

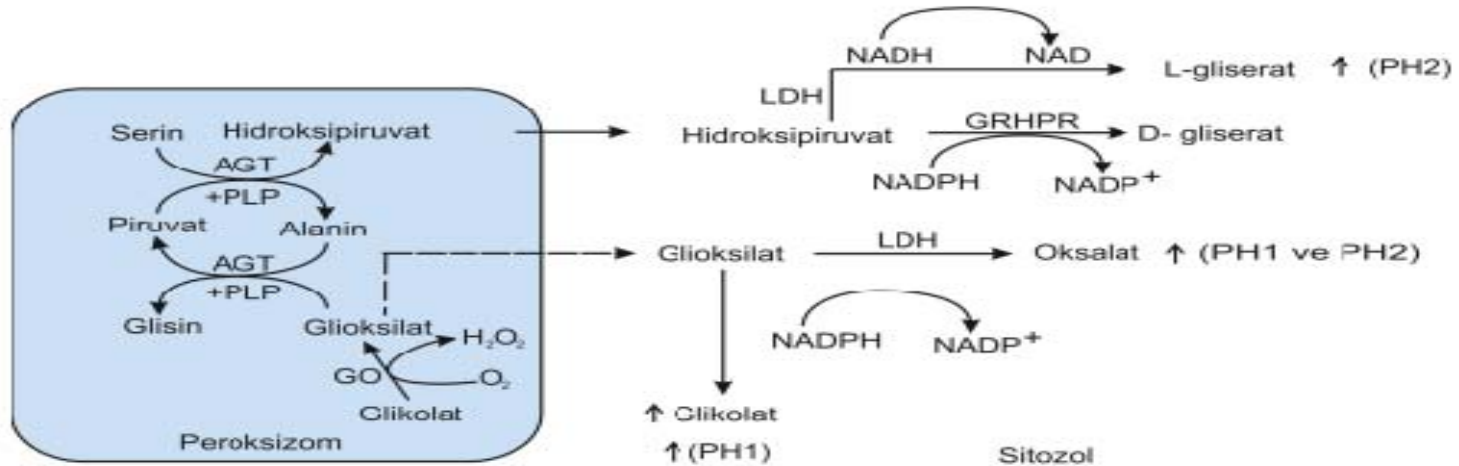
# PRİMER HİPEROKSALÜRİ TİP 1'DE GENETİK TANI

Emel Isıyel, Sevcan A. Bakkaloğlu, Salim Çalışkan, Sema Akman, İpek Akil, Yılmaz Tabel, Nurver Akıncı, Elif Bahat, Fehime Kara Eroğlu, Ahmet Özel, Fatih S. Ezgü



# GİRİŞ

- Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı sıklığı artmaktadır.
- Risk faktörleri; metabolik bozukluklar, İYE, yapısal renal ya da üriner sistem bozuklukları
- Primer hiperoksalüri tip 1 (PH1), sistemik oksalosis, SDBY ve ölüm
- PH1'de gliksilatı glisine çeviren hepatik peroksizomal bir enzim olan alanin gliksilat aminotransferaz (AGT) aktivitesi azalır ya da yoktur.



# PH1

- AGT proteini 2q36-37 kromozomda olan AGXT geni tarafından kodlanmaktadır.
- 150'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonların bir çoğu tek bir aileye spesifik mutasyonlardır.
- p.Gly170Arg, p.Ile244Thr, p.Phe152Ile ve c.33dupC mutasyonları PH1 allellerinin %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır.



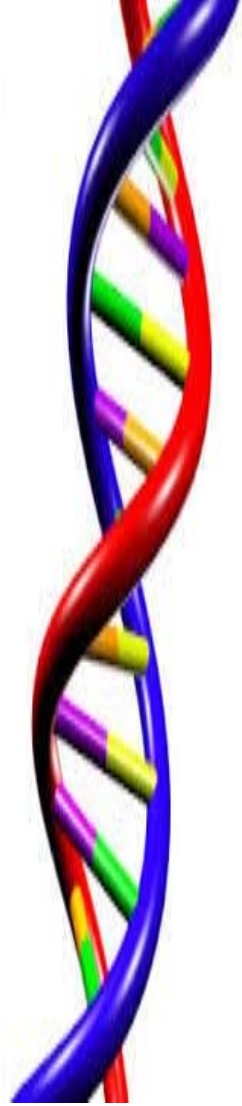
## İNSİDANS ve PREVALANS

- Gerçek insidans ve prevelans ???
- Kullanılan metotlara ve ele alınan popülasyona göre değişmekle birlikte PH1'in prevelansı milyonda 1-3 arasındadır.
- İnsidansı ise milyonda 4-10 arasındadır.
- Türkiye'de yapılan bir çalışmada SDBY etiolojisinde PH1 oranı % 2,7 olarak bulunmuştur.
- Akraba evliliğinin yüksek olduğu ülkelerde sıklığın arttığı görülmektedir.



## KLİNİK

- Heterojen bir hastalık, farklı klinik belirti ve bulgular, farklı yaşlar
- İlk etkilenen organ böbrekler
- Böbreklerde nefrokalsinozis, tekrarlayan nefrolitiazis, SDBY
- Sistemik oksalozis ( kemik, göz, diş, ağız, sinir sistemi, beyin, kalp, vasküler yapılar, kemik iliği, kıkırdak ....)
- Böbrek nakli sonrası tekrarlayan taş ve SDBY
- Pozitif aile hikayesi olanlar



## TANI

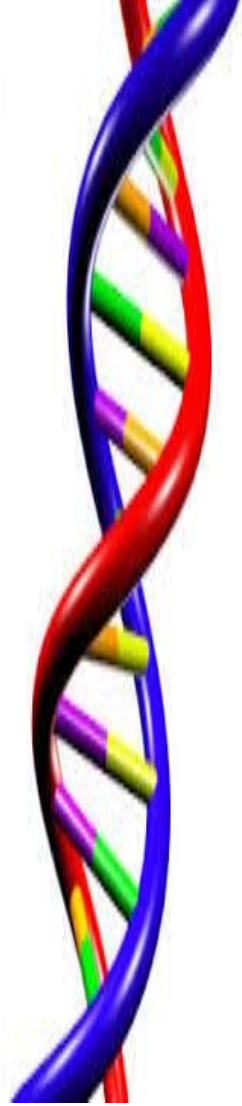
- 24 saatlik idrarda oksalat ya da spot idrarda oksalat/ kreatinin
- Glikolat konsantrasyonu
- Oksalat konsantrasyonu
- AGT aktivite tayini
- Genetik testler

Hedefli mutasyon analizleri

Dizi analizi

Delesyon-duplikasyon analizi

Baęlantı analizi



# TEDAVİ

## 1. Semptomların tedavisi

- Medikal tedavi
  - 1.Kalsiyum oksalat süpersatürasyonun azaltılması, Yeterli sıvı, oral kalsiyum, üriner pirofosfat, potasyum sitrat
  - 2.Oksalat biyosentezinin azaltılması, **Pridoksin ( p. Gly170Arg mutasyonu)**
- Diyaliz
  - 6-8 saatlik HD
- Organ Nakli
  - Karaciğer ve böbrek nakli**
  - Karaciğer nakli

## 2. Sekonder komplikasyonların engellenmesi

## 3. Araştırma aşamasındaki tedaviler

- Oksalat parçalayıcı bakteriler
- Hepatosit nakli ve gen terapisi
- Pridoksamin
- Kimyasal şaperonlar
- Metabolik yolların değiştirilmesi



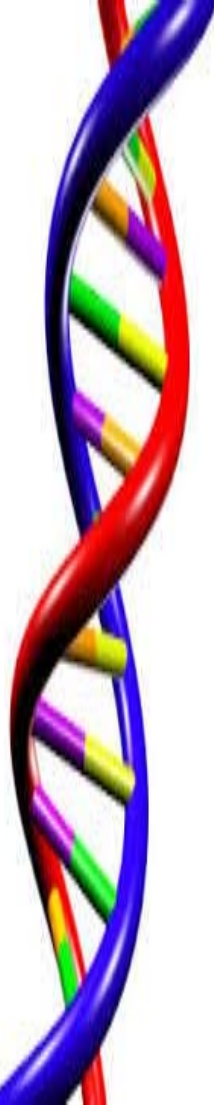
# AMAÇ

Çalışma;

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 için yol gösterici olması amacıyla planlanmıştır.







## YÖNTEM - Hastalar

- Sık tekrarlayan nefrolitiazis, ultrasonografi ile bilateral ve çoklu radyopak taş saptanan ya da nefrolitiazise ek olarak anemi ve metabolik asidozu olan,
- Nefrokalsinozis saptanan (büyük çocuk ve erişkinlerde özellikle kortikomedüller bölgelerde, küçük çocuklarda diffüz kalsiyum depolanması şeklinde),
- Böbrek taşı öyküsü ya da nefrokalsinozise ek olarak son dönem böbrek yetmezliği tanısı alan,
- Böbrek taşı analizinde kalsiyum oksalat monohidrat taşları saptanan hastalar oluşturdu.

# YÖNTEM

- Gazi Üniversitesi
- Ek olarak Türkiye'nin pekçok üniversite hastanelerinin (Erciyes, Akdeniz, Adnan Menderes, İnönü, Karadeniz Teknik, Çukurova, Cerrahpaşa, Dicle, Hacettepe, Ankara, Başkent, 19 Mayıs, Celal Bayar Üniversitesi) Pediatrik Nefroloji Bilim Dalları
- Eğitim ve araştırma hastanelerinin (Şişli Etfal, Keçiören, Kayseri, Dr. Sami Ulus, Dr. Behçet Uz) Pediatrik Nefroloji Bölümlerinde takip edilmekte olan ve PH1 ön tanısı düşünülen 82 olgu çalışmamıza dahil edildi.



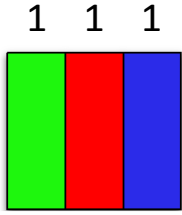
# YÖNTEM

- 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.
- Özel olarak düzenlenmiş primerler ile PCR yapıldı, PCR ürünlerine dizi analizi uygulandı.
- Daha önce tanımlanmış değişiklikler PH1 mutasyon veri tabanı kullanılarak araştırıldı.
- Yeni değişikliklerin anlamlılığı Polyfen Analiz Sistemi kullanılarak araştırıldı.



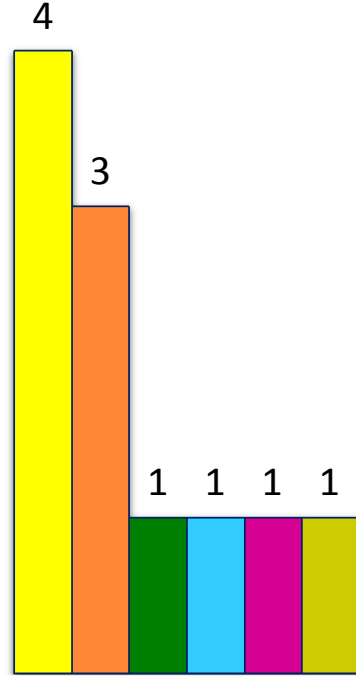
# BULGULAR

Sekseniki hastadan üçünde yeni, onikisinde bilinen olmak üzere; 15 hastada (%18) hastalığa neden olan anlamlı mutasyon saptanmıştır. En sık *[c.969\_970delTG]* *[p.Val324Glyfs\*7]* ve *c.508G>A(p.G170R)* mutasyonları görülmüştür. Diğer mutasyonlar tek tek saptanmıştır.



## YENİ

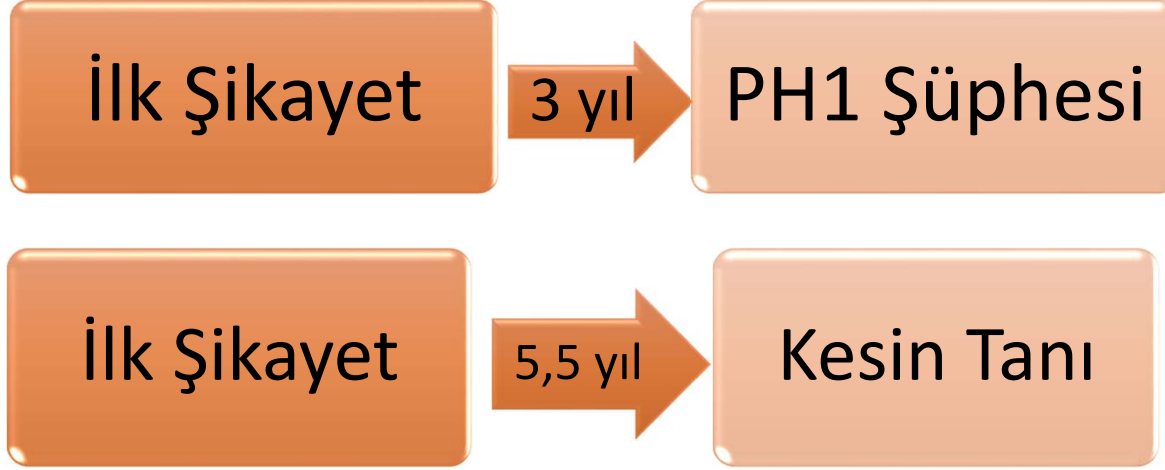
- c.458T>A (p.L153X)
- c.733\_734delAA (p.Lys245Valfs\*11)2
- c.52 C>T (p.L18F) 2



## BİLİNEN

- *[c.969\_970delTG]* *[p.Val324Glyfs\*7]*
- c.508G>A(p.G170R)
- c.823\_824dupGA (p.S275Rfs\*38)
- c.166-1G>A
- c.33dupC(p.Lys12Glnfs\*156)
- *[c.121 G>C]* [p. G41R]

# BULGULAR



	MINİMUM	MAKSİMUM	ORTALAMA
İlk şikâyet yaşı	6 ay	14 yaş	4,4 ±3,9 yaş
PH1'den şüphelenme yaşı	1 yaş	17 yaş	8,3±6,1 yaş
PH1 kesin tanı yaşı	1,5 yaş	28	11,4±7,9 yaş



## BULGULAR

Hastaların

%73

Akraba Evliliği

%71

Ailede Böbrek Taşı

%53

Ailede Böbrek Yetmezliği

%46

Taş düşürme hikayesi

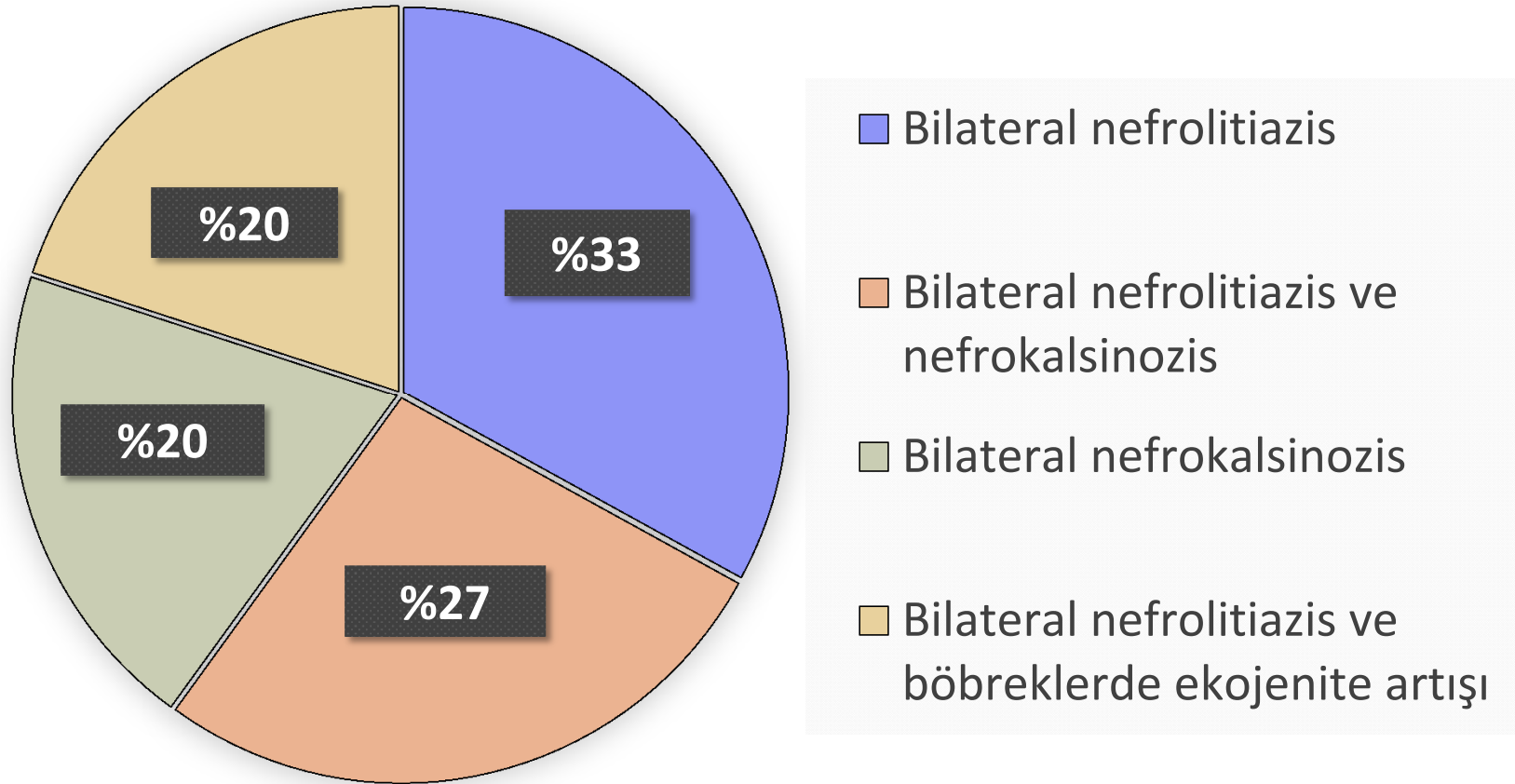
Hastaların

2 hasta  
1 KBH

13 hasta  
5D KBH

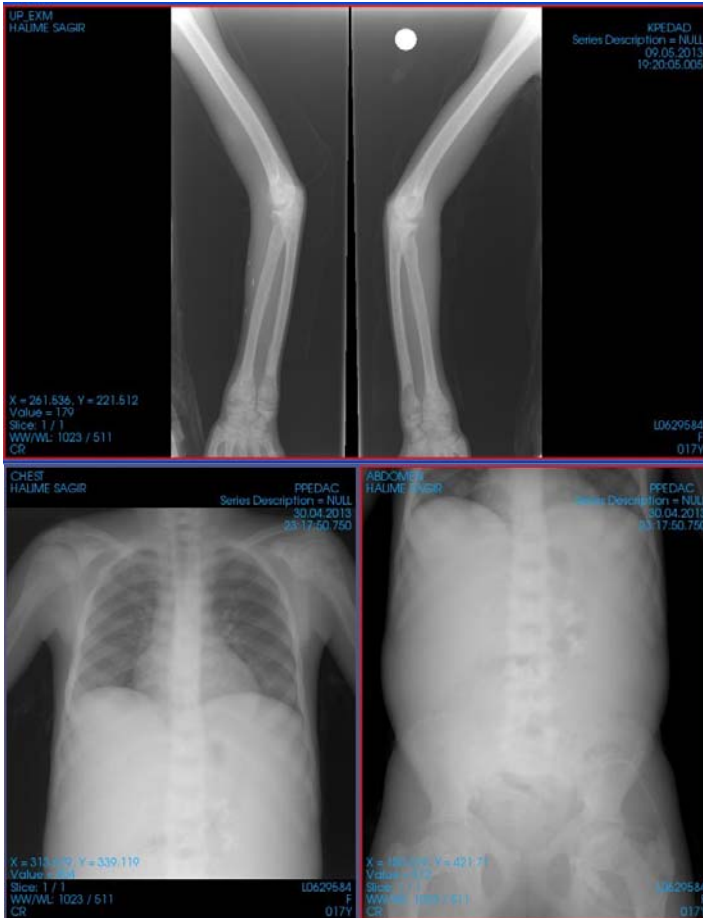
# BULGULAR

## Mutasyon saptanan hastaların USG bulguları





- İki hastada kardiyak, bir hastada nörolojik, iki hastada eklem, iki hastada vasküler tutulum saptandı.





# İZLEM

- c.508G>A(p.G170R) homozigot olan hastalardan birisine kesin tanıdan önce periton diyalizi ve destek tedavilerine ek olarak pridoksin başlanmıştı
- 2 yıllık izleminde böbrek fonksiyonlarında evre 4 KBH'a gerileme oldu, periton diyalizi sonlandırıldı, pridoksin ve destek tedavilerine devam edilmektedir.
- Bir başka hastaya da kesin tanıdan sonra annesinden karaciğer ve böbrek nakli yapıldı.



# SONUÇ

- Çocukluk çağında nefrokalsinozis ya da nefrolitiazis saptanan olgularda hiperoksalüri mutlaka düşünölmeli, erken ve doğru tanı için ileri analizler ve genetik çalışma planlanmalıdır.
- Genetik analiz ile konulacak kesin tanı hastalığın daha yakın izlemi ve SDBY olgularında nakil stratejisi açısından önemlidir.
- Saptanan bazı mutasyonların prognostik öneminin olup olmadığını test etmek ve sık görölen mutasyonları saptamak için daha geniş hasta gruplarına gereksinim olduğundan çalışmaya devam edilmektedir.
- Hastalıkta yeni tedavi yaklaşımları açısından da ileri çalışmalara ihtiyacı vardır.



# EMEĞİ GEÇEN HERKESE TEŞEKKÜR EDERİM



Gazi Üniversitesi

Cerrahpaşa Üniversitesi

Akdeniz Üniversitesi

Celal Bayar Üniversitesi

İnönü Üniversitesi

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Hacettepe Üniversitesi

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Gazi Üniversitesi Çocuk Metabolizma ve Genetik Bölümü

## PRİMER HİPEROKSALÜRİ TİP 1 GENETİK ANALİZİ TALEP EDİLEN HASTALARDA KLİNİK/LABORATUVAR BİLGİ FORMU

Hastanın adı –soyadının baş harfleri

Başvurduğu merkez

İlgili hekimin adı-soyadı:

İlgili hekimin mail adresi ve tlf no:

Hastanın doğum tarihi: gg/aa/yyyy

Cinsiyeti: Kız  Erkek

VA (kg):

Boy (cm):

İlk şikayeti:

İlk şikayet anındaki yaşı:

Kesin tanıya kadar aldığı yanlış tanıları:

Öyküde böbrek taşı: VAR  YOK

Öyküde İYE: VAR  YOK

Sürekli kullandığı ilaç (KBH ilaçları hariç): VAR  YOK  Varsa adı:

Hastanın özel bir diyeti: VAR  YOK  Varsa adı:

Ko-morbid hastalık Nörolojik VAR  YOK  Varsa ...

Kardiyak VAR  YOK  Varsa ...

Pulmoner VAR  YOK  Varsa ...

Gastrointestinal VAR  YOK  Varsa ...

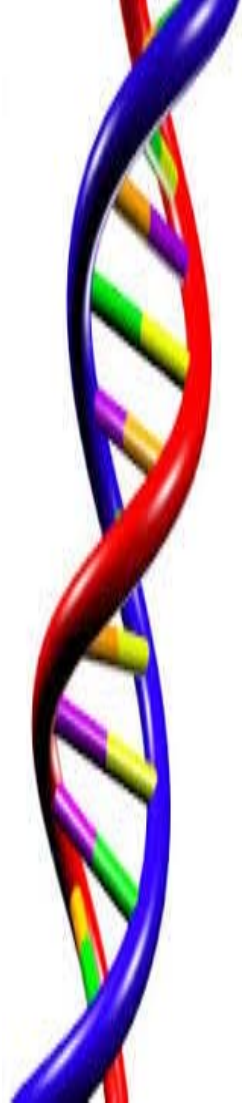
Ürolojik VAR  YOK  Varsa ...

İskelet sistemi VAR  YOK  Varsa ...

İşitme sorunu VAR  YOK  Varsa ...

Göz problemi VAR  YOK  Varsa ...





Kronik böbrek hastalığı: VAR  YOK

Varsa evresi: (KBH 1-5)

Diyaliz tedavisi: VAR  YOK  Varsa diyaliz tipi (hemodiyaliz / periton diyaliz)

Ailede diğer bireylerde böbrek taşı hikayesi: VAR  YOK

Ailede diğer bireylerde böbrek yetmezliği hikayesi: VAR  YOK

Varsa yakınlık derecesi (elle yazılacak)

Anne-baba akrabalığı: VAR  YOK

Fizik muayene:

Kan basıncı:

Solukluk VAR  YOK

Ekstremitelerde deformite VAR  YOK

Abdominal distansiyon, varisler VAR  YOK

#### Tanı anında

Hb: BK: Plt: Ferritin:

İdrar pH: Dansite: Mikroskopi:

BUN:

Kreatinin:

GFR:

Ürik asit:

Sodyum:

Potasyum

Klor:

Kalsiyum:



24 saatlik idrarda oksalat:

24 saatlik idrarda kalsiyum:

24 saatlik idrarda sitrat:

Taş analizi: VAR  YOK  TARİHİ:

Varsa EKO bulguları:

Varsa X-ray:

Vasküler kalsifikasyon: VAR  YOK

ROD bulgusu

USG/CT:

Nefrokalsinozis VAR  YOK

Nefrolitiazis VAR  YOK  Varsa Sayısı

Vasküler kalsifikasyon: VAR  YOK

Genetik analiz sonucu:

**Tedavi:**

Anti-HT 0  1  3  4  5

ESA VAR  YOK

Fe VAR  YOK

1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D VAR  YOK

25 (OH) vitamin D VAR  YOK

Ca içeren P bağlayıcı VAR  YOK

Ca içermeyen P bağlayıcı VAR  YOK

B6 vitamini VAR  YOK