



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

2 Kasım 2023 Perşembe

Arş. Gör. Dr. Hilal SARI ERSÖZ

Uzm. Dr. Şule ERGÜL

Uzm. Dr. Neslihan MALKOÇ

Uzm. Dr. Kenan DOĞAN

Dr. Öğrt.Üyesi Mehmet Baha AYTAÇ

Prof. Dr. Kenan BEK



Olgu

- 6 yaş erkek
- ŞİKAYET: Yan ağrısı

Olgu

- 6 ay önce mevcut şikayet ile dış merkez başvurusu
- Yapılan tetkiklerde idrarında kan görüldüğü ve taş olabileceği söylenmiş.
- Çocuk Nefroloji Poliklinik takibi için tarafımıza yönlendirilmiş.

Olgu

- ÖZGEÇMİŞ: Özellik yok.
- SOYGEÇMİŞ:
 - Anne: 43 yaş, sağ-sağlıklı
 - Baba: 43 yaş, sağ-sağlıklı
 - Anne-baba arası akrabalık mevcut (1.derece kuzen)
 - 1.çocuk: 12 yaş, erkek, sağ-sağlıklı
 - 2.çocuk: 1.5 yaşında ex olmuş, kız, KBY-periton diyalizi-ex
 - 3.çocuk: hastamız

Fizik Muayene

- Ateş: 36.6
- Kalp Tepe Atımı: 100/dakika (10-90p:74-111/dk)
- Dakika Solunum Sayısı: 22 (10-90p: 18-24)
- Kan Basıncı: 100/70 mmHg (50p: 93/54mmHg, 95p:109/70mmHg)
- Genel durumu iyi, GKS:15, bilinç açık koopere oryante
- Deri: turgor tonus doğal, KDZ 2 sn altında, döküntü yok.
- KVS: S1+ S2+ ek ses yok, üfürüm yok.
- Solunum sistemi: Her iki hemitoraks eşit katılıyor, ral yok, ronküs yok.
- Batın: Bilateral KVAH +, defans yok, rebound yok, organomegali yok.
- Nörolojik muayene: Kas gücü doğal, kranial sinir muayenesi doğal.

Olgu - Laboratuvar

- Hemogram
 - WBC: 7020 /
 - ANS: 3060
 - HGB: 12,6 g/dL
 - MCV: 74 fl
 - PLT: 268.000
- Tam idrar Tetkiki
 - Renk: açık sarı
 - Dansite: 1017
 - Kan: +
 - Lökosit/Protein/Nitrit: -
- Biyokimya
 - Üre: 14,98mg/dL
 - Kreatinin: 0,26 mg/dL
 - Ürik asit: 1,6
 - AKŞ: 76 mg/dL
 - D. Na:141 mEq/L
 - K: 4,84 mEq/L
 - Cl: 102 mEq/L
 - D.Ca: 9 mg/dL
 - P: 4,4 mg/dL
 - Mg: 1,85 mg/dL
 - Crp: 2,6 mg / L

Pozitif Bulgular

- Yan ağrısı
- Bilateral KVAH pozitifliđi
- Anne-baba arası akrabalık öyküsü
- 1.5 yaşında periton diyalizi alan ex kardeş öyküsü





- Ön tanı?

- Tetkik?

Olgu-
Yatarak Direkt
Batın Grafisi



Olgu - Ultrasonografi

ÜRİNER SİSTEM RENKLİ DOPPLER US RAPORU:

Her iki böbrek boyutları normaldir, konturları düzenlidir. Parankim eko ve kalınlıkları normaldir. Bilateral böbreklerde kitle, hidronefroz izlenmedi. Bilateral böbreklerde sağda üst-alt pol ve orta kesimde, solda üst pol ve alt polde sağda büyüğü 4,5 mm, solda büyüğü 4 mm çapında ölçülen sağda daha fazla sayıda olmak üzere multiple taşlar izlendi.

Mesane konturları düzenlidir. Mesane lümeni içinde patoloji izlenmedi.

SONUÇ: Bilateral nefrolitiazis.

Olgu - Laboratuvar

- Spot idrar Ca/Cr: 0,02 mg/mg (N: <0, 28)
- Kan gazı
 - pH: 7.39
 - pCO₂: 43 mmHg
 - Bikarbonat: 26,1 mmol/L
- Parathormon: 32,1 ng/L
- 25 OHD : 19,7 ng/mL
- ALP: 134 U/L

Olgu - Laboratuvar

- 24 saatlik idrarda (Si) kalsiyum: 0.4 mg/kg/gün (N <4mg/kg/gün)
- 24 Si ürik asit: 9.8 mg/kg/gün (N <10.57 mg/kg/gün)
- 24 Si sistin: 49 mikromol/m²/gün (N <55 mmol/m²/gün)
- 24 Si okzalat: 1.4 mmol/m²/gün (N <0.5 mmol/m²/gün)

Olgu - Genetik

TEST : BİRİNCİL HİPEROKSALÜRİ TİPİ - AGXT GENİ MUTASYON ANALİZİ

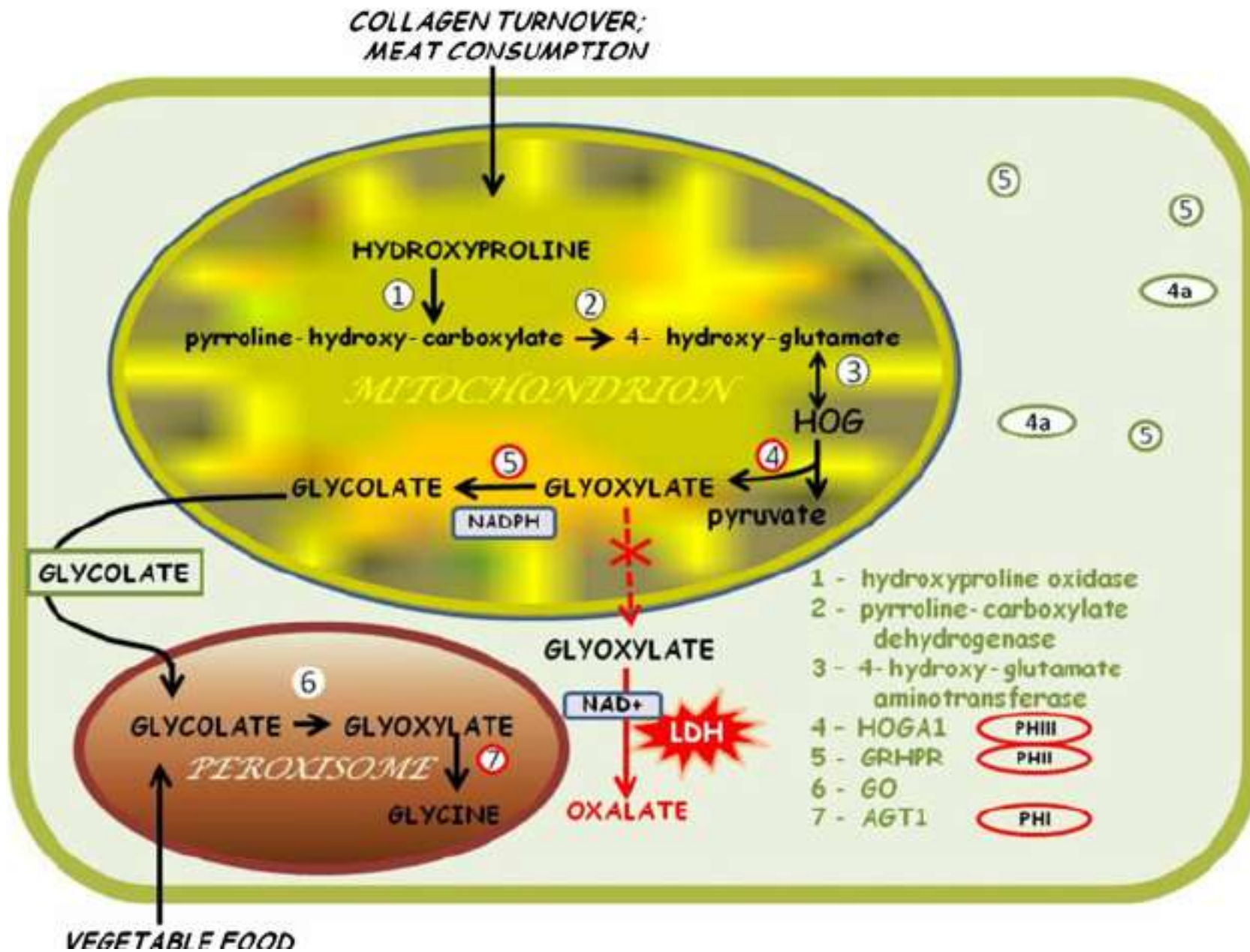
ANALİZ : AGXT (NM_000030) geni kodlanan 1-11. ekzonları ve ekzon-intron sınır bölgeleri PCR-DNA dizi analizi yöntemi ile incelenmiştir.

SONUÇ : p.Lys12Glnfs*156 (c.33dup) **HOMOZİGOT**

YORUM : Yapılan analizde hastanın AGXT geni p.Lys12Glnfs*156 (c.33dup) varyasyonunu **HOMOZİGOT** olarak taşıdığı saptanmıştır. Saptanan varyasyon ClinVar ve Franklin Veritabanı'nda 'patojenik' olarak bildirilmiştir (rs1188924124).

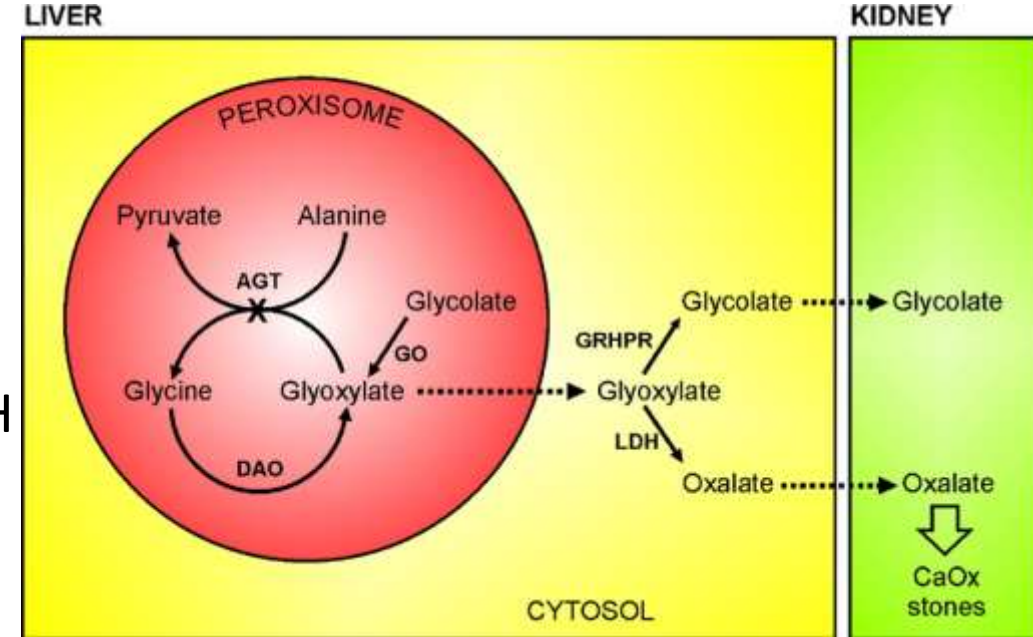
Primer Hiperokzalüri

- Glioksilat metabolizmasının nadir görülen OR geçişli kalıtsal hastalığı
- Okzalatın çözünürlüğü düşük ve idrarla atılıyor
- PH'de okzalatın aşırı üretimi; kalsiyum okzalat olarak çökmesine sebep
- Nefrokalsinozis/böbrek taşı hatta bazı vakalarda son dönem böbrek hasarı (ESKD) sebebi olarak gösterilmiş.



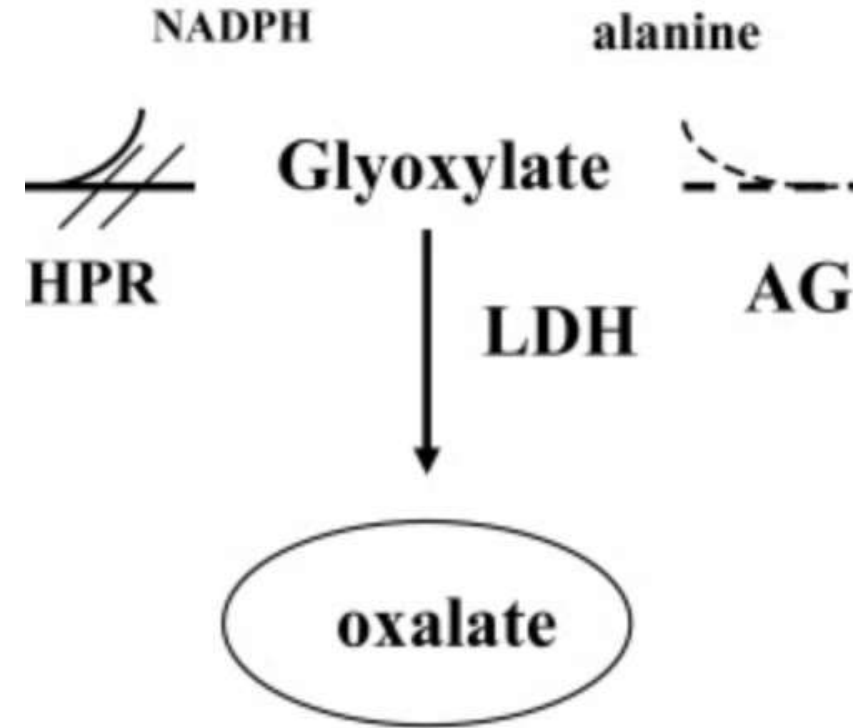
Primer Hiperokzalüri - Genetik

- PH Tip 1:
 - *AGXT gen mut.*
 - AGXT geni; AGT enzimini kodlar.
 - AGT enzim; karaciğerde gliksilatı glisine dönüştüren enzimdir.
 - Mutasyon sonucu glisine dönemeyen gliksilat LDH enzimi ile okzalata dönüşür ve kalsiyum okzalat olarak çöker.
 - En sık PH tipi (%70-80) ve en şiddetli
 - Hastaların yarısında erişkin dönemde ESKD görülür.



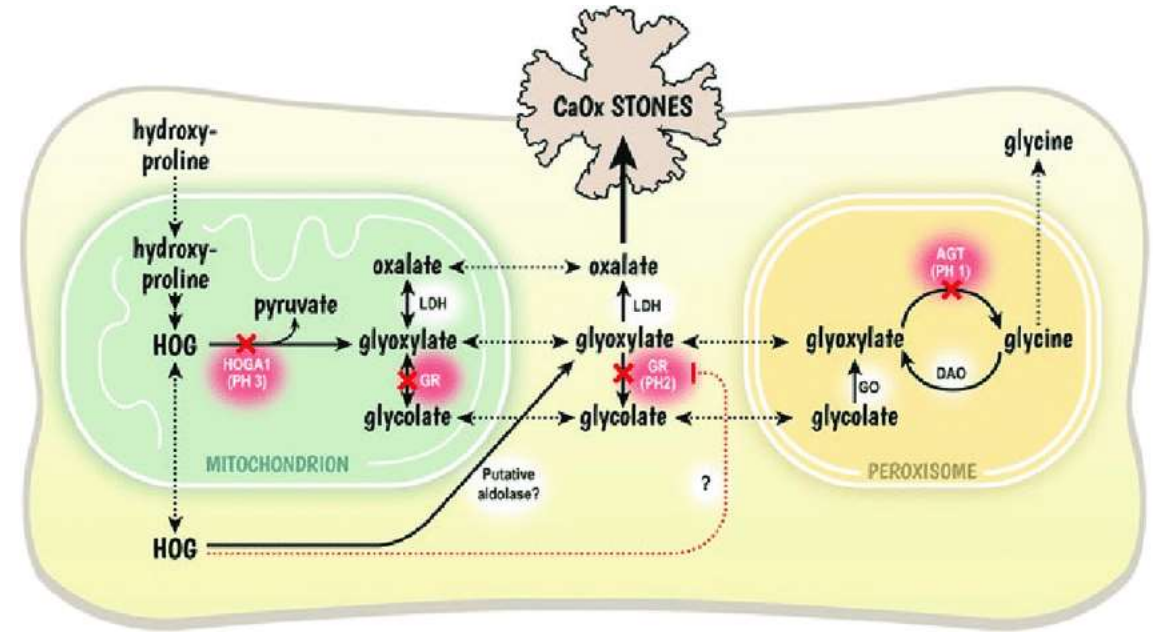
Primer Hiperokzalüri - Genetik

- PH tip 2:
 - *GRHPR gen mut.*
 - Gliksilat redüktaz/hidroksipüruvat redüktaz enzimi; gliksilatı glikolata çevirir.
 - GRHPR çalışmazsa gliksilat okzalata dönüşür.
 - PH vakalarının %10'u



Primer Hiperokzalüri - Genetik

- PH Tip 3:
 - *HOGA* gen mut.
 - Karaciğere özgü mitokondrial-4-hidroksi-2-oksaglutarat aldolaz enzim
 - KC ve böbrekte mitokondride hidroksiprolin yıkımının son basamağı
 - En hafif formu, %5-10



Primer Hiperokzalüri – Genetik

- PH'li 301 aile ve 355 hasta ile yapılan bir çalışmaya göre
 - %11 PH fenotipi mevcut fakat belirlenen 3 gende mutasyon yok
 - 4-9 yaş arasındaki bu çocuklarda idrar okzalat atılımı yüksek fakat PH tip1 ve tip2 ile kıyaslandığında daha ılımlı yüksek bulunmuş
 - Son dönem böbrek hastalığına gidiş oranı daha düşük bulunmuş

Primer Hiperokzalüri Tip1

- *AGXT* gen mutasyonu
- En ağır tipi
- Hastaların yarısı son dönem böbrek yetmezliği
- Ortalama 5-5.5 yaşında tanı (1 yaş altı, 50 yaş üstü)
- Kalsiyum okzalat taşları genellikle bilateral ve radyoopaktır
- Diffüz nefrokalsinozis sık eşlik eder

Primer Hiperokzalüri Tip1

- Klinikte nasıl karşımıza gelir/ne görünce şüphelenmeliyiz?
 - İnfant dönemde okzalozis (%15-20):
 - 6 aydan küçük, nefrokalsinozis/böbrek hasarı.
 - 78 infantla yapılan çalışmada;
 - %91 nefrokalsinozis,
 - %22 motor gelişme geriliği,
 - %21 üriner sistem enfeksiyonu,
 - %14 son dönem böbrek hasarı(ESKD)
 - ESKD gelişme yaşı ortalama 3 yaş bulunmuş.

Primer Hiperokzalüri Tip1

- Tekrarlayan böbrek taşı olan ve böbrek fonksiyonları hızlıca kötüleşen çocuk (%30): İlk semptomlar genelde taştan kaynaklı semptomlardır (renal kolik/hematüri/İYE) ve genellikle ABH sebep olan bilateral tıkanıklık.
- Tekrarlayan taş öyküsü(%30)
- Böbrek nakli sonrası tekrarlayan hastalık (%10)
- Ailesel tarama (%10-15)

Primer Hiperokzalüri Tip1

- Sistemik okzalozis
 - GFR 30-40 ml/dk/m² düştüğünde okzalat aşırı üretimi devam ederken idrarla atılan okzalat miktarının azalması neticesinde kalsiyum okzalat kalp, damarlar, eklemler, kemik ve retinada birikebilir.
 - Kardiyak birikim arreste sebep olabilir.
 - Damar duvarında birikim; periferik sirkülasyonda bozulma/hemodiyalizi etkileyebilir.
 - Kemik ve eklem; ağrı, EPO'ya dirençli anemi, spontan kırık.
 - Kemik iliği; pansitopeni.
 - Hipotirodizm, periferik nöropati, dental problemler, liveda retikularis, gangren vb sorunlar.



- (a): artmış böbrek dansteleri (beyaz ok), multipl bilateral böbrek taşı (siyah ok).Sağ üst batındaki cerrahi klipsler karaciğer nakline bağlı. Sol peruktan nefrostomi. Sağ femurda iki fiksator. Sol femur boynu üzerine displace patolojik kırık.
- (b): Her iki distal femur, proksimal ve distal tibia ve fibulaların simetrik, geniş ve yarı saydam metafizleri (beyaz ok)
- Diyafizinde belirgin derecede artan yoğunluk ve kalınlaşmış trabekülasyon.

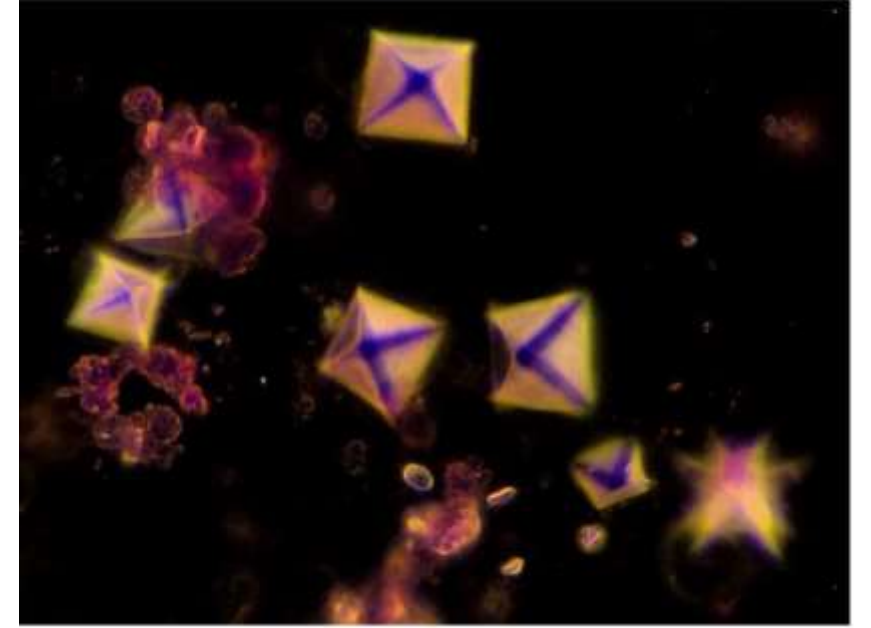
Primer Hiperokzalüri - Tanı

- Klinik şüphe
- İdrarda artmış okzalat atılımı
- Bilinen 3 gende mutasyonun gösterilmesi (*AGXT*, *GRHPR*, ve *HOGA1*)
 - Genetik mutasyon saptanamazsa AGT ya da GRHPR aktivitesinin azaldığını karaciğer biyopsisiyle göstererek tanı konulabilir.

Primer Hiperokzalüri - Tanı

- Klinikte ne görürsek şüphelenelim?
 - Tekrarlayan kalsiyum böbrek taşları olması (*idrarda kalsiyum ve ürik asit atılımı normal, idrarda okzalat atılımı yüksek*)
 - Kalsiyum okzalat monohidrat taşı saptamak
 - GFR düşüklüğüne sebep olan nefrokalsinozis

Urinary calcium oxalate dihydrate crystals under polarized light



Renal stones in primary oxaluria

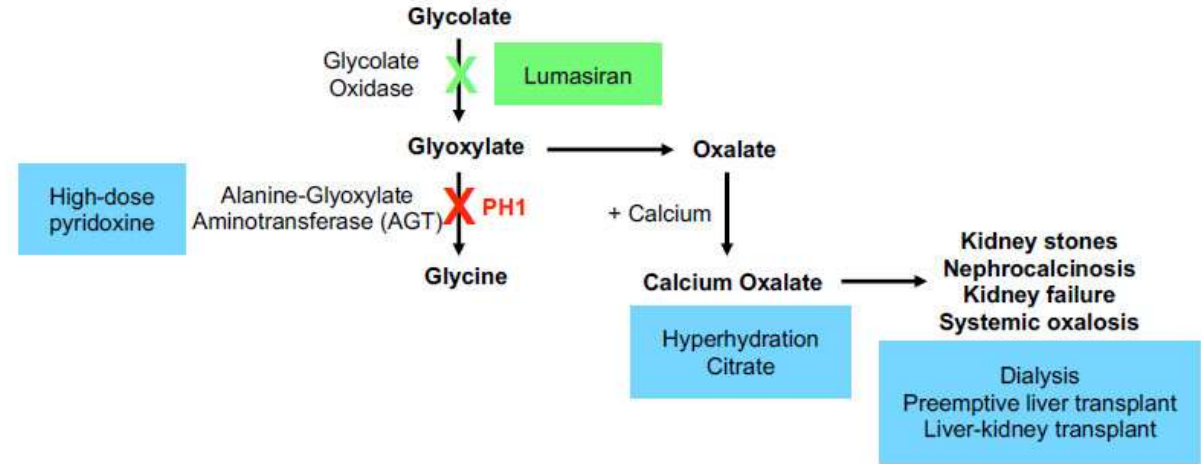


Primer Hiperokzalüri - Tanı

- Artmış idrar okzalat atılımı
- Plazma okzalat düzeyi ; PH tip1'de böbrek fonksiyonları bozulmaya başladıysa idrarda okzalat düzeyi yalancı düşük çıkabilir.
- Genetik test (*AGXT, GRHPR, ve HOGA1*)
- Karaciğer biyopsisi

Primer Hiperokzalüri - Tedavi

- Böbrek ve karaciğer nakli beraber uygulanıyor. Karaciğer nakliyle eksik enzim aktivitesi normal aralığa gelmesi bekleniyor.
- Yeni ribonükleik asit ilaçların kullanıma girmesiyle karaciğer nakli gerekliliği ortadan kalkabilir?



Primer Hiperokzalüri

- Tedavi

- Sıvı alımını arttırmak; diürezin artması tübüler sıvıdaki okzalat konsantrasyonunu azaltır.
- Kalsiyum okzalat çökmesini durdurmak; idrarı potasyum sitratla alkalileştirmek
- Diyetle okzalat alımını kısıtlamak; okzalatın kaynağı çoğunlukla endojen! PH hastalarında barsaktan okzalat emilimi sağlıklı bireylere göre daha düşük fakat yine de diyet kısıtlaması da önerilen tedaviler arasında.
 - Okzalat zengin ürünler; çay, çikolata, ıspanak

Primer Hiperokzalüri - Tedavi

- Pridoksin takviyesi: Pridoksin AGT enziminin koenzimidir.
- PH tip1'li hastalar için B6 ve fosfat kombinasyonunun ESKD gidişi yavaşlattığını gösteren vaka serileri mevcut.
- 5mg/kg/gün tek doz/iki doza bölerek tedaviye başlıyoruz, tedavi öncesi/sonrası idrarda okzalat düzeyine bakarak cevabı değerlendiriyoruz. %30'dan fazla azalma pozitif yanıt😊
- YE: Duyusal nöropati!

Primer Hiperokzalüri

- Tedavi

- Lumasiran: Glikolat oksidazı hedef alan, oksalat sentezi için substratın tükenmesine neden olan ve böylece oksalat üretimini azaltan bir RNAi terapötik ajandır.

Primary Hyperoxaluria Type 1 and Lumasiran Therapeutic Hypothesis

Pathophysiology:

- Due to defect in liver peroxisomal enzyme alanine:glyoxylate aminotransferase (AGT)

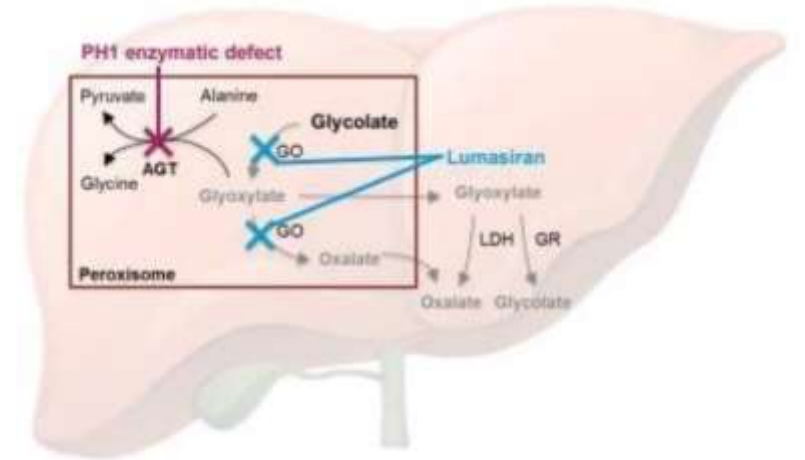
Lumasiran (ALN-GO1):

- Investigational SC-administered small interfering RNA (siRNA)
 - Harnesses natural RNA interference (RNAi) mechanism

Therapeutic Hypothesis:

- Lumasiran targets the mRNA for HAO1 which encodes glycolate oxidase (GO) in the liver; the decreased production of GO reduces hepatic oxalate production

Lumasiran Therapeutic Hypothesis:



Primer Hiperokzalüri

- Tedavi

- Lumasiran; 2020 yılından beri FDA onaylı. İlk çalışmalarda idrar okzalat atılımının %50'den fazla azaldığı ve önemli bir yan etkisi olmadığını gösteriyor. Doğrulayıcı çalışmalarda idrarda okzalat miktarını 6. ve 12. ayda bakıldığında %72 azalttığı gösterilmiş.

Nefrolitiazis şüphesi

- Öykü, FM
- Vital bulgular, damaryolu (gerekliyse)
- İdrar tetkiki
- Kan sayımı, BFT, elektrolit
- İV hidrasyon ve analjezi (gerekliyse)
- Tanı aşamasında oral stop takip

Yüksek klinik şüphe

- şiddetli yan ağrı
- hematüri
- nefrolitiazis
- hiperkalsiüri
- hiperokzalüri
- hiperürikozüri
- sistinüri
- çoklu İYE

öyküsü

İkincil USG bulgu

- hidronefroz
- artmış renal boyut
- parankim kalınlığı
- hidroüreter

Görüntüleme
-Ultrasonografi
-Düşük doz kontrastsız BT (skolyoz+)

USG negatif
ve
düşük klinik şüphe

-USG'de
görünür taş

-USG taş yok ve ikincil bulgu (+) ise
YA DA
USG (-) ama klinik şüphe var ise
Düşük doz kontrastsız BT

Ağrı kontrolü ve
hidrasyon

Nefrolitiazis varlığı?

Öntanıyı gözden geçir

Taburculuğu uygun mu?
(ağrı?hidrasyon?enf?)

Taburculuk,
poliklinik takibi

Üroloji
konsültasyonu
(kriterler)

Kriterler

- Oral alım tolere etmemek
- IV analjeziye rağmen ağrı
- Sistemik enfeksiyon
- Tek böbrek varlığı
- Renal transplant geçmişi
- Bilat.renal obstrüksiyon
- Obstrüktif pyelonefrit
- Renal yetmezlik

Böbrek Taşı Yönetimi

Akut Yönetim

- Analjezi: NSAİİ, opioid
- 5 mm küçükse spontan geçiş daha kolay
- IV hidrasyon
- Medikal tedavi: tamsulosin
- Taş analizi

Akut Cerrahi Yaklaşım

- Anüri, obstrüksiyon
- Perkütanöz nefrostomi

Elektif Cerrahi Yaklaşım

- 5 mm büyük yaş (spontan düşüş iht.düşük)
- ECWL tedavisi
- Üreteroskopi (üreterde taş)
- Açık cerrahi

Tekrarı Önleme

- Oral sıvı alımını arttırmak

Hiperkalsüri;

- Hayvansal proteinden kısıtlı diyet
- Düşük sodyum diyet
- Potasyum sitrat
- Nötral fosfat
- Tiazid

Primer Hiperokzalüri

- Okzalattan fakir diyet
- Potasyum sitrat, nötral fosfat
- Pridoksin (cevaplı hastalarda)
- Ekstrarenal tutulum takibi; göz, TFT, EKG, kemik grafi
- Diyaliz
- Transplant: böbrek + karaciğer
- Lumisiran

Hiperürisemi

- Yüksek proteinden kaçın
- İdrar alkalizasyonu; potasyum sitrat
- Allopurinol, Febuxostat

Sistinüri

- Yüksek proteinden kaçın
- İdrar alkalizasyonu; potasyum sitrat
- Kaptopril, Tiopironin, Askorbik asit

Öğrenim Hedefi

- Çocukluk çağında taş oluşumuna neden olabilecek;
 - Hiperkalsiüri
 - Hiperoksalüri
 - Hipositratüri
 - Sistinüri
 - Hiperürikozüri ve diğer metabolik nedenler
- Üriner sistem taş hastalığı yönetimi
- Primer hiperoksalüride yeni tedavi seçenekleri

- Teşekkür ederim.