3,9$ yaş (ortanca değeri 4 yaş), PH1'den şüphelenme yaşı minimum 1, maksimum 17 yaş, ortalaması $8,28 \pm 6,09$ yaş, ortanca değeri 7 yaş, PH1'in kesin tanı yaşı minimum 1,5, maksimum 28 yaş, ortalaması $11,4 \pm 7,9$ yaş, ortanca değeri 9,5 yaş olarak bulunmuştur. Bu sonuçlarla ilk şikâyetlerin başlaması ile PH1 tanısından şüphelenme arasında 3 yıl, kesin tanı arasında ise 5,5 yıllık bir gecikme olduğu saptanmıştır (Tablo16).

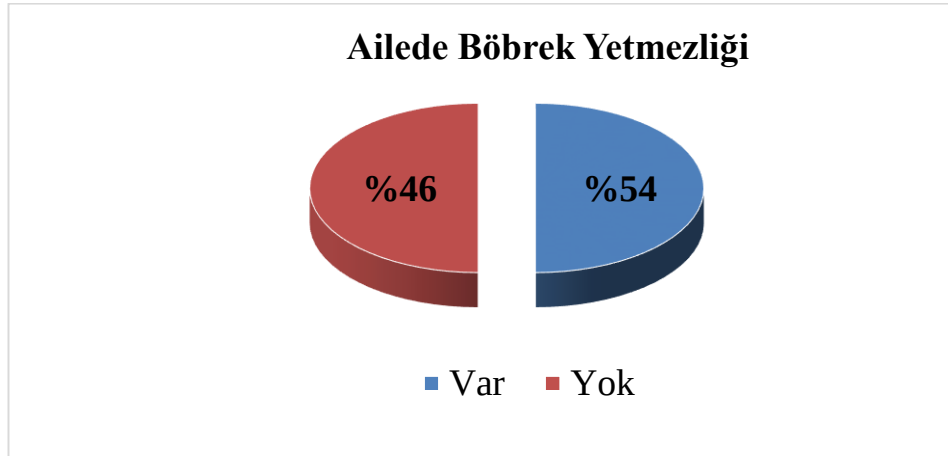
Tablo 16. Mutasyon saptanan hastaların ilk şikâyet, PH1'den şüphelenme ve kesin tanı yaşlarının minimum, maksimum, ortanca ve ortalama değerleri

	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama
İlk şikâyetin başlama yaşı	6 ay	14 yaş	4 yaş	$4,4 \pm 3,9$ yaş
PH1'den şüphelenme yaşı	1 yaş	17 yaş	7 yaş	$8,3 \pm 6,1$ yaş
PH1 kesin tanı yaşı	1,5 yaş	28	9,5 yaş	$11,4 \pm 7,9$ yaş

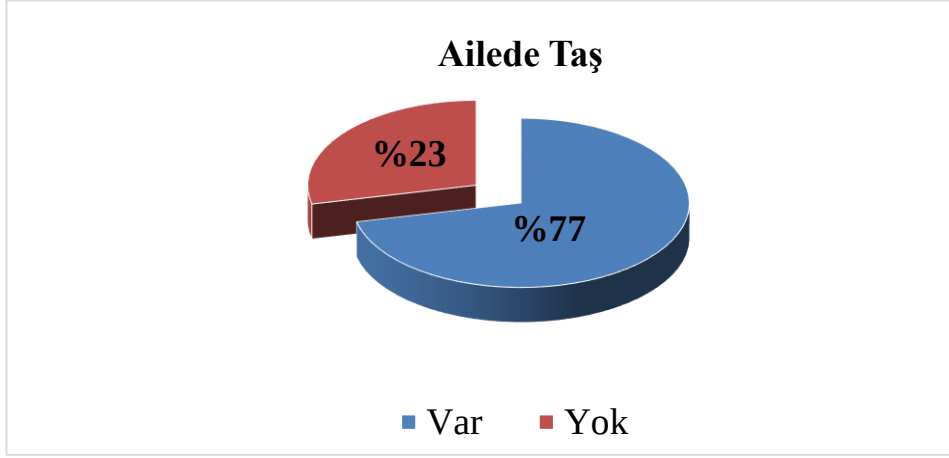
Mutasyon saptanan 13 hastanın %77'sinde anne-baba arasında akrabalık (10 hasta), %54'ünde ailede böbrek yetmezliği hikâyesi (7 hasta), %77'inde ise aile bireylerinden en az birinde böbrek taşı varlığı (10 hasta) saptanmıştır (Şekil 21, 22, 23).



Şekil 21. Mutasyon saptanan hastaların anne-baba akrabalığı varlığının dağılımı.



Şekil 22. Mutasyon saptanan hastaların ailede böbrek yetmezliği varlığının dağılımı.



Şekil 23. Mutasyon saptanan hastaların ailede taş varlığının dağılımı.

Hastalardan altısının (biri 2, diğerleri 5 yaş ve üzerinde) (%43) karın ağrısı, üçünün (1 yaş altında) (%23) kilo alamama, kusma, iştahsızlık, ikisinin (6 ve 10 yaş) (%15) kanlı idrar, birinin (4 yaş) (%8) ise tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve birinin (5 yaş)(%8) idrar kaçırmaya, idrar yaparken zorlanma nedeniyle ilk kez hekime başvurdıkları öğrenildi (Belirtilen yaşlar hastaların ilk şikâyetlerinin başlama yaşlarıdır). Mutasyon analizi ile tanı aldıklarında 11 hastada (%85) evre 5D KBH mevcut idi. Hastalardan sekizi PD, ikisi HD, biri HD ve PD tedavisi birlikte almakta idi (Tablo 17).

Hastaların beşinde (%38) USG’de bilateral nefrolitiazis, dördünde (%30) bilateral nefrokalsinozis ve bilateral nefrolitiazis birlikte, ikisinde (%16) bilateral nefrokalsinozis, ikisinde (%16) ise bilateral nefrolitiazis ve parankim ekojenitesinde artış saptandı. Hastalardan altısının (%46) taş düşürdüğü ve hepsinin kalsiyum oksalat (whewellite) taşı olduğu öğrenildi (Tablo 17).

Bütün hastalar tanı anında pridoksin almakta idi, üçünün yaklaşık 6 aydır, birinin 2 ve birinin 3 yıldır olmak üzere sadece beş hastanın kesin tanıdan ne kadar önce pridoksin aldığı öğrenilebildi.

Tablo 17. Mutasyon saptanan hastaların bazı demografik, öz ve soygeçmiş, radyolojik bulgu, tanı, tedavi ve mutasyon analiz sonuçları

Aile	Hasta	Cinsiyet	İlk şikâyet	İlk şikâyet yaşı	Tanı anındaki yaşı	Anne-baba akrabalığı	Ailede böbrek yetmezliği	Aile taş	Kullandığı ilaç	Hastada böbrek yetmezliği ve evresi	PD/HD	Taş Analizi	USG bulgusu	Mutasyon sonucu
A	AII1	Erkek	Kilo alamama	8 ay	10 ay	Var	Abla	Var	KBH destek ve pridoksin	Evre 5D KBH	PD	Yok	Bilateral nefrolitiazis, parankim ekojenitesinde artış	c.508G>A(p.G170R) Homozigot
A	AII2	Kız	İdrar kaçırma, idrar yaparken zorlanma	5 yaş	17 yaş	Var	Kardeş	Var	pridoksin	Evre 1 KBH	Yok	Kalsiyum oksalat	Bilateral Nefrolitiazis	c.508G>A(p.G170R) Homozigot
B	BII1	Erkek	Karın ağrısı, kusma	14 yaş	17 yaş	Var	Yok	Var	KBH destek ve pridoksin	Evre 5D KBH	HD	Kalsiyum oksalat	Bilateral Nefrolitiazis	c.508G>A(p.G170R) Homozigot
C	CII1	Kız	Kilo alamama	5 ay	6 yaş	Var	Kardeş	Var	KBH destek ve pridoksin	Evre 5D KBH	PD	Kalsiyum oksalat	Bilateral nefrokalsinozis ve nefrolitiazis	[c.969_970delTG] [p.Val324Glyfs*7] Homozigot
D	DII1	Kız	Karın ağrısı, SEBH nedeniyle eksitus olan kardeş hikâyesi	2 yaş	4 yaş	Var	Kardeş	Var	KBH destek ve pridoksin	Evre 5D KBH	PD	Yok	Bilateral nefrokalsinozis	c.458T>A (p.L153X) Homozigot Yeni mutasyon
E	EIII1	Erkek	Karın ağrısı	6 yaş	22 yaş	Yok	Yok	Var	KBH destek ve pridoksin	Evre 5D KBH	HD	Kalsiyum oksalat	Bilateral nefrolitiazis, parankim ekojenitesinde artış	[c.969_970delTG] [p.Val324Glyfs*7] Homozigot
F	FIII1	Erkek	İdrarda kan	10 yaş	28 yaş	Yok	Var	Var	KBH destek ve pridoksin	Evre 5D KBH	HD ve PD	Yok	Bilateral nefrokalsinozis	[c.969_970delTG] [p.Val324Glyfs*7] Homozigot

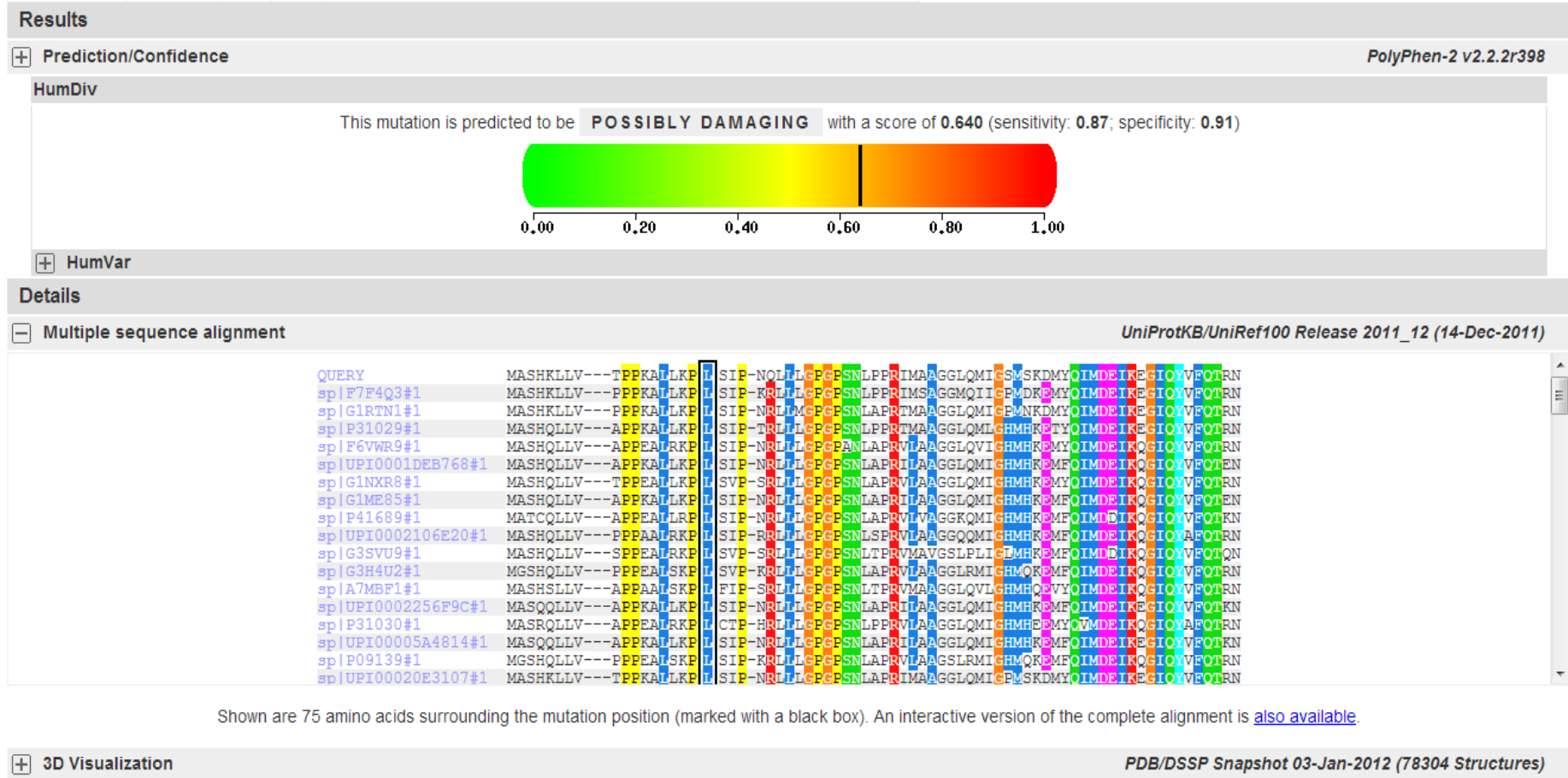
Tablo 17'nin devamı

Aile	Hasta	Cinsiyet	İlk şikâyet	İlk şikâyet yaşı	Tanı anındaki yaşı	Anne-baba akrabalığı	Ailede böbrek yetmezliği	Aile taş	Kullandığı ilaç	Hastada böbrek yetmezliği ve evresi	PD/HD	Taş Analizi	USG bulgusu	Mutasyon sonucu
F	FII1	Kız	Karın ağrısı	7 yaş	9 yaş	Var	Var	Var	KBH destek tedavisi ve pridoksin	Evre KBH 5D	PD	Yok	Bilateral Nefrolitiazis	[c.969_970delTG] [p.Val324Glyfs*7] Homozigot
G	GII1	Kız	Karın ağrısı	5 yaş	18 yaş	Yok	Yok	Var	KBH destek tedavisi ve pridoksin	Evre KBH 5D	PD	Kalsiyum oksalat	Bilateral Nefrolitiazis	c.733_734delAA (p.Lys245Valfs*11) Homozigot Yeni mutasyon
H	III1	Erkek	Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu	4 yaş	8 yaş	Var	Yok	Yok	Pridoksin	Yok	Yok	Yok	Bilateral nefrokalsinozis ve nefrolitiazis	c.823_824dupGA (p.S275Rfs*38) Homozigot
I	I II1	Erkek	Halsizlik, iştahsızlık, kilo alamama	6 ay	1 yaş	Var	Yok	Yok	KBH destek tedavisi ve pridoksin	Evre KBH 5D	PD	Yok	Bilateral nefrokalsinozis ve nefrolitiazis	c.52 C>T (p.L18F) Homozigot Yeni mutasyon
İ	III1	Erkek	İdrarda kan	6 yaş	12 yaş	Var	Var	Yok	KBH destek tedavisi ve pridoksin	Evre KBH 5D	PD	Kalsiyum oksalat	Bilateral nefrokalsinozis ve nefrolitiazis	c.166-1G>A Homozigot
J	JII1	Erkek	Karın ağrısı	4 yaş	7 yaş	Var	Yok	Var	KBH destek tedavisi ve pridoksin	Evre KBH 5D	PD	Yok	Bilateral Nefrolitiazis	[c.121 G>C] [p. G41R] Homozigot

Mutasyon saptanan 13 hastanın hepsinde renal tutulum saptandı (tablo 18).

Tablo18. Mutasyon saptanan hastaların renal ve diğer sistem tutulumları

Sistem tutulumu	Hasta sayısı
Renal	13
Evre 5D KBH	11
Evre 1 KBH	1
Nefrokalsinozis ve nefrolitiazis	1
Kardiyak	2
Nörolojik	1
Eklemler	1
Vasküler	2



Şekil 24. I II1 hastasında *yeni bulunan* bu değişiklik Polphen analiz sistemi ile incelendiğinde, bu değişikliğin türler arası korunmuş bir bölgede bulunduğu ve % 87 sensitivite ve % 91 spesifite ile anlamlı olduğu saptanmıştır.

5 TARTIŞMA

Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı sıklığı giderek artmakta, belirti ve bulguları da yaş grubuna göre çeşitlilik göstermektedir. Süt çocuğu çağında huzursuzluk, kusma, kilo alamama gibi şikayetler üriner sistem taş hastalığı tanısı için tipik iken; infantil kolik, idrar yolu enfeksiyonu gibi daha ön planda düşünülen hastalıklar nedeniyle tanı gecikmekte veya atlanabilmektedir. Çocukluk çağı taş hastalığında risk faktörleri olarak metabolik bozukluklar, idrar yolu enfeksiyonu, yapısal renal ya da üriner sistem bozuklukları yer almaktadır (2).

Hiperoksalüri, üriner sistem taş hastalığının metabolik nedenlerinden biridir. Hiperoksalürinin görüldüğü hastalıklardan biri de, şüphe edilmeyip tanısı konulmadığında sistemik oksalosis, SDBY ve ölümle sonuçlanabilen PH1'dir. Ancak özellikle süt çocuklarında idrar oksalat atılımı günden güne değişebilmekte, KBH olan hastalarda ise atılım azalabilmektedir (21). Bu nedenle çalışmamızda hiperoksalüri ile birlikte olan veya hiperoksalürinin eşlik etmediği nefrolitiazis, nefrokalsinozis, nefrolitiazis ya da nefrokalsinozise ek olarak son dönem böbrek yetmezliği tanısı olan, taş analizinde kalsiyum monohidrat (whewellite) taşı saptanan ve klinik olarak PH1 olabileceği düşünülen 80 hastada AGXT geninde dizi analizi ile mutasyon varlığı araştırılmış ve 11 aileden 13 hasta kesin olarak PH1 tanısı almıştır (%18).

Fransa ve İsviçre'den yapılmış çalışmalarda sırasıyla hastalığın prevalansı 1/2.5 milyon ve 1/3.9 milyon olarak belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada PH1 prevelansının Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da daha yüksek olabileceği belirtilmiştir (13,31,33,40,43). İnsidansı ise milyonda 4-10 arasındadır (13). PH1'in Avrupa'daki

canlı doğumlardan 1/120000'de görüleceği öngörülmüştür (14). Tunus'ta ve Kuveyt'te de PH1 sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (17,18). Araplarda ve İsrail'de, aynı zamanda İran'da akraba evliliği yüksek olduğu için sıklık yine artmaktadır (36,37). Bizim ülkemiz için henüz sistematik bir aile taraması yapılamadığı için ve belirti ve bulgulardaki belirsizlik nedeniyle tanının gecikmesi, atlanması gibi nedenlerden dolayı prevalans ve sıklık tahmini zor olmaktadır ve bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda minimum 3 ay, maksimum 30 yaş olmak üzere, 77 çocuk, 3 yetişkin hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 35'inde (%43,75) tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, huzursuzluk, ateş, kilo alamama, büyüme geriliği, halsizlik, iştahsızlık gibi şikayetler tanımlanmıştır. Özellikle süt çocukluğu döneminde taş hastalıklarında ve PH1'de bu şikayetler daha sık görülmektedir (2,38). Büyük yaş gruplarındaki hastaların aksine, infantlarda spesifik olmayan bu semptomların PH1 tanısının gecikmesine, atlanmasına neden olduğu bilinmektedir (45).

Sonuçlara göre mutasyon saptanan hastaların ilk şikayetlerinin 6 ay-14 yaş arasında başladığı, kesin tanının ise 1,5-28 yaş arasında konulduğu bulunmuştur. Bu geniş yaş aralığı yurt dışı kaynaklarda da vurgulanmıştır. Van Woorden ve ark.tarafından yapılan bir çalışmada hastaların ilk şikayet yaşları 0,1-57,3 yaş arasında bulunmuştur (33). Harambat ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise hastaların %26'sında ilk şikayetlerin 1 yaşından önce, %21'inde ise 15 yaşından sonra başladığı bulunmuştur (40).

Verilerimize göre hastaların %66'sının (53 hasta) ilk belirti ve bulgularının 5 yaşından önce başladığı, ancak tüm hastaların sadece %34'ünün (27 hasta) 5 yaşından önce çocuk nefroloji bölümlerine başvurduğu saptanmıştır. Bu durum, nefrolitiazis ve PH1 ile ilgili olarak hekimlerin bilgi ve farkındalıklarının az olması ve süt çocuğu grubunun spesifik olmayan şikayetlerinin tanıda gecikmeye neden olması ile izah edilebilir. Yine çalışmamızda ilk şikayetlerin başlaması ile PH1 tanısından şüphelenme arasında 3 yıl, kesin tanı arasında ise 5,5 yıllık bir gecikme olduğu saptanmıştır. Pekçok yayında benzer tanıda gecikme sürelerinden bahsedilmektedir. Harambat ve ark. yaptığı bir çalışmada şikayetlerin başlama yaşı ve kesin tanı arasında 8 yıllık , klinik tanı ile kesin tanı arasında 5 yıllık bir gecikme olduğu saptanmıştır (40). Kopp ve Milliner'in çalışmalarında da benzer şekilde ilk şikayet ile kesin tanı arasında sırasıyla 8 ve 4 yıllık gecikmeler bulunmuştur (162,23). Hoppe ve ark. yaptığı bir çalışmada da ilk şikayet ile kesin tanı arasında $3,4 \pm 5,4$ yıllık bir gecikme bulunmuştur (10). Bütün bu yayınlar PH1 tanısındaki gecikmenin sadece ülkemizde değil, tüm dünyada problem olduğunu göstermektedir. PH1 tanısının hastalığın erken dönemlerinde konulması, tedavi edilmediğinde ağır morbiditesi ve mortalitesi olduğu için son derece önemlidir. Hekimlerin hastalık hakkındaki bilgi ve farkındalıkları arttıkça, ilk şikayet yaşı ile tanı yaşı arasındaki fark azalacak, hastalara erken dönemlerde tedavi başlanabilecek, kimi olgularda, özellikle pridoksine duyarlı olanlarda SDBY gidiş durdurulabilecek, yavaşlatılabilecektir.

PH1'in değişik yaşı gruplarında değişik semptomlarla başladığı bilinmektedir. Hastalarımızın %43'ünün karın ağrısı, %28'sinin kilo alamama, kusma, iştahsızlık, %14'ünün kanlı idrar, %7'sinin ise tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle ilk kez hekime başvurdıkları öğrenildi. Yaş gruplarına göre şikayetlerin değiştığı, daha büyük çocuklarda karın ağrısı, kanlı idrar daha yaygınken, süt çocuğu grubunda kilo alamama, kusma, iştahsızlık gibi şikayetler daha sık olarak gözlenmektedir.

Verilerimize göre hastaların yarısında (%50) anne-baba arasındaki akrabalık, %54'ünde (43 hasta) ailede böbrek taşı hikâyesi bulunmuştur. Erbağcı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ailede böbrek taşı hikayesi %54 olarak (163), benzer şekilde Ece ve ark. tarafından diğer bir çalışmada ise anne-baba arasında akrabalık %33, ailede böbrek taşı hikayesi ise %46 (4) olarak bulunmuştur. Ülkemizde akraba evliliğinin sık olduğu bilinmektedir ve bu durum özellikle PH1 gibi otozomal geçiş gösteren hastalıklar açısından önemlidir. Aile hikayesi de PH1 açısından dikkatle sorgulanmalıdır. Ancak PH1'de aynı aileden farklı bireylerde farklı klinik bulguların görülebileceği de unutulmamalıdır.

Çalışmamızda 21 hastada (%26) KBH saptanmıştır. Şirin ve ark. yaptığı bir çalışmada Türk çocuklarında son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında üriner sistem taşları % 8 oranında bulunmuştur (5). Başıka bir çalışmada ise nefrolitiazisi olan hastalardan %3,2'sinde KBH bulunmuştur (4). Bakkaloğlu ve ark. tarafından yapılan çok merkezli geniş bir çalışmada ise SDBY etyolojisinde PH1 oranı % 2,7 bulunmuştur (13). Bu oran Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri

ve Japonya kayıtlarında % 1 (14-16), Kuveyt ve Tunus gibi akraba evliliğinin sık olduğu ülkelerde sırasıyla ~%10 ve ~%13 olarak bildirilmiştir (17,18). Çalışmamızda KBH oranı oldukça yüksek bulunmuştur. Hastalarımızın klinik olarak PH1'den kuvvetle şüphe edilen bir grubu oluşturuyor olması ve literatürde belirtildiği gibi PH1 hastalarının %30'unun SDBY geliştikten sonra tanı alıyor olması saptadığımız yüksek KBH oranını açıklayabilir (9-12).

Sonuçlarımıza göre hastaların 26'sında (%33) üriner sistem ultrasonografisinde bilateral nefrolitiazis, 13'ünde (%16) bilateral nefrokalsinozis, 11'inde (%14) bilateral nefrolitiazis ve nefrokalsinozis birlikte saptanmıştır. Sonuç olarak nefrokalsinozis hastalarımızın 24'ünde (%30) saptanmıştır. Daha yüksek oranda nefrokalsinozis rapor eden çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada PH1 hastalarında nefrokalsinozis oranı %48 bulunmuş (42), Harambat ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise nefrolitiazis ve nefrokalsinozis %77 ve %76'lık oranlarla PH1 hastalarının çoğunda ilk bulgular olarak belirtilmiştir (40). Bu nedenle tekrarlayıcı böbrek taşı ya da nefrokalsinozisi olan hastalarda mutlaka PH1 akla getirilmeli ve araştırılmalıdır (38).

Bilateral nefrolitiazis ve infantlarda diffüz, erişkin ve daha büyük çocuklarda kortikomedüller nefrokalsinozis özellikle böbrek yetmezliği ile birlikte olduğunda; PH1'den kuvvetle şüphe edilmelidir (38). Çalışma grubumuzdaki hastaların %14'ünde (11 hasta) KBH ve nefrokalsinozis birlikte bulunmuştur. Nefrokalsinozisin gerçek sıklığı, özellikle infantlarda asemptomatik olması nedeniyle bilinmemektedir. PH1'de diffüz tutulum ya da kortikomedüller tutulum

özgül bir bulgu olarak kabul edilebilir ve sadece medüller nefrokalsinozisin görüldüğü diğer hastalıklardan (vit D intoksikasyonu, meduller sünger böbrek, distal renal tübüler asidoz) ayırır ve ayırıcı tanıya yardımcı olur (21,38,42). Çok merkezli olarak planlanan çalışmamızda pek çok merkezden gelen veriler değerlendirildiği için US bulguları ayrıntılı olarak temin edilememiştir. Ancak merkezimizden dâhil edilen 10 (%12) kortikomedüller nefrokalsinozis varlığı saptanmıştır.

Verilerimize göre mutasyon saptanan olgularda akraba evliliği oranı %78 olarak saptanmıştır. Diallo ve ark. yaptığı bir çalışmada bu oran % 61,5 bulunmuştur (44). Cochat ve ark. infantlarda yaptığı bir çalışmada ise özel bir dine ait bireylerde %76 oranında anne-baba arasında akrabalık bulunmuştur (31,43). Harambat ve ark. yaptığı bir çalışmada ise bu oran %46 olarak bulunmuştur (40). Tunus'tan yapılan bir çalışmada ise hastaların % 90'ında akraba evliliği pozitif bulunmuştur (18). Oranların değişik olması çalışılan bireylerin etnik kökenleri, yaşadıkları coğrafya ve sosyoekonomik düzeyin farklı olması ile açıklanabilir. Bizim çalışmamız ve diğer çalışmalar PH1'in akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda daha sık olduğunu göstermektedir ve akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde hastalığın erken dönemde tanınmasının önemi artmaktadır.

Mutasyon saptadığımız olgularda ailede taş hikayesi %71 oranında tespit edilmiştir. Harambat ve ark. yaptığı bir çalışmada ise bu oran % 22 bulunmuştur (40).

Çalışmamızda mutasyon saptanan olgularda nefrokalsinozis oranı %50 saptanmıştır. Artmış ekojenite ve nefrokalsinozisi olan vakalar birlikte değerlendirildiğinde oran %71 olarak bulunmuştur. Benzer bir şekilde Fransa'dan yapılan bir çalışmada oran % 76 saptanmıştır (31). Gargah ve ark. yaptığı bir çalışmada nefrokalsinozis oranı %100 bulunmuştur (164). Bunlar göstermektedir ki, nefrokalsinozis PH1 tanısından şüphe edilmesi için çok önemli bir radyografik göstergedir.

Sonuçlara göre hastaların %85'inde kesin tanı anında evre 5D KBH bulunmuştur. Bu oran yurt dışından diğer yayınlarla karşılaştırıldığında oldukça yüksektir. Harambat ve ark. yaptığı bir çalışmada kesin tanı anında hastaların %43'ünde SDBY saptanmıştır (40). Gargah ve ark. yaptığı bir çalışmada ise %27'sinde SDBY saptanmıştır (164). van Woorden ve ark. yaptığı bir çalışmada ise bu oran %70 olarak bulunmuştur (33).

Mutasyon saptanan altı hastanın (%46) ilk şikayetlerinin 6 ay-4 yaş arasında başladığı saptanmıştır, ağır infantil hastalık grubu olarak, bu grubun tamamında (%100) tanı anında SDBY saptanmış olması literatüre göre daha yüksek SDBY oranını açıklayabilir. Öte yandan yurt dışına tanı için örnek göndermedeki zorluk, bu merkezlerde örneğin çalışılmasının maliyeti gibi nedenlerle birlikte ülkemizde şimdiye kadar mutasyon çalışan bir merkezin olmaması da kesin tanı konulmasındaki gecikme de etkili olmuş olabilir. Cochat ve ark. infantlarda yaptığı bir çalışmada tanı anında hastaların %50'sinde SDBY saptanmış, izlemleri sırasında hastaların %80'inde 3 yaşına kadar SDBY ilerleme olmuştur (43).

Türkiye’den üç infantın rapor edildiği bir çalışmada, üç hastanın da SDBY tablosunda başvurdukları belirtilmiştir (165). Hastalığın infant grubunda daha ağır seyirli olduğu ve tedavi edilmediğinde ya da geç kalındığında çoğunlukla ölümle sonuçlandığı bilinmektedir. Hastalıkta erken tanı ve uygun tedavi, SDBY’nin önlenmesi, yavaşlatılması açısından son derece önemlidir.

Primer hiperoksalüri tip 1’de böbreklerden başka tüm organ sistemlerini ilgilendiren bulgular da gözlenir. Sistemik tutulum genellikle SDBY gelişmesi ile birlikte daha belirgin hale gelmektedir. Diğer sistemlere ait bulguları olan üç hastamızdan üçünün de evre 5D KBY olduğu görülmüştür. Hastalarımızdan olgu serimizdeki yaşları 12 ve 30 olan iki hastadan birinde restriktif tip kardiyomiyopati ve diğerinde sol ventrikül hipertrofisi ve fonksiyonlarında azalma saptandı. Benzer şekilde Almanya’dan PH1 tanısı ile izlenen 52 yaşında bir erişkinin rapor edildiği bir çalışmada sintigrafik çalışmalarla oksalozisle ilişkili kardiyomiyopati saptanmıştır (166). Driessche ve ark. yaptığı bir çalışmada ise mitral kapak kaçağı ile birlikte kalp yetmezliği olan 38 yaşında bir olgu yayınlamıştır (167). Mayo Klinik’ten yapılan bir çalışmada hastaların %30’unda (31/103) kapak patolojisi, infiltratif tutulum, pulmoner hipertansiyon gibi değişik kardiyak tutulumlar da bildirmiştir (168).

Bir hastamızda pulmoner emboli ve vena kava süperiorda tromboz, bir diğerinde ise alt ekstremitelerde gangrenöz değişiklikler şeklinde vasküler tutulum saptanmıştır. Benzer bir sonuç, Khan ve ark. Tarafından yayınlanmıştır. Üç yaşındaki bir olguda vena kava inferiorda tromboz saptandığı rapor edilmiştir (169).

Amerika'dan yayınlanan 38 yaşındaki bir olguda da livedo retikularis ve ciltte fibrozis saptanmıştır (170).

Olgularımızdan birinde bilateral dizlerde artropati saptanmış ve bu bulgu oksalat artropatisi olarak yorumlanmıştır. Literatürde de benzer şekilde oksalat artropatisi tanımlanmış vaka sunumları bulunmaktadır (171)

Bir hastamız baş ağrısı ve bilinç bulanıklığı nedeniyle tetkik edildiğinde manyetik rezonans görüntülemeye serebral infarkt saptanmıştır. Rao ve ark. yayınladığı 27 yaşındaki bir olguda da inme nedeniyle araştırılırken benzer şekilde serebrovasküler infarktlar olduğı görölmüştür (172).

Hastaların SDBY döneminde bile olsa kesin tanı almış olmaları nakil stratejisi açasından önemlidir. Özellikle 1990'lu yıllardan önce hastalığın tanınmasındaki zorluklar, bilgi eksiklikleri gibi nedenlerden dolayı SDBY tablosundaki hastalara izole böbrek nakli yapılmış ve hastalığın tekrarladığı görölmüştür. PH1 metabolik bozukluğun karaciğerde olduğı bir hastalıktır ve nakil planında, preemtif karaciğer nakli ya da önce karaciğer sonra böbrek ya da eş zamanlı karaciğer ve böbrek nakli yapılmalıdır. Çalışmamızda SDBY nedeniyle izlenen 22 yaşında bir hastaya, kesin tanıdan sonra, canlı vericiden eş zamanlı karaciğer ve böbrek nakli yapılmıştır ve halen iyi fonksiyone böbrekle izlemine devam edilmektedir.

11 aileden üçünde (D, G ve I ailesi), sırasıyla, c.458T>A (p.L153X), c.733_734delAA (p.Lys245Valfs*11), c.52 C>T (p.L18F) olmak üzere **yeni mutasyon** saptanmıştır.

A ve B ailesinde c.508G>A(p.G170R), C, E ve F ailesinde [c.969_970delTG] [p.Val324Glyfs*7], H ailesinde c.823_824dupGA (p.S275Rfs*38), İ ailesinde c.166-1G>A, J ailesinde [c.121 G>C] [p. G41R] olmak üzere bilinen mutasyonlar saptanmıştır (21).

Fenotip-genotip ilişkisi yani genetik analiz sonucu ile hastalık ağırlığı arasındaki ilişki pek çok genetik temelli hastalıkta araştırılmaktadır. PH1 aynı genotipe sahip aile üyelerinde bile farklı klinik belirti ve bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Hastalarımız bu açıdan değerlendirildiğinde, c.508G>A(p.G170R) mutasyonu olan aynı aileden 2 bireyinde (kesin tanı aldıklarında erkek bir, kız 15 yaşında idi), ilk şikayetlerin başlama yaşı erkek için 6 ay, kız için 5 yaş olarak öğrenilmiştir. Tanı anında erkek hasta evre 5D KBH, kız ise evre 1 KBH olarak bulunmuştur. [c.969_970delTG][p.Val324Glyfs*7] mutasyonu olan 2 aile bireyinden 9 yaşında tanı alan kız hastada ilk semptomlar 7 yaşında başlamış, 28 yaşında tanı alan amcasında ise ilk semptomlar 10 yaşında başlamış, amca 15 yaşında evre 5 KBH, kız hasta ise 7 yaşında evre 5 KBH tanısı almışlardır. Yapılan bir çalışmada, c.33dupC mutasyonu saptanan bir ailede homozigot altı hastadan biri hastalıktan prenatal dönemde etkilenirken, 4 tanesi 2. ve 7. ay arası tanı almış, bir aile bireyi ise 20'li yaşlara kadar asemptomatik kalıp, 20'li yaşlardan sonra tanı almıştır. Başka bir ailede, 2 yetişkin erkek etkilenirken, onların küçük kız kardeşleri (yine yetişkin) aynı genotipe sahip olmasına rağmen asemptomatik bulunmuştur. Yapılan bir kohort çalışmada p.Ile244Thr olarak aynı mutasyona sahip yetişkinlerde de den oluşan sabit bir klinik seyir gösterilememiştir.(146,147,148).

Tek bir aile ağacında bile farklı fenotiplerle karşılaşılmasında çevresel faktörlerin ve modifiye edici genlerin etkili olduğu düşünülmektedir (38).

Harambat ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada p.Gly 170Arg mutasyonunun renal fonksiyonların korunmasında olumlu etkisi olduğu, bu mutasyona sahip hastalarda SDBY'e ilerlemenin yavaş olduğu belirtilmiştir (40)

Pridoksin duyarlı olgularda, 5 mg/kg/günlük kullanımın idrar oksalat atılımını azalttığı, bazı hastalarda normal seviyelere getirdiği bilinmektedir (21). Pridoksinin özellikle p.Gly 170Arg mutasyonunda tedavide etkili olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda hastaların pridoksine yanıtları kayıtlardaki yetersizlikler nedeniyle değerlendirilememiştir. Ancak bölümümüzde takip edilmekte olan hastalardan birinde pridoksine kısmi yanıt alınmıştır. Bu hastada p.Gly 170Arg mutasyonu saptanmış olup tanı anında PD yapmakta iken pridoksin başlandıktan 2 yıl sonra evre 5D KBH'ndan evre 5 KBH'na gerilemiştir. Aynı mutasyona sahip ablasına da pridoksin başlanmış ancak hasta 2 yıllık izlemde evre 1 KBH'dan 2'ye gerilemiştir. Pridoksinin p. Phe152Ile mutasyonunda faydalı olduğunu destekleyici veriler vardır.

Harambat ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada mutasyonu pozitif çıkan hastalardan %52'sinde (82/155) AGT aktivitesi ölçülmüş, aktivite ölçülenlerden %22'sinde (18/82) aktivite %10'un üzerinde bulunmuştur. Aktivitesi %10'un üzerinde olan bu grupta p.Gly 170Arg mutasyonu %77 (14/18) oranında bulunmuştur ve bu sonuçlar AGT aktivitesi daha yüksek olan grubun renal sağ kalımının daha iyi olacağı şeklinde yorumlanmıştır (40).

Sonuçlara göre 11 ailede üçü yeni olmak üzere 9 değişik mutasyon saptanmış olup, kısıtlı hasta sayısı nedeniyle fenotip-genotip korelasyonu yapılamamıştır. Dokuz değişik mutasyon nedeniyle de diğerlerinden daha fazla görülen, toplumumuza özgü bir mutasyon ya da mutasyonlardan bahsedilememektedir. Bu durumda hastalarda dizi analizi yapmak en doğru tanısal yaklaşım olarak benimsenmelidir.

Sonuç olarak, şikayetleri ile birlikte tetkiklerinde nefrokalsinozis ya da nefrolitiazis saptanan olgularda hiperoksalüri mutlaka düşünülmeli, bu hastalar ileri değerlendirmeler ve gerekirse genetik çalışma için ileri merkezlere gönderilmelidir. Erken ve doğru tanı ile başlanacak destek tedavisi hastalıkta uzun ve kısa dönem sonuçlar açısından kritiktir. Ülkemizde sık olduğu öngörülen PH1 tanısı için mutasyon analizi ile tanı konulmasının hastalıkta saptanan bazı mutasyonların hastalığın prognozu ve tedavinin etkinliğini belirleyebilmesi açısından da önemlidir. Ayrıca hastalığın kesin tanısı, SDBY olgularına organ nakli stratejisi açısından fayda sağlayacaktır. Hastalıkta yeni tedavi yaklaşımlarının da ileri çalışmalara ihtiyacı vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 77 çocuk, 3 yetişkin olmak üzere toplam 80 hasta alınmıştır. Seksen hastanın 26'sı 18 aileden aralarında kardeş, kuzen gibi akrabalık olan kişilerdir. Hastaların ortalama yaşı $6,0 \pm 5,6$ (6 ay – 28 yaş) ve ortanca yaşı 6,0 yıl olarak bulundu. 22, 28, 30 yaşlarında olmak üzere 3 yetişkin de çalışmaya dâhil edildi.

2. Seksen hastada AGXT geninde dizi analizi ile mutasyon araştırıldı ve 11 aileden 13 (%16) hastada hastalığa neden olan anlamlı mutasyon saptandı.

3. 11 aileden üçünde (D, G ve I ailesi), sırasıyla, c.458T>A (p.L153X), c.733_734delAA (p.Lys245Valfs*11), c.52 C>T (p.L18F) olmak üzere *üç yeni mutasyon* saptandı.

4. A ve B ailesinde c.508G>A(p.G170R), C, E ve F ailesinde [c.969_970delTG] [p.Val324Glyfs*7], H ailesinde c.823_824dupGA (p.S275Rfs*38), I ailesinde c.52 C>T (p.L18F), İ ailesinde c.166-1G>A, J ailesinde [c.121 G>C] [p. G41R] olmak üzere bilinen mutasyonlar saptandı.

5. Mutasyon saptanan hastaların ilk şikayet yaşı ortalaması $4,4 \pm 3,9$ yaş, (ortanca 4), PH1'den şüphelenme yaşı ortalaması $8,28 \pm 6,09$ yaş, (ortanca 7), PH1'in kesin tanı yaşı ortalaması $11,4 \pm 7,9$ yaş, ortanca (9,5) yıl olarak bulundu. Bu sonuçlarla ilk şikayetlerin başlaması ile PH1 tanısından şüphelenme arasında 3 yıl, kesin tanı arasında ise 5,5 yıllık bir gecikme olduğu saptandı.

6. Mutasyon saptanan 13 hastanın %77'sinde anne-baba arasında akrabalık (10 hasta), %54'ünde ailede böbrek yetmezliği hikayesi (7

hasta), %77'sinde ise aile bireylerinden en az birinde böbrek taşı hikayesi (10 hasta) saptandı.

7. Mutasyon analizi ile tanı aldıklarında 11 hastada (%85) evre 5D KBH, bir hasta evre 1 KBH, 1 hasta KBH olmaksızın nefrokalsinozis nedeniyle izlenmekte idi. Hastalardan sekizi PD, ikisi HD, biri HD ve PD tedavisi birlikte almakta idi.

8. Mutasyon saptanan hastaların tümünde nefrokalsinozis ve/veya nefrolitiazis vardı. Hastaların beşinde (%38) USG'de bilateral nefrolitiazis, dördünde (%30) bilateral nefrokalsinozis ve bilateral nefrolitiazis birlikte, ikisinde (%16) bilateral nefrokalsinozis, ikisinde (%16) ise bilateral nefrolitiazis ve parankim ekojenitesinde artış saptandı.

9. Hastalardan altısının (%46) taş düşürdüğü ve hepsinin kalsiyum oksalat (whewellite) taşı olduğu öğrenildi.

10. Hastaların hepsinde renal tutulum vardı, iki hastada kardiyak, iki hastada vasküler, bir hastada eklem ve yine bir hastada nörolojik olmak üzere sistemik tutulum saptandı.

11. Hastalardan EIII1'e mutasyon analizi ile kesin tanı konulduktan sonra canlı vericiden eş zamanlı olarak karaciğer ve böbrek nakli gerçekleştirildi.

7. KAYNAKLAR

1. Aloné A. Medical treatment of pediatric urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:2129-2135.
2. Smith J. Epidemiology and risk factors for nephrolithiasis in children. www.uptodate.com version 2013
3. Remzi D, Cakmak F, Erkan I. A study on the urolithiasis incidence in Turkish school-age children. *J Urol* 1980;123(4):608-613.
4. Ece A, Ozdemir E, Gürkan F, Dokucu AI, Akdeniz O, et al. Characteristics of pediatric urolithiasis in south-east Anatolia. *Int J Urol* 2000; 9:330–4.
5. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F, et al. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995; 5:549–555.
6. VanDervoort K, Wiesen J, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M, et al. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J Urol* 2007; 6:2300–2305.
7. Netelenbos JC, Zwinjnenburg J, ter Wee PM. Risk factors determining active urinary stone formation in patients with urolithiasis. *Clin Nephrol* 2005; 63:188-192.
8. Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, Herges RM, Langman CB, Hoppe B, et al. IPHR Investigators; Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. *Am J Transplant*. 2010;10:2493–2501.

9. Hoppe B, Latta K, von Schnakenburg C, Kemper MJ. Primary hyperoxaluria-the German experience. *Am J Nephrol* 2005; 25:276-81.
10. Hoppe B, Langman CB. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:986-91.
11. Hoppe B, Kemper MJ, Bokenkamp A. Plasma calcium oxalate saturation in children with renal insufficiency and in children with primary hyperoxaluria. *Kidney Int* 1998; 54: 921-5.
12. Millinier DS, Wilson DM, Smith LH. Phenotypic expression of primary hyperoxaluria: Comparative features of type I and II. *Kidney Int* 2001; 59:31-6.
13. Bakkaloglu SA, Ekim M, Sever L, Noyan A et al. Chronic peritoneal dialysis in Turkish children:a multicenter study *Pediatr Nephrol* 2005, 20:644–651.
14. Cochat P, Liutkus A, Fargue S, Basmaison O, Ranchin B, Rolland Mo, et al. Primary hyperoxaluria type 1: still challenging! *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1075–81.
15. Harambat J, van Stralen K, Espinosa L, Groothoff JW, Hulton SA, Cerkaskiene R, et al. On behalf of the European Society for Padiatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ESPN/ERA-EDTA) Registry (2012) Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy. *Clin Am J Soc Nephrol* 2012; 7:458–465.

16. Jamieson NV, Jamieson KA (2009) Primary hyperoxaluria type 1: Gene therapy by k-liver transplantation. *Transplantation*. 2009; 87: 1273–1274.
17. Al-Eisa AA, Samhan M, Naseef M. End-stage renal disease in Kuwaiti children: an 8-year experience. *Transplant Proc* 2004; 36: 178–179.
18. Kamoun A, Lakhoua R. End-stage renal disease of the Tunisian child: epidemiology, etiologies and outcome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 479–482.
19. Hoppe B, Kemper J. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010;25:403-413.
20. Rumsby G, Williams E, Coulter-Mackie M. Evaluation of mutation screening as a first line test for the diagnosis of the primary hyperoxalurias. *Kidney Int*. 2004;66:959–63.
21. Coulter-Mackie MB, White CT, Hurley RM, Chew BH, Lange D. Primary Hyperoxaluria Type 1. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle; 1993-2013. 2002 Jun 19 [updated 2011 Nov 17].
22. Monico CG, Persson M, Ford GC, et al. Potential mechanisms of marked hyperoxaluria not due to primary hyperoxaluria I or II. *Kidney Int* 2002; 62:392-400.
23. Milliner DS. The primary hyperoxalurias: an algorithm for diagnosis. *Am J Nephrol*. 2005; 25:154–60.
24. Danpure CJ, Rumsby G. Molecular aetiology of primary hyperoxaluria and its implications for clinical management. *Expert Rev Mol Med*. 2004;6:1–16.

25. Danpure CJ. Primary hyperoxaluria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. **8** ed. Vol 2. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3323-67.
26. Holmes RP, Assimos DG. Glyoxylate synthesis, and its modulation and influence on oxalate synthesis. *J Urol*. 1998;160:1617–24.
27. Zhang X, Roe SM, Hou Y, Bartlam M, Rao Z, Pearl LH. Crystal structure of alanine:glyoxylate aminotransferase and the relationship between genotype and enzymatic phenotype in primary hyperoxaluria type 1. *J Mol Biol*. 2003;331:643–52.
28. Williams E, Acquaviva A, Chevalier F, Coulter-Mackie B, Monico C, Giachino D. Primary hyperoxaluria type 1: Update and additional mutation analysis of the AGXT gene. *Hum Mut*. 2009; (30):910–7.
29. Danpure CJ. Advances in the enzymology and molecular genetics of primary hyperoxaluria type 1. Prospects for gene therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 Suppl 8:24-9.
30. Monico CG, Rossetti S, Schwanz HA, Olson J, Lundquist P, Dawson D. Comprehensive mutation screening in 55 probands with type 1 primary hyperoxaluria shows feasibility of a gene-based diagnosis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1905–14.
31. Cochat P, Deloraine A, Rotily M, et al: Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. *Nephrol Dial Transplant*. 1995; 10:3-7.
32. Cochat P, Groothoff J. Primary hyperoxaluria type 1: practical and ethical issues. *Pediatr Nephrol*. 2013. [Epub ahead of print]

33. van Wouerden CS, Groothoff JW, Wanders RJ, Davin JC, Wijburg FA. Primary hyperoxaluria type 1 in The Netherlands: prevalence and outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:273–9.
34. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) Annual Report 2010. Rockville, MD: The EMMES Corporation, <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html> (1 October 2011, date last accessed)
35. Hattori S, Yosioka K, Honda M et al. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 456–461.
36. Rinat C, Wanders RJ, Drukker A, Halle D, Frishberg Y. Primary hyperoxaluria type I: a model for multiple mutations in a monogenic disease within a distinct ethnic group. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:2352–8.
37. Madani K, Otoukesh H, Rastegar A, Van Why S. Chronic renal failure in Iranian children. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:140–4.
38. Niaudet P. Primary hyperoxaluria. www.uptodate.com version 2013
39. Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Rohlinger AL, et al, International registry for primary hyperoxaluria. *Am J Nephrol*. 2005b;25:290–6.
40. Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, Gagnadoux MF, Janssen F, Liutkus A. Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. *Kidney Int*. 2010;77:443–9.

41. Hoppe B. Evidence of true genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* 2010;77:383–5.
42. Diallo O, Janssens F, Hall M, Avni EF. Type 1 primary hyperoxaluria in pediatric patients: renal sonographic patterns. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1767–70.
43. Cochat P, Koch Nogueira PC, Mahmoud MA, Jamieson NV, Scheinman JJ, Rolland MO, et al. Primary hyperoxaluria in infants: medical, ethical, and economic issues. *J Pediatr.* 1999;135:746–50.
44. Fargue S, Harambat J, Gagnadoux M-F, Tsimaratos M, Janssen F, Llanas B, Bertheleme J-P, et al. Effect of conservative treatment on the renal outcome of children with primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* 2009;76:767–73.
45. Hoppe B, Beck B, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int.* 2009;75:1264–71.
46. Watts RW. The clinical spectrum of the primary hyperoxalurias and their treatment. *J Nephrol.* 1998;11 Suppl 1:4–7.
47. Amoroso A, Pirulli D, Florian F, Puzzer D, Boniotto M, Crovella S. AGXT gene mutations and their influence on clinical heterogeneity of type 1 primary hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2072–9.
48. Bobrowski A, Langman C. The primary hyperoxalurias. *Semin Nephrol.* 2008;28:152–162.
49. Cochat P. Primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* 1999;55:2533–47.

50. Sikora P, Unruh G, Beck B, Feldkötter M, Zajackowska M, Hesse A, Hoppe B. [¹³C₂]oxalate absorption in children with idiopathic calcium oxalate urolithiasis or primary hyperoxaluria. *Kidney Int.* 2008;73:1181–6.
51. Devriendt A, Damry N, Hall M, Mesquita M, Avni F. A rare case of primary hyperoxaluria type 1 co-existing with autosomal dominant polycystic kidney disease in a newborn. *Pediatr Radiol.* 2011;41:107–109.
52. Behnke B, Kemper MJ, Kruse HP, Müller-Wiefel DE. Bone mineral density in children with primary hyperoxaluria type I. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:2236–9.
53. Fishbein GA, Micheletti RG, Currier JS, Singer E, Fishbein MC. Atherosclerotic oxalosis in coronary arteries. *Cardiovasc Pathol.* 2008;17:117–23.
54. Remer T, Neubert A, Maser-Gluth C. Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:561–9.
55. Leumann EP, Dietl A, Matasovic A. Urinary oxalate and glycolate excretion in healthy infants and children. *Pediatr Nephrol.* 1990;4:493–7.
56. von Schnakenburg C, Byrd DJ, Latta K, Reusz GS, Graf D, Brodehl J. Determination of oxalate excretion in spot urines of healthy children by ion chromatography. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1994;32:27–9.
57. Marangella M, Petrarulo M. Oxalate measurements in biological fluids. In: Khan SR, ed. *Calcium Oxalate in Biological Systems*. New York: CRC Press; 1995:239-63.

58. Petrarulo M, Vitale C, Facchini P, Marangella M. Biochemical approach to diagnosis and differentiation of primary hyperoxalurias: an update. *J Nephrol*. 1998;11:23–8.
59. Coulter-Mackie MB, Lian Q, Applegarth D, Toone J, Waters PJ, Vallance H. Mutation-based diagnostic testing for primary hyperoxaluria type 1: survey of results. *Clin Biochem*. 2008;41:598–602.
60. Williams E, Rumsby G. Selected exonic sequencing of the AGXT gene provides a genetic diagnosis in 50% of patients with primary hyperoxaluria type 1. *Clin Chem*. 2007;53:1216–21.
61. Purdue PE, Lumb MJ, Fox M, et al. Characterization and chromosomal mapping of a genomic clone encoding human alanine:glyoxylate aminotransferase. *Genomics* 1991; 10:34-42.
62. Pirulli D, Puzzer D, Ferri L, Crovella S, Amoroso A, Ferretti C, Florian F. Molecular analysis of hyperoxaluria type 1 in Italian patients reveals eight new mutations in the alanine: glyoxylate aminotransferase gene. *Hum Genet*. 1999;104:523–5.
63. Coulter-Mackie MB, Rumsby G. Genetic heterogeneity in primary hyperoxaluria type 1: impact on diagnosis. *Mol Genet Metab*. 2004; (83):38–46.
64. Johnson SA, Rumsby G, Cregeen D, Hulton SA. Primary hyperoxaluria type 2 in children. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:597-601.
65. Chlebeck PT, Milliner DS, Smith LH. Long-term prognosis in primary hyperoxaluria type II (L-glyceric aciduria). *Am J Kidney Dis* 1994; 23:255-9.

66. Belostotsky R, Sebourn E, Idelson GH, Milliner DS, Becker-Cohen R, Rinat C. Mutations in DHAPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. *Am J Hum Genet.* 2010;87:392–399.
67. Williams EL, Bockenhauer D, van't Hoff WG, et al. The enzyme 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase is deficient in primary hyperoxaluria type 3. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:3191-5.
68. Riedel TJ, Knight J, Murray MS, et al. 4-Hydroxy-2-oxoglutarate aldolase inactivity in primary hyperoxaluria type 3 and glyoxylate reductase inhibition. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822:1544-52.
69. Monico CG, Rossetti S, Belostotsky R, et al. Primary hyperoxaluria type III gene HOGA1 (formerly DHAPSL) as a possible risk factor for idiopathic calcium oxalate urolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2289-95.
70. Ciacci C, Spagnuolo G, Tortora R, Bucci C, Franzese D, Zingone F. Urinary stone disease in adults with celiac disease: prevalence, incidence and urinary determinants. *J Urol.* 2008;180:974–9.
71. Lieske JC, Kumar R, Collazo-Clavell ML. Nephrolithiasis after bariatric surgery for obesity. *Semin Nephrol.* 2008;28:163–73.
72. Tasca A. Metabolic syndrome and bariatric surgery in stone disease etiology. *Curr Opin Urol.* 2011;21:129–33.
73. Monk RD, Bushinsky DA. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis. In: Johnson RJ, Feehally J, et al. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000:12731-44.

74. Milliner DS. Stones, bones, and heredity. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;95:27-30.
75. Mashour S, Turner JF, Merrell R. Acute renal failure, oxalosis, and vitamin C supplementation: a case report and review of the literature. *Chest.* 2000;118:561-3.
76. Sikora P, Roth B, Kribs A, Michalk D, Hesse A, Hoppe B. Hypocitraturia is one of the major risk factors for nephrocalcinosis in very low birth weight (VLBW) infants. *Kidney Int.* 2003;63:2194-9.
77. Penniston KL, Nakada SY. Effects of dietary changes on urinary oxalate excretion and calcium oxalate supersaturation in patients with hyperoxaluric stone formation. *Urology.* 2009;73:484-9.
78. Leumann E, Hoppe B, Neuhaus T. Management of primary hyperoxaluria: efficacy of oral citrate administration. *Pediatr Nephrol* 1993; 7:207-11.
79. Leumann E, Hoppe B. The primary hyperoxalurias. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1986-93.
80. Watts RW, Veall N, Purkiss P, Mansell MA, Haywood EF. The effect of pyridoxine on oxalate dynamics in three cases of primary hyperoxaluria (with glycollic aciduria). *Clin Sci (Lond).* 1985;69:87-90.
81. Monico CG, Rossetti S, Olson JB, Milliner DS. Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele. *Kidney Int.* 2005b;67:1704-9.

82. Toussaint C. Pyridoxine-responsive PH1: treatment. *J Nephrol.* 1998;11 Suppl 1:49–50.
83. Monico CG, Olson JB, Milliner DS. Implications of genotype and enzyme phenotype in pyridoxine response of patients with type I primary hyperoxaluria. *Am J Nephrol.* 2005a;25:183–8.
84. Grateau G, Grünfeld JP, Beurton D, et al. Post-surgical deterioration of renal function in primary hyperoxaluria. *Nephrol Dial Transplant* 1987;1:261-4.
85. Diaz C, Catalinas FG, de Alvaro F, Torre A, Sanchez C, Costero O. Long daily hemodialysis sessions correct systemic complications of oxalosis prior to combined liver-kidney transplantation: case report. *Ther Apher Dial.* 2004;8:52–5.
86. Cochat P, Fargue S, Harambat J. Primary hyperoxaluria type 1: strategy for organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15:590–593.
87. Marangella M, Petrarulo M, Vitale C, Bagnis C, Berutti S, Ramello A. The primary hyperoxalurias. In: Schieppati A, Daina E, Sessa A, Remuzzi G, eds. *Rare Kidney Diseases. Contributions to Nephrology.* 2001;136:11-32.
88. Kemper MJ. The role of preemptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Urol Res.* 2005a;33:376–9.
89. Jamieson NV. The results of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1) 1984-1997. The European PH1 transplant registry report. European PH1 Transplantation Study Group. *J Nephrol.* 1998;11 Suppl 1:36–41.

90. Kemper MJ, Nolkemper D, Rogiers X, Timmermann K, Sturm E, Malago M, Broelsch CE, Burdelski M, Muller-Wiefel DE. Preemptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1: timing and preliminary results. *J Nephrol*. 1998;11 Suppl 1:46–8.
91. Scheinman JI. Recent data on results of isolated kidney or combined kidney/liver transplantation in the U.S.A. for primary hyperoxaluria. *J Nephrol*. 1998;11 Suppl 1:42–5.
92. Marangella M. Transplantation strategies in type 1 primary hyperoxaluria: the issue of pyridoxine responsiveness. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:301–3.
93. Saborio P, Scheinman JI. Transplantation for primary hyperoxaluria in the United States. *Kidney Int*. 1999;56:1094–100.
94. Kemper MJ. Concurrent or sequential liver and kidney transplantation in children with primary hyperoxaluria type 1? *Pediatr Transplant*. 2005b;9:693–5.
95. Scheinman JI. Liver transplantation in oxalosis prior to advanced chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:2217–32.
96. Kim HH, Koh HI, Ku BI, Lee HS. Late onset primary hyperoxaluria diagnosed after renal transplantation presented with early recurrence of disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1738–40.
97. Madiwale C, Murlidharan P, Hase NK. Recurrence of primary hyperoxaluria: an avoidable catastrophe following kidney transplant. *J Postgrad Med*. 2008;54:206–8.

98. Cochat P, Hulton S, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, Marchi MD. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1729–36.
99. Nolkemper D, Kemper MJ, Burdelski M, Vaismann I, Rogiers X, Broelsch CE, et al. Long-term results of pre-emptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Transplant*. 2000;4:177–81.
100. Broering DC, Kim JS, Mueller T, Fischer L, Ganschow R, Bicak T, Mueller L, Hillert C, Wilms C, Hinrichs B, Helmke K, Pothmann W, Burdelski M, Rogiers X. One hundred thirty-two consecutive pediatric liver transplants without hospital mortality: lessons learned and outlook for the future. *Ann Surg*. 2004;240:1002–12.
101. Grabhorn E, Schulz A, Helmke K, Hinrichs B, Rogiers X, Broering DC, Burdelski M, Ganschow R. Short- and long-term results of liver transplantation in infants aged less than 6 months. *Transplantation*. 2004;78:235–41.
102. Brinkert F, Ganschow R, Helmke K, Harps E, Fischer L, Nashan B, Hoppe B, Kulke S. *Transplantation*. 2009;87:1415–1421.
103. Galanti M, Contreras A. Excellent renal function and reversal of nephrocalcinosis 8 years after isolated liver transplantation in an infant with primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:2359–62.
104. Millan MT, Berquist WE, So SK, Sarwal MM, Wayman KI, Cox KL. One hundred percent patient and kidney allograft survival with simultaneous liver and kidney transplantation in infants with primary hyperoxaluria: a single-center experience. *Transplantation*. 2003;76:1458–63.

105. Eytan Mor MD, Weismann I. Current treatment for primary hyperoxaluria type 1: When should liver/kidney transplantation be considered. *Pediatr Transplant*. 2009;13:805–7.
106. Heffron TG, Rodriquez J, Fasola GG, Casper K, Pillen T, Smallwood G, Warshaw B, Romero R, Larsen C. Successful outcome after early combined liver and **en-bloc** kidney transplant en an infant with primary hyperoxaluria type 1: A case report. *Pediatr Transplantation*. 2009;13:940–2.
107. Harps E, Brinkert F, Ganschow R, Briem-Richter A, van Husen M, Schmidtke S, Herden U, Nashan B, Fischer L, Kemper MJ. Immediate postoperative intensive care treatment of pediatric combined liver-kidney transplantation: outcome and prognostic factors. *Transplantation*. 2011;91:1127–31.
108. Rosenblatt GS, Jenkins RD, Barry JM (2006) Treatment of primary hyperoxaluria type 1 with sequential liver and kidney transplants from the same living donor. *Urology*. 68:427.e7-8.
109. Malla I, Lysy PA, Godefroid N, Smets F, Malaise J, Reding R. Two-step transplantation for primary hyperoxaluria: cadaveric liver followed by living donor related kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2009;13:782–4.
110. Richardson D. Dialysis in non-renal organ (liver) transplantation. *Nephron*. 2001;88:296–306.
111. Olausson M, Mjornstedt L, Norden G, Rydberg L, Lindner P, Backman L, Friman S. Auxiliary liver and combined kidney transplantation

prevents hyperacute kidney rejection in highly sensitized patients. *Transplant Proc.* 2002;34:3106–7.

112. Sidhu H, Allison MJ, Chow JM, Clark A, Peck AB. Rapid reversal of hyperoxaluria in a rat model after probiotic administration of *Oxalobacter formigenes*. *J Urol.* 2001;166:1487–91. [PubMed] Quan K, Biblo L. Type 1 primary hyperoxaluria: an unusual presentation of ventricular tachycardia. *Cardiol Rev.* 2003;11:318–9.

113. Campieri C, Campieri M, Bertuzzi V, Swennen E, Matteuzzi D, Stefoni S. Reduction of oxaluria after an oral course of lactic acid bacteria at high concentration. *Kidney Int.* 2001;60:1097–105.

114. Lieske JC, Goldfarb DS, De Simone C, Regnier C. Use of a probiotic to decrease enteric hyperoxaluria. *Kidney Int.* 2005a;68:1244–9.

115. Azcarate-Peril MA, Bruno-Barcena JM, Hassan HM, Klaenhammer TR. Transcriptional and functional analysis of oxalyl-coenzyme A (CoA) decarboxylase and formyl-CoA transferase genes from *Lactobacillus acidophilus*. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72:1891–9.

116. Hatch M, Cornelius J, Sidhu H, Peck A, Freel RW. *Oxalobacter* sp. reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. *Kidney Int.* 2006;69:691–8.

117. Hatch M, Freel RW. The roles and mechanisms of intestinal oxalate transport in oxalate homeostasis. *Semin Nephrol.* 2008;28:143–51.

118. Jiang J, Salido EC, Guha C, Wang X, Moitra R, Liu L, Roy-Chowdhury J, Roy-Chowdhury N. Correction of hyperoxaluria by liver

repopulation with hepatocytes in a mouse model of primary hyperoxaluria type1. Transplantation. 2008;85:1253–60.

119. Koul S, Johnson T, Pramanik S, Koul H. Cellular transfection to deliver alanine-glyoxylate aminotransferase to hepatocytes: a rational gene therapy for primary hyperoxaluria-1 (PH-1). *Am J Nephrol*. 2005;25:176–82.

120. Chetyrkin SV, Kim D, Belmont JM, Scheinman JI, Hudson BG, Voziyan PA. Pyridoxamine lowers kidney crystals in experimental hyperoxaluria: a potential therapy for primary hyperoxaluria. *Kidney Int*. 2005;67:53–60.

121. Scheinman JI, coulterfor primary hyperoxaluria. *Urol Res*. 2005;33:368–71.

122. Danpure CJ. Primary hyperoxaluria: from gene defects to designer drugs? *Nephrol Dial Transplant*. 2005a;20:1525–9.

123. Danpure CJ. Molecular etiology of primary hyperoxaluria type 1: new directions for treatment. *Am J Nephrol*. 2005b;25:303–10.

124. Lumb MJ, Birdsey GM, Danpure CJ. Correction of an enzyme trafficking defect in hereditary kidney stone disease in vitro. *Biochem J*. 2003;374:79–87.

125. Hopper E, Pittman A, Fitzgerald M, Tucker C. In vivo and in vitro examination of stability of primary hyperoxaluria-associated human alanine:glyoxylate aminotransferase. *J Biol Chem*. 2008;283:30493–502.

126. Danpure CJ, Jennings PR, Fryer P, Purdue PE, Allsop J. Primary hyperoxaluria type 1: genotypic and phenotypic heterogeneity. *J Inherit Metab Dis*. 1994b;17:487–99.

127. Coulter-Mackie MB, Tung A, Henderson HE, Toone JR, Applegarth DA. The AGT gene in Africa: a distinctive minor allele haplotype, a polymorphism (V326I), and a novel PH1 mutation (A112D) in Black Africans. *Mol Genet Metab.* 2003;78:44–50.
128. Coulter-Mackie MB, Lian Q, Wong SG. Overexpression of human alanine:glyoxylate aminotransferase in *Escherichia coli*: renaturation from guanidine-HCl and affinity for pyridoxal phosphate co-factor. *Protein Expr Purif.* 2005b;41:18–26.
129. Cellini B, Lorezetto A, Montioli R, Oppici E, Voltattorni CB. Human liver peroxisomal alanine:glyoxylate aminotransferase: Different stability under chemical stress of the major allele, the minor allele, and its pathogenic G170R variant. *Biochimie.* 2010a;92:1801–1811.
130. Caldwell EF, Mayor LR, Thomas MG, Danpure CJ. Diet and the frequency of the alanine: glyoxylate aminotransferase pro11leu polymorphism in different human populations. *Hum Genet.* 2004;115:504–9.
131. Séguirel L, Lafosse S, Heyer E, Vitalis R. Frequency of the AGTPro11Leu polymorphism in humans: does diet matter? *Ann Hum Genet.* 2010;74:57–64.
132. Purdue PE, Takada Y, Danpure CJ. Identification of mutations associated with peroxisome-to-mitochondrion mistargeting of alanine/glyoxylate aminotransferase in primary hyperoxaluria type 1. *J Cell Biol.* 1990;111:2341–51.

133. Von Schnakenburg C, Rumsby G. Primary hyperoxaluria type 1: a cluster of new mutations in exon 7 of the AGXT gene. *J Med Genet.* 1997;34:489–92.
134. Danpure CJ, Birdsey GM, Rumsby G, Lumb MJ, Purdue PE, Allsop J. Molecular characterization and clinical use of a polymorphic tandem repeat in an intron of the human alanine:glyoxylate aminotransferase gene. *Hum Genet.* 1994a;94:55–64.
135. Lumb MJ, Drake AF, Danpure CJ. Effect of N-terminal alpha-helix formation on the dimerization and intracellular targeting of alanine:glyoxylate aminotransferase. *J Biol Chem.* 1999;274:20587–96.
136. Lumb MJ, Danpure CJ. Functional synergism between the most common polymorphism in human alanine: glyoxylate aminotransferase and four of the most common disease-causing mutations. *J Biol Chem.* 2000;275:36415–22.
137. Djordjevic S, Xiaoxuan Z, Bartlam M, Ye S, Rao Z, Danpure CJ. Structural implications of a G170R mutation of alanine:glyoxylate aminotransferase that is associated with peroxisome-to-mitochondrion mistargeting. *Acta Cryst.* 2010;F66:233–236.
138. Cellini B, Montioli R, Voltatorni CB. Human liver peroxisomal alanine:glyoxylate aminotransferase: Characterization of the two allelic forms and their pathogenic variants. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1814:1577-84
139. Santana A, Salido E, Torres A, Shapiro LJ. Primary hyperoxaluria type 1 in the Canary Islands: a conformational disease due to I244T mutation in the

P11L-containing alanine:glyoxylate aminotransferase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:7277–82.

140. Coulter-Mackie MB, Lian Q. Consequences of missense mutations for dimerization and turnover of alanine:glyoxylate aminotransferase: Study of a spectrum of mutations. *Mol Genet Metab*. 2006;89:349–59.

141. Danpure CJ, Purdue PE, Fryer P, Griffiths S, Allsop J, Lumb MJ. Enzymological and mutational analysis of a complex primary hyperoxaluria type 1 phenotype involving alanine:glyoxylate aminotransferase peroxisome-to-mitochondrion mistargeting and intraperoxisomal aggregation. *Am J Hum Genet*. 1993;53:417–32.

142. Cellini B, Montioli R, Palardini A, Lorenzetto A, Maset F, Bellini T, Oppici E, Voltattorni CB. Molecular defects of the glycine 41 variants of alanine:glyoxylate aminotransferase associated with primary hyperoxaluria type 1. *Proc Nat Acad Sci*. 2010c;107:2896–2901.

143. Nishiyama K, Funai T, Yokota S, Ichiyama A. ATP-dependent degradation of a mutant serine: pyruvate/alanine:glyoxylate aminotransferase in a primary hyperoxaluria type 1 case. *J Cell Biol*. 1993;123:1237–48.

144. Nogueira PK, Vuong TS, Bouton O, Maillard A, Marchand M, Rolland MO. Partial deletion of the AGXT gene (EX1_EX7del): a new genotype in hyperoxaluria type 1. *Hum Mutat*. 2000;15:384–5.

145. Coulter-Mackie MB, Lian Q, Applegarth D, Toone J. The major allele of the alanine:glyoxylate aminotransferase gene: nine novel mutations and

polymorphisms associated with primary hyperoxaluria type 1. *Mol Genet Metab.* 2005a;86:172–8.

146. Frishberg Y, Rinat C, Shalata A, Khatib I, Feinstein S, Becker-Cohen R. Intra-familial clinical heterogeneity: absence of genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1 in Israel. *Am J Nephrol.* 2005;25:269–75.

147. Mandrile G, Robbiano A, Giachino D, Sebastriano R, Dondi E, Fenoglio R. Primary hyperoxaluria: report of an Italian family with clear sex conditioned penetrance. *Urol Res.* 2008;36:309–12.

148. Beck B, Hoppe B. Is there a genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type1? *Kidney Int.* 2006;70:984–6.

149. Lorenzo V, Alvarez A, Torres A, Torregrosa V, Hernandez D, Salido E. Presentation and role of transplantation in adult patients with type 1 primary hyperoxaluria and the I244T AGXT mutation: single-centre experience. *Kidney Int.* 2006;70:1115–9.

150. Chevalier-Porst F, Rolland MO, Cochat P, Bozon D. Maternal isodisomy of the telomeric end of chromosome 2 is responsible for a case of primary hyperoxaluria type 1. *Am J Med Genet A.* 2005;132A:80–3.

151. Hoppe B, Danpure CJ, Rumsby G, Fryer P, Jennings PR, Blau N. A vertical (pseudodominant) pattern of inheritance in the autosomal recessive disease primary hyperoxaluria type 1: lack of relationship between genotype, enzymic phenotype, and disease severity. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:36–44.

152. Danpure CJ, Jennings PR, Penketh RJ, Wise PJ, Cooper PJ, Rodeck CH. Fetal liver alanine: glyoxylate aminotransferase and the prenatal diagnosis of primary hyperoxaluria type 1. *Prenat Diagn.* 1989;9:271–81.
153. Gökçay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Care Health Dev* 2008;34:454-63.
154. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr* 2006;95:1635-41.
155. World Health Organization. The WHO Child Growth Standards. Available at: www.who.int/childgrowth/standards/en/ (Accessed on February 27, 2008).
156. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics. National Center for Health Statistics; Centers for Disease Control and Prevention, Hyattsville, MD 2000;(314):1-27.
157. Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1.
158. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;46: S1-121.
159. Bakkaloğlu S, Wesseling-Perry K, Salusky IB. The Spectrum of Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease. 2nd edn, 2010, Chronic

kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) in children, chapter 28, 485-507.

160. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34(3):571-90.

161. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:19. www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/

162. Kopp N, Leumann E. Changing pattern of primary hyperoxaluria in Switzerland. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2224-7.

163. Erbagci A, Erbagci AB, Yilmaz M, Yagci F, Tarakcioglu M, Yurtseven C. Pediatric urolithiasis--evaluation of risk factors in 95 children. *Scand J Urol Nephrol.* 2003;37(2):129-33.

164. Gargah T, Khelil N, Youssef G, Karoui W, Lakhoua, Abdelmoula. Primary Hyperoxaluria Type 1 in Tunisian Children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 23:385-390.

165. Oner A, Demircin G, Tinaztepe K, Bülbül M, Teziç. *Turk J Pediatr.* Fatal outcome of infantile oxalosis: case reports from three families and a review of literature. 1998 Apr-Jun;40(2):237-43.

166. Reichelt HG. [Primary oxalosis in adulthood. Scintigraphic and radiologic documentation of oxalosis nephropathy, oxalosis arthro-/enthesiopathy and oxalosis cardiomyopathy--review of the literature]. *Radiologe.* 1987 Jan;27(1):29-35.

167. Van Driessche L, Dhondt A, De Sutter J. Heart failure with mitral valve regurgitation due to primary hyperoxaluria type 1: case report with review of the literature. *Acta Cardiol.* 2007 Apr;62(2):202-6.
168. Mookadam F, Smith T, Jiamsripong P, Moustafa S, Monico CG, Lieske JC, Dawn S. Cardiac Abnormalities in Primary Hyperoxaluria Circulation Journal. 2010; 74: 2403-2409.
169. Khan Z, Sciveres M, Salis P, Minervini M, Maggiore G, Cintorino D. Combined split liver and kidney transplantation in a three-year-old child with primary hyperoxaluria type 1 and complete thrombosis of the inferior vena cava. *Pediatr Transplant.* 2011 Jun;15(4):64-70.
170. Blackmon JA, Jeffy BG, Malone JC, Knable AL Jr. Oxalosis involving the skin: case report and literature review. *Arch Dermatol.* 2011 Nov;147(11):1302-5.
171. Verbruggen LA, Bourgain C, Verbeelen D. Late presentation and microcrystalline arthropathy in primary hyperoxaluria. *Clin Exp Rheumatol.* 1989;7(6):631-3.
172. Rao NM, Yallapragada A, Winden KD, Saver J, Liebeskind DS. Stroke in Primary Hyperoxaluria Type 1. *J Neuroimaging.* 2013 Apr 2. doi: 10.1111/jon.12020. [Epub ahead of print]

8. ÖZET

Primer hiperoksalüri tip 1 (PH1) glioksilatın glisine dönüşümünde görev alan hepatik peroksizomal bir enzim olan alanin glioksilat aminotransferaz (AGT) enzimini kodlayan AGXT genindeki defektten kaynaklanan, otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir hastalıktır. Alanin glioksilat aminotransferaz eksikliğinde glioksalat oksalata dönüşür ve çözünmez kalsiyum oksalat tuzu olarak oksalat böbrek ve diğer organlarda birikir. Tüm primer hiperoksalüri tiplerinin % 80'ini oluşturmaktadır.

PH1 oldukça heterojen bir hastalıktır ve aynı genotipe sahip aile üyelerinde bile farklı klinik belirti ve bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Özellikle idrarda kalsiyum ve ürik asit atılımı normalken; oksalat kristalleri ile birlikte tekrarlayan nefrolitiazis, kalsiyum oksalat monohidrat taşı ve nefrolitiazis ya da nefrokalsinozise ek olarak azalmış glomerüler filtrasyon hızı olan hastalarda PH1'den şiddetle şüphelenilmesi gerekmektedir.

Erken tanı ve tedavi, özellikle bazı mutasyonlarda, hastalığın ilerlemesinin durdurulması, yavaşlatılmasında önemlidir. Pridoksinin özellikle p.Gly170Arg ve p.Phe152Ile mutasyonlarında olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Hastalığın tanısının konulması, SDBY ile başvuran olgularda, karaciğer ve böbrek naklinin birlikte olması gerekliliği nedeniyle de önemlidir.

Hastalığın tanısında; idrar oksalat/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda oksalat atılımı, plazma oksalat konsantrasyonu, genetik analizler ve karaciğer biyopsisi ile AGT katalitik aktivitesinin ölçümünden yararlanılmaktadır.

Çalışmamızda belirti ve bulguları ile PH1 olabileceğinden şüphe edilmiş hastalarda mutasyon analizi yapılmıştır. Hastalar için hazırlanan formlara özellikle PH1 için önemli olabilecek öykü, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri sorgulanarak, fizik muayenedeki patolojik bulgular, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri kaydedilmiştir.

Seksen hastada AGXT geninde dizi analizi ile mutasyon araştırılmış ve 11 aileden 13 hastada (%16) hastalığa neden olan anlamlı mutasyon saptanmıştır. 11 aileden üçünde, sırasıyla, c.458T>A (p.L153X), c.733_734delAA (p.Lys245Valfs*11), c.52 C>T (p.L18F) olmak üzere **yeni mutasyon**, diğer sekiz ailede ise c.508G>A(p.G170R), [c.969_970delTG][p.Val324Glyfs*7], c.823_824dupGA (p.S275Rfs*38), c.52 C>T (p.L18F), c.166-1G>A, [c.121 G>C] [p. G41R] olmak üzere bilinen mutasyonlar saptanmıştır. Hastaların ilk şikâyetlerinin başlaması ile PH1 tanısından şüphelenme arasında 3 yıl, kesin tanı arasında ise 5,5 yıllık bir gecikme olduğu saptanmıştır. Mutasyon saptanan hastalarının %77'sinde anne-baba arasında akrabalık, %54'ünde ailede böbrek yetmezliği hikâyesi, %77'inde ise aile bireylerinden en az birinde böbrek taşı varlığı saptanmıştır. Kesin tanı aldıklarında 11 hastada (%85) evre 5D KBH, bir hasta evre 1 KBH, 1 hasta KBH olmaksızın nefrokalsinozis saptanmıştır. Beş hastada (%38) USG'de bilateral nefrolitiazis, altısında (%46) bilateral

nefrokalosinozis ve/veya bilateral nefrokalosinozis, ikisinde (%16) ise bilateral nefrolitiazis ve parankim ekojenitesinde artış saptandı. Hastaların hepsinde renal tutulum, iki hastada kardiyak, iki hastada vasküler, bir hastada eklem ve yine bir hastada nörolojik olmak üzere sistemik tutulum saptandı. Hastalardan birine mutasyon analizi ile kesin tanı konulduktan sonra canlı vericiden eş zamanlı olarak karaciğer ve böbrek nakli gerçekleştirildi.

Ağır morbidite ve mortalitesi nedeniyle PH1’de erken ve doğru tanı ile başlanacak destek tedavisi uzun ve kısa dönem sonuçlar açısından, KBH gelişmiş olgularda ise doğru organ nakli stratejisi açısından önemlidir. Kesin tanıda son yıllarda mutasyon analizleri sıklıkla kullanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Primer hiperoksalüri tip 1, alanin glioksilat aminotransferaz geni, mutasyon

9. SUMMARY

Primary hyperoxaluria type 1 (PH1) is a rare, autosomal recessive disease, caused by defect of AGXT gene coding hepatic peroxisomal alanine glyoxylate aminotransferase (AGT), which is responsible for the conversion of glyoxylate to glycine. In the deficiency of AGT, glyoxylate is converted to oxalate which cannot be metabolized and forms insoluble calcium salts that accumulate in the kidney and other organs. PH1 accounts for about 80 percent of PH cases.

PH type 1 is a highly heterogeneous disease with variable symptoms and findings even in families with several patients having the same genotype. The diagnosis of PH1 should be considered in infants and children with nephrocalcinosis/nephrolithiasis, in patients with calcium oxalate monohydrate stones, or massive oxalate crystals in the urine sediment and normal urinary calcium and uric acid excretion and in patients with nephrocalcinosis/nephrolithiasis associated with a decrease in glomerular filtration rate.

Early diagnosis and treatment is important, particularly in certain mutations, for the prevention of progress and slowdown of the disease course. Pyridoxin may have a positive effect in certain cases, especially in those having p.Gly170Arg and p.Phe152Ile mutations. Definitive diagnosis is also important in cases with end stage renal disease due to the absolute necessity of combined liver_kidney transplantation in PH1 cases.

In the diagnosis of the disease, the rate of urinary oxalate/creatinine ratio, 24-hour urine oxalate excretion, plasma oxalate concentration, genetic analyses and measuring AGT catalytic activity in liver biopsy specimen are used.

In our study, mutation analysis has been done in patients who are suspected to have PH1. Clinical and laboratory data, diagnostic imaging data as well as past medical and family history were collected for all patients.

In 80 patients' AGXT gene, mutations have been searched by sequence analysis and in 13 patients from 11 families (16%) mutations which causes disease have been found. In three out of 11 families, *new mutations* (c.458T>A (p.L153X), c.733_734delAA (p.Lys245Valfs*11), c.52 C>T (p.L18F)) have been found, in other eight families known mutations including c.508G>A(p.G170R), [c.969_970delTG][p.Val324Glyfs*7], c.823_824dupGA (p.S275Rfs*38), c.52 C>T (p.L18F), c.166-1G>A, [c.121 G>C] [p. G41R] have been found. There were 3-year lag time between initial symptoms and the time when diagnosis of PH1 is suspected, and 5,5 year between initial symptoms and definitive diagnosis.

Consanguinity was present in 77% of the patients that mutation has been found and in 55% of these patients, renal failure in family members has been recorded. In 77% of these patients, at least one member in family, kidney stone has been noticed.

11 patients (85%) had stage 5D CKD and one patient had stage 1 CKD. , one patient nephrocalcinosis. Five patients (38%) bilateral nephrolithiasis in

ultrasonography, bilateral nephrocalcinosis with or without bilateral nephrolithiasis in six patients (46%) and bilateral nephrolithiasis, in two patients (16%) bilateral nephrolithiasis and hyperechogenicity have been seen.

In the all patients renal, in two patients cardiac, in two patients vascular, in one patient joint and one patient neurologic injury has been found. After definitive diagnosis with mutation analysis to one of the patients, kidney and liver transplant from living donor have been done simultaneously.

Early diagnosis and treatment in PH1 is really crucial that because of high morbidity and mortality in terms of short and long term results and in cases which have CKD, it is crucial for true transplant strategy. In definitive diagnosis, mutation analyses have been frequently used in recent years.

Keywords: Primary hyperoxaluria type 1, alanine glyoxylate aminotransferase gene, mutation

10. EKLER

EK-1

PRİMER HİPEROKSALÜRİ TİP 1'den ŞÜPHE EDİLEN VE GENETİK ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALARIN KLİNİK/LABORATUVAR BİLGİ FORMU

Hastanın adı -soyadı:

Telefon no:

Olgu no:

TC no:

Başvurduğu merkez:

Başvuru tarihi:

İlgili hekimin adı-soyadı:

İlgili hekimin mail adresi ve tlf no:

Hastanın doğum tarihi:

Cinsiyeti:

VA: Boy:

İlk şikayet/şikayetleri:

İlk şikayet anındaki yaşı:

PH1'den şüphelenildiği zamanki yaşı:

ÖZGEÇMİŞ

Sürekli kullandığı bir ilaç: VAR ☐ YOK ☐

Varsa adı:

Hastanın özel bir diyeti: VAR ☐ YOK ☐

Varsa adı:

Kronik Böbrek hastalığı: VAR ☐ YOK ☐

Evresi ve ilk tespit yaşı:

Diyaliz tedavisi: VAR ☐ YOK ☐

Kaç yaşında başladı:

Varsa diyaliz tipi

Sık tekrarlayan İYE: VAR ☐ YOK ☐

SOYGEÇMİŞ

Anne-baba akrabalığı var mı? (Derecesini belirtiniz)

Ailede böbrek yetmezliği tanısı ile izlenen var mı?

Ailede taş hikâyesi olan var mı?

FİZİK MUAYENE

VA(kg): () BOY(cm): ()	A: N: SS: TA:
BAŞ BOYUN: TOF: DKY KZ: ÖF: IR/IIR:	ABDOMEN: HSM: REBOUND: DEFANS:
CİLT: PETEŞİ: PURPURA: LİVEDO RERİKULARİS GANGREN	GÜS:
SOLUNUM: RAL: RONKUS:	NÖROLOJİK: İŞİTME: GÖRME:
KARDİYOVASKÜLER: AFN: / S ₁ : S ₂ : EK SES: ÜFÜRÜM:	KRANİYAL SİNİRLER: SEREBELLAR TESTLER: PATOLOJİK REFLEKS: DTR:

LABORATUVAR

Hemoglobin/ HCT/MCV	
BUN/Kre	
Na/K/Cl	
Ca/P	
Mg/ALP	
AST/ALT	
PTH/25OHVit D	
Kan pH/HCO ₃	

İdrar dansitesi	
İdrar PH	
İdrar protein	
İdrar mikroskopisi	
İdrar aminoasit	
İdrarda nitroprussid	

USG:

24 saatlik idrarda oksalat /spot idrarda oksalat/kreatinin	
24 saatlik idrarda sitrat /spot idrarda sitrat/kreatinin	
24 saatlik idrarda kalsiyum/spot idrarda kalsiyum/kreatinin	

Varsa EKO bulguları :

Vasküler kalsifikasyon belirtiniz :

Sık tekrarlayan kırıklar varsa belirtiniz :

Varsa X-ray belirtiniz :

Varsa TAŞ analizi ve tipi :

AGXT mutasyon analiz sonucu :

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Emel

Soyadı : ISIYEL

Doğum Yeri ve Tarihi : Kayseri 31.10.1976

Eğitimi:

2003-2008	Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi
1995-2002	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
1991-1994	Kayseri Fen Lisesi
1988-1991	Kahramanmaraş Gazi Ortaokulu
1983-1988	Adana Atatürk İlkokulu

Yabancı Dil : İngilizce