

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALPORT SENDROMU HASTALARININ KLİNİK VE GENETİK ÖZELLİKLERİ İLE AİLE
BİREYLERİNİN BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Raziye ATAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2020**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALPORT SENDROMU HASTALARININ KLİNİK VE GENETİK ÖZELLİKLERİ İLE AİLE
BİREYLERİNİN BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Raziye ATAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU**

**ANKARA
2020**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Rezan Topaloğlu danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Raziye Atan

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın başlatılması ve sürdürülmesinde bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, akademik eğiticiğinin yanında emsal hayat duruşuyla da örnek olan çok değerli tez danışmanım Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU'na çalışma süresince bana her daim destek olduğu için tüm samimiyetimle teşekkür ederim.

Çalışmanın tüm aşamalarında sınırsız desteğini hissettiren, tecrübelerini paylaşan, yapıcı önerilerini ve güler yüzünü esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı Yan Dal Araştırma Görevlisi Uzm. Dr. Gülşah ÖZDEMİR'e,

Hastaların tanı, tedavi ve izlemlerini yapan ve eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Ali DÜZOVA'ya, Doç. Dr. Bora GÜLHAN'a, ek olarak hastaların genetik analizlerinin çalışılmasını Nefrogenetik Laboratuvarı'nın kuruluşuna emek vererek mümkün kılan Prof. Dr. Fatih ÖZALTIN'a

Bilim yoluna girdiğim ilk günden itibaren üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve yanımda olan arkadaşlarıma,

Bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşarak yetkin ve donanımlı bir çocuk hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Elif Nursel ÖZMERT olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, ferdi olmaktan gurur duyduğum Hacettepe Pediatri Ailesi'ne, birlikte çalışma fırsatı bulduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma,

Her daim koşulsuz yanımda olan aileme en derin minnet ve sevgilerimle sonsuz teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Dr. Raziye Atan

Şubat, 2020

ÖZET

Atan, R., Alport sendromu hastalarının klinik ve genetik özellikleri ile aile bireylerinin bulgularının değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020. Alport sendromu; herediter nefrit, sensörinöral işitme kaybı ve oküler anormalliklerden oluşan nadir, ilerleyici, genetik bir glomerüler hastalıktır. Bu çalışmada AS ile takipli hastaların ve aile bireylerinin bulgularının değerlendirilmesi, literatürle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya hastanemizde AS tanısı ile takipli olan 45 hasta dahil edilmiştir. Hastaların verileri arşiv ve bilgisayar sisteminden retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların aile öyküleri, başvuru ve takipteki işitme, görme, böbrek bulguları ve bulguların kalıtım şekillerine göre durumu, biyopsi ve genetik analiz sonuçları, aile bireylerinin son durumları incelenmiştir. Hastaların 26'sı (%57,8) X'e bağlı, 15'i (%33,3) OR, 4'ü (%8,9) OD kalıtım göstermektedir. 23'ünün annesi ile babası arasında akrabalık mevcuttur. 39 hastanın akrabasında böbrek hastalığı öyküsü olduğu, 8 hastanın bu nedenle tanı aldığı görülmüştür. Başvuruda 10 hastada (%22,2) nefrotik, 26 hastada (%57,7) nefrotik düzeyde olmayan proteinüri görülmüştür. İzlemede 6 hastada (%13,3) ortalama 16,8 yaşında KBH geliştiği görülmüştür. Başvurudaki proteinüri düzeyi ile KBH arasında anlamlı ilişki mevcuttur. OR hastalarda KBH gelişim oranı (%33,3) diğer kalıtım şekillerinden anlamlı yüksek saptanmıştır. OD olan 4 hastada KBH ve işitme kaybı görülmemiştir. OR hastaların işitme kaybı oranının (%86,7), X'e bağlı hastalara (%30,8) göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastaların 2'sinde retina pigment epitel değişikliği, 1'inde anterior lentikonus, 1'inde keratokonus tanısı mevcuttur. Otuz hastaya biyopsi yapıldığı ve 17'sinin böbrek, 1'inin cilt biyopsisi ile AS tanısı aldığı görülmektedir. Patoloji sonucu AS ile uyumlu olmayan 12 hastanın genetik çalışma ile tanı aldığı görülmüştür. X'e bağlı heterozigot 17 annenin 13'ünde (%76,4) hematüri, 9'unda (%53) hematüriye eşlik eden proteinüri, 1'inin KBH sürecinde olduğu görülmüştür. OR hastaların anne ve babalarında KBH sürecinde

olan, işitme kaybı öyküsü olan görülmemiştir. OD dört hastanın ebeveynlerine bakıldığında 2 babanın renal transplant ve işitme kaybı olduğu görülmüştür. 4'ü X'e bağlı kız taşıyıcı, 2'si OD hastaların babası olmak üzere toplamda 6 baba böbrek nakli sonrası takiptedir. On kardeşte işitme kaybı saptanmıştır ve 8'inin OR hastaların, 2'sinin X'e bağlı olan hastaların erkek kardeşi olduğu görülmüştür. Kardeşlerin 21'inde hematüri ve proteinüri, 3'ünde sadece hematüri saptanmıştır. 2'sinin nakil sonrası, 1'inin diyaliz, 1'inin KBH sürecinde takipte olduğu öğrenilmiştir. Nakil ve KBH olan kardeşler hastalarımızda olduğu gibi X'e bağlı ve OR olan hastaların kardeşleridir. Sonuç olarak AS, hematüri ve/veya proteinüriden SDBH'ye kadar geniş bir yelpazede prezente olabilmektedir. Genetik inceleme; biyopsi bulguları gelişmeden de tanı konulabilmesi nedeniyle erken tanı ve tedavi açısından önemlidir. X' e bağlı taşıyıcı bireylerde de böbrek hastalığı ciddi olabilmektedir. Ailede böbrek hastalığı, sensörinöral işitme kaybı öyküsü alındığı durumlarda daha erken tanı konulması mümkündür bu nedenle semptomu olmayan bireylerin bu açıdan değerlendirilmesi ve takibi önemlidir.

Anahtar kelimeler: glomerüler bazal membran, tip 4 kollajen, hematüri, kronik böbrek hastalığı, sensörinöral işitme kaybı

ABSTRACT

Atan, R., Evaluation of clinical and genetic characteristics of Alport syndrome patients and family members, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Speciality Thesis in Pediatrics, Ankara, 2020.

Alport syndrome is a rare, progressive, genetic glomerular disease consisting of hereditary nephritis, sensorineural hearing loss and ocular abnormalities. This study aimed to evaluate the findings of patients and family members who were followed-up with AS and to compare them with the literature. 45 patients who were followed-up with the diagnosis of AS in our hospital were included in the study. The data of the patients were evaluated retrospectively from the archive and the electronic medical records. Family history of patients, hearing, vision, kidney findings at admission and follow-up, and distribution of the findings according to heredity patterns, biopsy and genetic analysis results and recent findings of family members were examined. 26 (57.8%) of the patients had X-linked, 15 (33.3%) of them AR, 4 (8.9%) of them AD inheritance pattern. There were consanguinity among the parents of 23 patients. 39 patients had a history of kidney disease in their relatives and 8 patients were diagnosed with this reason. 10 patients (22.2%) had nephrotic and 26 patients (57.7%) had nephritic proteinuria at the first assesment. It was found that CKD developed during follow-up in 6 patients. The development age of CKD was determined as 16.8 years. The development rate of CKD (33.3%) was significantly higher in AR patients than in other forms of inheritance patterns. There is a significant relationship between progression CKD and the levels of proteinuria at the first assesment. The development rate of CKD (33.3%) was significantly higher in AR patients than in other forms of inheritance patterns. 4 patients with AD had no CKD or hearing loss. Hearing loss rate of AR patients (86.7%) was found to be statistically higher than X-linked patients (30.8%). The diagnosis of retinal pigment epithelium in two patients, anterior lenticonus in one patient and keratoconus in one patient was observed. Biopsy was performed in

30 patients. 17 patients were diagnosed with AS through kidney biopsy and 1 patient was diagnosed with AS through skin biopsy. 12 patients who were not compatible with AS, as a result of pathology, were found to be diagnosed through genetic studies. Out of 17 mothers with X-linked heterozygous, 13 (76.4%) were found to have hematuria, 9 (53%) were found to have proteinuria accompanying hematuria, and one was found to be in the CKD process. No one in the process of CKD or with a history of hearing loss was found in parents of AR patients. When the parents of four AD patients were examined, two fathers of them were found to have renal transplant and hearing loss. A total of six fathers were on follow-up after kidney transplantation. Four of them were the fathers of the X-linked heterozygous carrier girls. The other two were fathers of AD patients. Hearing loss was detected in ten siblings and eight of them were AR patients, two of them were brothers of X-linked patients. Hematuria and proteinuria were found in 21 siblings, and only hematuria was found in 3 siblings. It was learned that 2 siblings were on follow-up after kidney transplantation, 1 was on dialysis and 1 was on follow-up in the CKD process. Siblings with transplant and CKD are siblings of patients with X-linked and AR, as in our patients. As a result, AS can be presented in a wide range from hematuria and / or proteinuria to ESRD. Genetic testing is important in terms of early diagnosis and treatment since it can be diagnosed without the development of biopsy findings. Kidney disease can also be serious in female carriers with X-linked inheritance pattern. It is possible to diagnose earlier if the family has a history of kidney disease or sensorineural hearing loss. Therefore, it is important to evaluate and follow up individuals with no symptoms in this regard.

Keywords: glomerular basement membrane, type 4 collagen, hematuria, chronic kidney disease, sensorineural hearing loss

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Alport sendromu	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Genetik	3
2.1.4. Patogenez	5
2.1.5. Klinik bulgular	8
2.1.6. Tanı	12
2.1.7. Tedavi	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Çalışma Planı ve Hastalar	16
3.2. Veri Toplama Araçları	16
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	16
3.4. Etik Kurul Onayı	17
4.BULGULAR	18
5.TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7.KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

AS	: Alport sendromu
APSGN	: Akut poststreptokoksik glomerulonefrit
ADE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ARB	: Anjiyotensin reseptör bloker
CsA	: Siklosporin A
EM	: Elektron mikroskop
FSGS	: Fokal segmental glomeruloskleroz
GBM	: Glomerüler bazal membran
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
HT	: Hipertansiyon
IM	: Işık mikroskop
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KB	: Kan basıncı
MDH	: Minimal değişiklik hastalığı
NGS	: Yeni nesil dizileme
OR	: Otozomal resesif
OD	: Otozomal dominant
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
SMA	: Süperior mezenterik arter

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Normal $\alpha3$ - $\alpha4$ - $\alpha5$ ağı	6
Şekil 2.2. (a) Ağır COL4A5 mutasyonunun etkisi, (b) COL4A5 missense mutasyonunun etkisi	7
Şekil 4.1. Proteinüri derecesine göre kronik böbrek hastalığı gelişme durumu	22
Şekil 4.2. Kronik böbrek hastalığı gelişen hastaların kalıtım şekillerine göre dağılımı	24
Şekil 4.3. İşitme kaybı olan hastaların kalıtım şekline göre dağılımı	27
Şekil 4.4. ADE inhibitörü tedavi öncesi 24 saatlik idrar protein miktarının cinsiyete göre dağılımı	31

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri	18
Tablo 4.2. Hastaların Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne başvuru sırasındaki hematüri ve proteinüri düzeyleri ve kan basıncı ölçümleri	20
Tablo 4.3. Hastaların kalıtım şekillerine göre dağılımı	20
Tablo 4.4. Hastaların genetik analiz sonucuna göre dağılımı	21
Tablo 4.5. Kronik böbrek hastalığı gelişen hastaların cinsiyete göre dağılımı	21
Tablo 4.6. Proteinüri derecesine göre kronik böbrek hastalığı gelişme durumu	22
Tablo 4.7. Kronik böbrek hastalığı gelişen hastaların hematüri durumuna göre dağılımı	23
Tablo 4.8. Kronik böbrek hastalığı gelişen hastaların kalıtım şekillerine göre dağılımı	24
Tablo 4.9. Kronik böbrek hastalığı gelişen hastaların işitme değerlendirmesine göre dağılımı	25
Tablo 4.10. İşitme kaybı saptanan hastaların kalıtım şekline göre dağılımı	26
Tablo 4.11. İşitme kaybı gelişim yaşının kalıtım şekline göre dağılımı	27
Tablo 4.12. İşitme kaybı gelişen hastaların cinsiyete göre dağılımı.	28
Tablo 4.13. ADE inhibitörü tedavisi öncesi ve son değerlendirme sırasındaki idrar protein miktarları	29
Tablo 4.14. ADE inhibitörü tedavisi öncesi ve son değerlendirme sırasındaki idrar protein miktarlarının cinsiyete göre değerlendirilmesi	30
Tablo 4.15. ADE inhibitörü tedavisi öncesi ve son değerlendirme sırasındaki idrar protein miktarlarının kalıtım şekline göre karşılaştırması	32
Tablo 4.16. Hastaların ilk başvuru ve son değerlendirme sırasındaki tahmini GFH değerlerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi	32
Tablo 4.17. Hastaların ilk başvuru ve son değerlendirme sırasındaki tahmini GFH değerlerinin kalıtıma göre	33

	değerlendirilmesi	
Tablo 4.18.	Hastaların annelerinin idrar bulgularının hastaların kalıtım şekillerine göre değerlendirilmesi	35
Tablo 4.19.	Hastaların annelerinin tahmini GFH değerlerinin kalıtım şekillerine göre değerlendirilmesi	36
Tablo 4.20.	Hasta annelerinin serum kreatinin değerlerinin kalıtım şekillerine göre değerlendirilmesi	36
Tablo 4.21.	Hastaların babalarının bulgularının, kalıtım şekillerine göre değerlendirilmesi	37
Tablo 4.22.	Hastaların babalarının tahmini GFH değerlerinin kalıtım şekillerine göre değerlendirilmesi	38
Tablo 4.23.	Hasta babalarının serum kreatinin değerlerinin kalıtım şekillerine göre değerlendirilmesi	38

1.GİRİŞ

Alport sendromu (AS); herediter nefrit, sensörinöral işitme kaybı ve oküler anormalliklerden oluşan nadir, ilerleyici, genetik bir glomerüler hastalıktır (1). AS'ye glomerular bazal membranın (GBM) bir komponenti olan tip IV kollajen proteininin $\alpha 3$, $\alpha 4$ ve $\alpha 5$ zincirlerini kodlayan *COL4A3*, *COL4A4* ve *COL4A5* genlerindeki mutasyonlar neden olmaktadır. Olguların çoğunluğunda X'e bağlı kalıtım görülür ve *COL4A5* gen mutasyonları neden olmaktadır. Daha nadir olarak *COL4A3* veya *COL4A4* genlerindeki mutasyonların neden olduğu otozomal dominant (OD) veya otozomal resesif (OR) kalıtım görülebilmektedir (2).

Hastaların mutasyona göre fenotipi geniş bir spektrum göstermektedir. AS'nin kliniği ve mutasyonlar arasındaki genotip-fenotip ilişkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. *COL4A5* hemizigot mutasyonu olan erkek hastalar daha ağır etkilenirken, heterozigot taşıyıcı kadınlar mikroskopik hematüriden son dönem böbrek hastalığına (SDBH) kadar geniş bir spektrumda bulgu gösterebilmektedir (3-5). Mutant tip IV kollajen sentezi; GBM'de bozulma, podositlerde silinme, glomeruloskleroz ve fibrozise neden olarak ileri yaşlarda SDBH'ye yol açar. Avrupa'da tedavi edilmemiş hastalarda SDBH ortalama yaşı 22 (7-39 yaş arasında) olarak bildirilmiştir (6).

AS tanısı genellikle ilk dekatta hafif hematüri ve düşük düzeyde proteinüri ile konulmaktadır. Hastalık ilerledikçe ciddi proteinüri ve progresif böbrek yetmezliği gelişmektedir. Hastalığa erken teşhis konulması, erken tedavi ile SDBH'ye progresyonun yavaşlatılabilmesi nedeniyle önemlidir. Ailede makrohematüri veya kronik böbrek hastalığı olan taşıyıcı birey olsa bile klinisyenin ayırıcı tanısında yer almazsa genellikle tanı almamaktadır. İzole hematüri ile gelen hastaların erken tanısında genetik değerlendirme erken müdahaleye fırsat verebilmesi nedeniyle önem arz etmektedir (6).

Çalışmamızda Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde AS tanısı ile takipli hastaların verilerinin değerlendirilmesi ve literatürle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Alport sendromu

2.1.1. Tarihçe

Pek çok alanda olduğu gibi nefrolojik hastalıklarda da etiyolojik bir etken olarak kalıtım arayışı zaman zaman çalışılmış ve literatürde bildirilmiştir. Dr. Guthrie 1902 yılında tekrarlayıcı hematürisi olan bir aile bildirmiştir (7). Dr. Alport ise aynı ailede hematüriyle beraber işitme kaybı geliştiğini, erkeklerin üremi sebebiyle ölmesine rağmen, kadınların ileri yaşlara kadar yaşadığını tespit etmiştir. Daha sonraları kendi adıyla anılacak olan bu hastalık, ilk kez Dr. Arthur Cecil Alport tarafından 1927 yılında tanımlanmıştır. *“Ailenin erkek üyelerinin nefrit ve sağırılık gelişme eğilimi vardır ve kural olarak çok yaşamazlar. Kadınlarda sağırılık ve hematüri bulunur ve uzun süre yaşarlar.”* şeklinde bildirmiştir (8). Bu hastalarda görme sorunları 1956’da Sohar tarafından belirtilmiştir (9). Alport sendromunun genetiği pek çok tartışmaya konu olmuştur. Genel olarak bu bozukluğun heterojen olduğu ve birkaç farklı genetikten oluşabileceği düşünülmekteyken, soyağaçlarının çoğunluğunu X’e bağlı kalıtımın açıklayabileceği düşünülerek ilk olarak 1988 yılında AS’deki defektif genin X kromozomunun uzun kolu üzerinde olduğu gösterilmiştir (10). 1990’lı yıllarda COL4A5, COL4A4, COL4A3 genleri keşfedilerek AS’nin bu genlerdeki mutasyonlara bağlı olarak hatalı tip IV kollajen sentezi sonucunda oluştuğu anlaşılmıştır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Alport sendromu farklı coğrafi ve etnik gruplarda rapor edilmiştir. Genel popülasyondaki insidansı bilinmemekle birlikte, Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) AS’nin SDBH olan çocukların %3’ünü ve yetişkinlerin %0,2’sini oluşturduğunu göstermektedir (11). Böbrek biyopsisi yapılan çocuklarda, biyopsi endikasyonu olarak insidansı yüzde 1 ila 12 arasında değişmektedir (11-13). ABD’deki AS’nin gen sıklığı, 30.000 ila 60.000 etkilenen birey olduğunu düşündüren 1/5.000 ila 10.000

olarak belirtilmiştir (14). İsveç'te yapılan bir çalışmada X'e bağlı Alport sendromu olan erkek hasta insidansı 17.000 canlı erkek doğumda 1 olduğu bildirilmiştir (15).

2.1.3. Genetik

Alport sendromu, tip IV kollajen proteinini kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan primer bir bazal membran hastalığıdır (1). Mutasyonların tip IV kollajen sentezini ve/veya tip IV kollajen protomerlerinin ve ağlarının oluşumunu bozduğu gösterilmiştir. Tip IV kollajenin altı farklı alfa zinciri bulunmaktadır. Bu zincirler kollajen olmayan C-terminal bölgelerinin spesifik etkileşimleri yoluyla $\alpha 1-1-2$, $\alpha 3-4-5$ ve $\alpha 5-5-6$ olmak üzere üç tane üçlü sarmal protomer oluşturur. Bu protomerler, C-terminali ve N-terminal etkileşimleri ile uçtan uca bağlantılar yoluyla kollajen ağları halinde düzenlenir (16). Tip IV kollajenin yapısını oluşturan bu altı zincirin genleri tanımlanmış ve lokalize edilmiştir. Üç kromozom üzerinde dağılan altı farklı gen tarafından kodlanmaktadır. *COL4A1* ve *COL4A2* 13. kromozom üzerinde (13q34), *COL4A3* ve *COL4A4* 2. kromozom üzerinde (2q35-37), *COL4A5* ve *COL4A6* X kromozomu üzerinde (Xq22.3) bulunmaktadır (17). Etkilenen ailelerin genetik analizleri farklı kalıtım şekilleri ile tanımlanmıştır. Kalıtım frekansları X'e bağlı hastalık için %80, otozomal resesif hastalık için %15, otozomal dominant hastalık için %5'ten daha az olarak bildirilmiştir(18). Hastaların fenotiplerindeki geniş değişkenlik ve eksik penetrasyon varlığı, Mendel kalıtım modelinin bu hastalığın genetik kontrolünü açıklamada yetersiz olduğunu göstermesi nedeniyle yapılan çalışmalarda alternatif bir model olarak digenik kalıtım da bazı olgu raporlarında bildirilmiştir (19). Bununla birlikte, Alport ailelerinde yeni nesil dizileme (NGS) ile yapılan çalışmalar otozomal dominant Alport sendromunun önceki çalışmalardan daha sık olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir (20, 21).

X'e bağlı kalıtım; Alport sendromu vakalarının çoğunluğunu oluşturmaktadır. Tip IV kollajenin $\alpha 5$ zincirini kodlayan X kromozomundaki *COL4A5* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (22). *COL4A5* geni, 250 kb büyüklüğünde, 51 ekzona sahip ve 1685 aminoasitten oluşan bir protein kodlamaktadır (17). Bu gende

hastalığa yol açan 300'den fazla mutasyon saptanmıştır (23). Bu mutasyonların patogenetik rolü fare modeli ile doğrulanmıştır. İnsanda nonsense mutasyon olan G5X mutasyonu fare *COL4A5* genine hedefleyerek fare modeli üretilmiş, nonsense mutasyonda öngörüldüğü gibi, hemizigot mutant erkek farelerde $\alpha 5$ zinciri (IV) oluşmamış ve heterozigot taşıyıcı dişi fareler $\alpha 5$ (IV) zincir ekspresyonu için mozaik olarak gözlenmiştir. Mutant erkek fareler ve taşıyıcı dişi fareler fertil olarak üreme yaşına kadar gelmiştir. Ancak mutant erkek fareler ağırlıklı olarak 6 ila 34 yaşlarında, taşıyıcı dişi fareler ise 8 ila 45 yaşlarında kaybedilmiştir. Proteinüri, azotemi, progresif böbrek glomerül ve tübülointersitisyel histolojik anormallikleri göstermişlerdir. Glomerüler bazal membranın lamellasyon ve ayrılma dahil ultra-yapısal anormallikleri, insan X' e bağlı kalıtılan AS'nin karakteristiği olarak belirtilirken, yapılan çalışmada tarif edilen fare modeli de temel klinik ve patolojik bulgularını desteklemiştir (24). Bu kalıtım şeklinde etkilenen ailelerde önemli klinik özelliklere yol açtığı bilinmektedir. Babadan oğula geçiş olmaz, çünkü babadan oğluna yalnızca etkilenmemiş Y kromozomunu geçmektedir. X'e bağlı Alport sendromlu kadınlar hastalığa neden olan mutasyonlar için heterozigottur. Neredeyse tüm heterozigot bireyler bir dereceye kadar hematüriye sahiptir ve bir kısmında SDBH görülmektedir (25). Kadın taşıyıcı bireylerde X kromozomunun lyonizasyonuna (X kromozomunun inaktivasyonu) bağlı olarak hastalığın seyri ve penetransı büyük değişiklikler gösterir. Sonuç olarak, X'e bağlı Alport sendromlu kadınların çoğunda, hücrelerin yaklaşık olarak yarısı mutant X genini ve kalan hücreleri normal *COL4A5* genini eksprese eder, bu da genellikle etkilenen erkeklerde olduğundan daha az şiddetli bir fenotipe yol açar. X inaktivasyonunun heterozigotlarda böbrek sonuçları üzerindeki etkisi, X'e bağlı Alport Sendromu fare modelinde doğrulanmıştır (26).

Otozomal resesif kalıtım; *COL4A3* veya *COL4A4* genlerindeki genetik bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Bu genler sırasıyla $\alpha 3$ (IV) ve $\alpha 4$ (IV) zincirlerini kodlamaktadır. 2. kromozom üzerinde (2q35-37) lokalize olduğu saptanmıştır. *COL4A3* geni 52 adet ekzon içerir. *COL4A4* geni ise 48 ekzondan oluşur. Akraba evliliği varsa, anne ve babanın her ikisinde de hastalık mevcutsa ya da anne ve

babada ağır bulgular yoksa da (izole hematüri olabilir ya da semptom gözlenmeyebilir) otozomal resesif AS görülebilmektedir. Kadınlar erkeklerde olduğu gibi ciddi bir şekilde etkilenir ve her iki cinsiyette görülen klinik bulgular erkeklerde klasik X'e bağlı Alport sendromundaki bulgular ile benzer olarak belirtilmiştir (27).

Otozomal dominant kalıtım; *COL4A3* veya *COL4A4* genlerindeki heterozigot mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu formun klinik ve patolojik özellikleri, X'e bağlı hastalığın bulgularına benzemektedir ancak böbrek fonksiyonunun bozulması daha yavaş seyirlidir ve oküler bulgular daha nadir olarak gösterilmiştir (28). *COL4A3* veya *COL4A4* genlerinde heterozigot mutasyon olan bazı hastalar progresif böbrek hastalığı gösterirken, bazı bireylerde ise ilerleyici olmayan veya çok yavaş ilerleyen böbrek hastalığı görülmesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalar bu genlerdeki mutasyonlar dışındaki genetik faktörlerin klinik özellikleri etkileyebileceğini öne sürmektedir (1, 29-31).

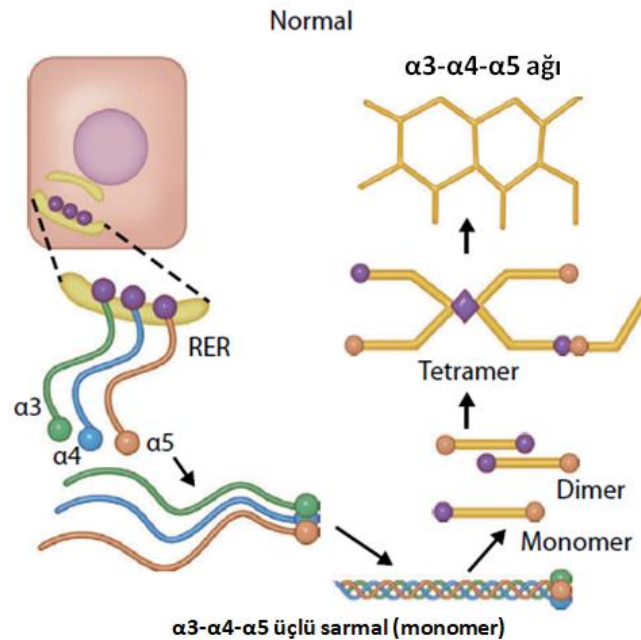
Digenik kalıtım; *COL4A3*, *COL4A4* ve *COL4A5*'te nadiren digenik kalıtım ile birlikte bulunan mutasyonları olan hastalar bildirilmiştir (19).

2.1.4. Patogenez

AS'de tip IV kollajen proteininin α zincirini kodlayan 3 farklı gendeki mutasyonlara bağlı olarak böbrek GBM'inde patolojik değişiklikler görülür. Tip IV kollajen 6 adet α zincirinden oluşur. Bu zincirler $\alpha1\alpha1\alpha2$, $\alpha3\alpha4\alpha5$, $\alpha5\alpha5\alpha6$ olarak heterotrimer oluşturur. Bu heterotrimer yapılar bazal membranın yapı ve fonksiyonunda önemlidir (32, 33) (Şekil 2.1.).

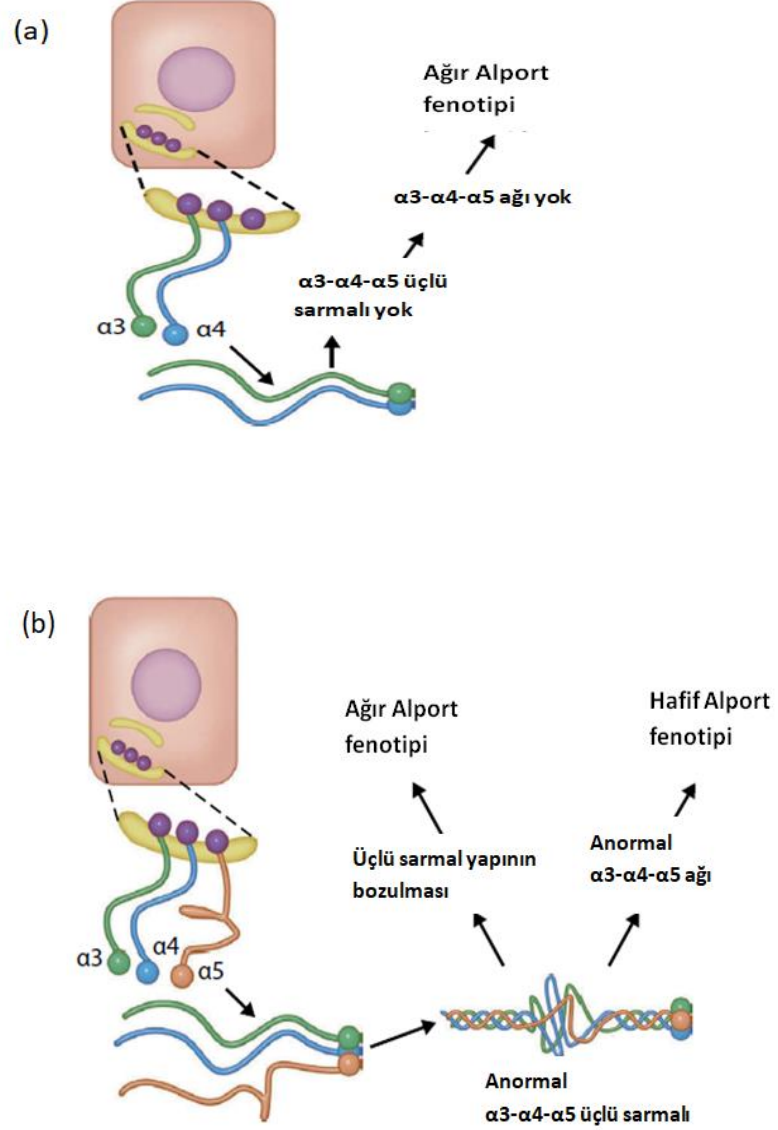
Embriyogenez sırasında $\alpha1\alpha1\alpha2$ bütün bazal membranlarda bulunurken; gelişim sürecinde GBM, kohlea, gözler, testis, akciğerlerde $\alpha3\alpha4\alpha5$ ile, Bowman kapsülü, deri, özefagus ve düz kaslarda $\alpha5\alpha5\alpha6$ ile parsiyel olarak yer değiştirir. Bu değişimin $\alpha3\alpha4\alpha5$ 'in mekanik olarak daha stabil olmasının rol aldığı düşünülmektedir. $\alpha3\alpha4\alpha5$ ağı sistein aminoasidinden ve protomerler arasında oluşan disülfid bağlarından zengindir. Bu sebeple proteolize dirençlidir. $\alpha1\alpha2\alpha1$ ağına ise protomerler arasında disülfid bağları yoktur ve proteolize dayanıksızdır.

Böbrekte, plazma glomerüler kapillerlerden geçerken, ultrafiltrasyon sebebi ile proteazların (kollajenaz, katepsin vb) yoğunluğu artar. Bu da zaman içinde, zaten proteolize dayanıksız olan $\alpha1\alpha2\alpha1$ tip IV kollajen ağını ve dolayısıyla GBM'i tahrip eder. $\alpha3\alpha4\alpha5$ trimeri sadece podositler tarafından üretilir, bu yüzden AS'de podositler önemlidir. $\alpha1\alpha1\alpha2$ ise glomerüldeki her üç hücre (podosit, endotelial hücre, mezangial hücre) tarafından da üretilmektedir. AS'de $\alpha3\alpha4\alpha5$ ağı oluşamaz ve embriyogenez sırasında $\alpha1\alpha1\alpha2$ heterotrimeri kalıcı olmaktadır. Örneğin, ağır *COL4A5* mutasyonları (büyük delesyon, *frame-shift* mutasyonları, prematür stop kodonları vb.) $\alpha5$ (IV) zincirlerinin sentezlenememesiyle sonuçlanır ve $\alpha3\alpha4\alpha5$ (IV) trimer oluşumunu önlemektedir. Benzer şekilde, ağır *COL4A3* veya *COL4A4* mutasyonları da $\alpha3\alpha4\alpha5$ (IV) ağının bazal membranda yokluğuna yol açarak ağır Alport hastalığı fenotipi oluşmasına yol açmaktadır. Küçük *missense* mutasyonlar anormal $\alpha3\alpha4\alpha5$ (IV) ağı oluşumuyla bir miktar bazal membranda depolanmaya izin vererek hafif Alport hastalığı fenotipi oluşmasına yol açabilmektedir (33) (Şekil 2.2.).



Şekil 2.1. Normal $\alpha3\text{-}\alpha4\text{-}\alpha5$ ağı*

*(33) no' lu yayından alınmıştır.



Şekil 2.2. (a) Ağır *COL4A5* mutasyonunun etkisi, **(b)** *COL4A5* missense mutasyonunun etkisi *

*(33) no' lu yayından alınmıştır.

GBM' in filtrasyon bariyerinde önemli olması nedeniyle podosit oryantasyon farklılığı, slit diyafram bozukluğu, podosit kaybı neticesinde proteinüri oluşur. Etkilenmiş podositler bu bozukluğu ve hasarı yakınındaki sağlıklı podositlere de aktarır. GBM'den ayrılır ve apoptozis oluşur. Zamanla bu değişiklikler ekstraselüler matrikste aşırı birikim ve glomeruloskleroza yol açar (34). Proteinüri, proksimal

tübül hücrelerinde aşırı protein birikimine, bu da proksimal tübül hücrelerinde inflamatuvar ve vazoaktif genleri aktive ederek interstisyuma vazoaktif ve inflamatuvar maddelerin salınımına yol açar. Bu maddeler ise epitelyal-mezenkimal transdiferansiyasyonu (proksimal tübül hücrelerinin tübüler interstisyuma göç ederek fibroblasta dönüşmesi) ve fibroblast proliferasyonunu artırarak fibrozise yol açar (33, 35).

2.1.5. Klinik bulgular

Alport sendromunun klasik sunumu, X'e bağlı hastalığı olan erkek bireylerin klinik belirtilerine dayanır. Bu özellikler arasında, son dönem böbrek hastalığına ilerleyen glomerüler hastalık, duyuşal işitme kaybı, oküler anormallikler yer almaktadır. Bazı vakalarda leiomyomlar görülmekle birlikte; görece genç erkek hastalarda, torasik ve abdominal aort anevrizmaları ve ayrıca tek bir intrakranial anevrizma vakası literatürde bildirilmiştir (36, 37).

2.1.5.1. Böbrek bulguları

Hematüri, proteinüri ve albuminüri incelemesi böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önemlidir. Hematüri hastalığın esas ve başlangıç böbrek bulgusudur (38). Kalıtım şekliinden bağımsız, proteinüri varlığı progresif renal hastalık için artmış riske işaret etmektedir (39).

Mikroskopik hematüri X'e bağlı AS ile izlenen erkek hastaların hemen tamamında görülmekteyken, kadın taşıyıcıların ise %95'inde saptanmıştır (40). Hemizigot erkeklerdeki mikroskopik hematüri infant döneminden itibaren devamlıdır ve solunum yolu enfeksiyonları veya egzersizler sonrasında (IgA nefropatisine benzer şekilde) makroskopik hematüri atakları genellikle 15 yaşından önce % 60-70 oranında görülebilmektedir. Kadın heterozigot X'e bağlı AS olan hastalarda ise aralıklı hematüri vardır ve %10'unda hiç hematüri görülmeyebilmektedir (41). 10 yaşına kadar hematürisi olmayan erkek çocukların Alport sendromu olma olasılığı düşük olarak belirtilmiştir (11). Otozomal resesif AS'

li hastalarda da X'e bağlı hastalıklardakine benzer şekilde hemen hemen hepsinde devamlı mikroskopik hematüri vardır ve aralıklı gross hematüri görülebilmektedir.

Proteinüri başlangıçta hafif düzeyde olmakla birlikte hayatın ilk yılında görülmez ve hastalık ilerledikçe şiddetlenir. X'e bağlı AS'li erkeklerde ve otozomal AS olan hem erkek hem de kızlarda ilerleyen dönemlerde proteinüri gelişir. Yaşla birlikte miktarı giderek artar, başlangıçta mikroalbuminüri görülüp ilerleyen zamanlarda %30 hastada nefrotik düzeyde proteinüri görülebileceği bildirilmiştir. X'e bağlı AS için heterozigot olan kızlarda ciddi proteinüri nadirdir (40, 41).

Hipertansiyon proteinüriye benzer olarak hastalarda genellikle geç gelişen bir bulgudur ve yaşla beraber sıklığı ve ciddiyetinin arttığı bildirilmiştir (38). Otozomal formda cinsiyet farkı yokken X'e bağlı olan formda erkeklerde daha fazla görülmektedir. X'e bağlı AS'li kadın hastalarda nadir olmakla birlikte proteinüri gelişenlerde hipertansiyon görülebilmektedir.

Çocuklukta makroskopik hematüri gelişimi, nefrotik sendrom gelişmesi ve diffüz GBM kalınlaşması SDBH gelişimi için risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (42). X'e bağlı AS'li tüm erkek hastaların sonunda renal replasman tedavisi gerektirdiği; tedavi edilmeyen hemizigot erkeklerin % 50'sinin 25 yaşında, % 80' inin 40 yaşında ve 60 yaşına geldiklerinde tamamının SDBH'ye progrese olduğu bildirilmiştir. X'e bağlı kalıtımda kadın hastalarda ise SDBH gelişim riski 40 yaşına kadar %12, 60 yaşına kadar ise %30 olarak saptanmıştır (40). Otozomal resesif AS'li hastalarda SDBH'nin gelişme zamanı X'e bağlı AS'li erkek bireylere benzer olarak gösterilmiştir, cinsiyet farkı görülmez ve çoğunluğunda 2. veya 3. dekatta SDBH geliştiği gösterilmiştir. Ancak 30'lu ve 40'lı yaşlarda normal böbrek fonksiyonu olan otozomal resesif AS hastaları bildirilmiştir (38). Otozomal dominant AS hastalarında böbrek tutulumunun şiddeti değişkenlik göstermektedir. Bazı hastalarda sadece ilerleyici olmayan mikroskopik hematüri tespit edilirken, hastaların %50'sinin (X'e bağlı AS'li erkek hastaların yaklaşık 2 katı zamanda) 50 yaşında SDBH'ye ilerlediği gösterilmiştir (43). Az sayıdaki otozomal dominant AS'li ailelerin fenotipik incelemesinden, hastaların otozomal resesif AS'li hastalara göre daha hafif seyrettiği

anlaşılmaktadır (30). Otozomal dominant AS hastalarında hem işitme kaybının hem de göz bulgularının daha nadir olduğu bilinmektedir. Ailesel fokal segmental glomerülosklerozu (FSGS) olan hastaların yaklaşık %10' unda, *COL4A3* veya *COL4A4* mutasyonlarının tanımlandığı ve birçok tanı konmamış AS hastası olduğunu bildirilmiştir (44).

SDBH gelişiminin mutasyonun tipi ile de ilişkisi gösterilmiştir (40). Büyük delesyonlar, *stop* kodonuna yol açan *nonsense* veya *frameshift* mutasyonlarında SDBH genellikle 30 yaşından önce gelişmekteyken; *splice-site* mutasyonlar, *missense* mutasyonlar ve ekzon atlayan mutasyonlarda ise genellikle 30 yaşından sonra SDBH geliştiği gösterilmiştir (45). 195 aileden seçilen 401 X' e bağlı AS'li erkek hastanın dahil edildiği *European Community Alport Syndrome Concerted Action* (ECASCA) isimli çalışmada, *COL4A5* mutasyonlarının tipi ile hastaların fenotip ilişkisi araştırılmıştır. Büyük delesyon, *nonsense* veya *frameshift* mutasyonlarda 30 yaşından önce SDBH gelişim oranı %90 iken, bu oran "splice-site" mutasyonlarda %70, *missense* mutasyonlarda %50 olarak bildirilmiştir (46).

2.1.5.2. İşitme bulguları

AS' de hastaların %80'inde yüksek tonda (2000-8000 Hz) sensörinöral işitme kaybı (SNİK) gelişmektedir. Beyin sapının işitsel uyarıya verdiği cevabı değerlendiren çalışmalar, AS'deki işitme kaybından sorumlu organın kohlea olduğunu göstermektedir (47). İnsan temporal kemiği üzerinde, *COL4A3* geninin tahrip edildiği 'knock-out' fare modelinde yapılan çalışmalarda, kohleanın stria vaskülarisindeki değişikliklerin işitme kaybı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (48). Doğumda işitme kaybı yoktur. SNİK sıklıkla çocukluğun son döneminden itibaren görülür; X'e bağlı AS'li erkek hastaların (hemizigot) % 90'ı ve kızların (heterozigot) yaklaşık % 12'si 40 yaşına kadar işitme kaybı ile başvurmaktadır. Otozomal hastalıkta ise, işitme kaybının sıklığı ve ilerleme hızında cinsiyet farklılığı yoktur (40). Mutasyonun şiddeti ile işitme kaybı arasında ilişki vardır. ECASCA çalışmasında, *COL4A5* geninde *missense* mutasyon olan X'e bağlı AS'li erkek hastalarda 30 yaşından önce işitme kaybı gelişme sıklığı %60, diğer mutasyonlarda %90 olarak bulunmuştur (5). İşitme kaybının kızlarda

SDBH'yi öngördüğünü bildiren çalışmalar olmakla birlikte son dönemde yapılan çalışmalarda işitme kaybı olan ve olmayan hastalar arasında SDBH gelişimi açısından fark saptanmamıştır (5, 49).

2.1.5.3. Oftalmolojik bulgular

AS'li hastaların %15-30'unda gözle ilgili patolojiler vardır. Hastaların yaklaşık %40'ında proteinüri gelişiminden önce görülür (50). 30 yaşından önce SDBH gelişiminde prognostik faktördür (51). Hastalarda lens, retina ve korneayı içeren çeşitli oküler bozukluklar bildirilmiştir (52, 53).

Lense ait değişiklikler: Anterior lentikonus, lens kapsülünün incilmesi nedeniyle lensin merkezi bölümünün, lensin ön kapsülüne ve gözün ön kamarasına doğru koni şeklinde çıkıntı yapmasıdır ve AS için patognomonik kabul edilmektedir. Fundus muayenesinde, pupiller bölgenin merkezinde, retinanın kırmızı yansımasının ortasında koyu renkli bir disk şeklinde görülür (sudaki yağ damlacığı görünümü). Görme keskinliği kaybına neden olabilecek subkapsüler katarakt varlığıyla komplike olabilir. Aksial miyopi, lens opasitesi veya ön lens kapsülünün spontan rüptürüne yol açabilir. Kötü prognoz göstergesidir ve daima hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği ve işitme kaybı ile beraberdir. AS'li hastaların %22 kadarında anterior lentikonus tespit edilmiştir (40). Doğumda lentikonus bulunmaz. Adolesan dönemde yavaş yavaş gelişir. Anterior lentikonus, büyük delesyon ve *nonsense* mutasyonlu hastalarda çok daha sık görülürken, *missense* ve *splice-site* mutasyonlu hastalarda daha az görülmektedir (46).

Retina değişiklikleri: Genellikle asemptomatiktir ve anterior lentikonus olduğunda sıklıkla mevcuttur. Bazen AS'nin tek böbrek dışı bulgusu da olabilmektedir. Değişiklikler, foveal alanı çevreleyen retinada yüzeysel olarak yer alan iki taraflı beyaz veya sarı granülasyonlardan oluşur (ayrıca nokta ve benek veya benek retinopatisi olarak da adlandırılır) (54). Bu bulgular AS'ye özgüdür. Bazı hastalarda görme bozukluğuna yol açan makula delikleri görülmüştür (55).

Kornea değişiklikleri: Posterior polimorf distrofi ve tekrarlayan kornea erozyonu gibi bulgular ciddi oküler ağrıya neden olabilir. Posterior polimorf korneal distrofi, anterior lentikonus gibi AS' de tanıyı doğrulamak için kullanılabilir (52).

2.1.5.4. Leiomyomatozis

Leiomyomlar; solunum, gastrointestinal ve dişi üreme yollarında viseral düz kas büyümesi ile karakterize iyi huylu tümörlerdir. Komşu *COL4A6* genine uzanan *COL4A5*'in 5' uçlarında kromozomal mikrodelsiyonu olan X'e bağlı AS'li hastaların yüzde 2 ila 5'inde bulunur (56, 57). *COL4A6* geninin, düz kas farklılaşması ve morfogenezinde rol aldığı bilinmesine rağmen, AS'li köpek modelinde $\alpha 6$ zincirinin düz kas dokusunda gösterilememesi ve bunlarda leiomyomatozis olmaması, *COL4A6* geni yakınında bulunan, henüz tespit edilmemiş farklı bir gendeki mutasyon sonucunda leiomyomatozis gelişebileceğini düşündürmektedir (7,36).

2.1.6. Tanı

AS'ye tanısal yaklaşım; aile öyküsü, idrar analizi, göz ve işitme muayenesini içermektedir. Persistan hematüri, ailede böbrek yetmezliği ve sağırılık öyküsü varlığında AS tanısından şüphelenirse de, tanı genellikle bir cilt veya böbrek biyopsisi veya moleküler test ile doğrulanmaktadır. Renal biyopsi örneğinde, elektron mikroskobu ile tespit edilen glomerüler bazal membranın lamina densasında görülen lamellasyon AS için karakteristiktir. Bununla birlikte genç hastalarda, bu görünüm mevcut olmayabilir. X' e bağlı AS'li erkekler bireylerde, GBM ayrışmasının görülme oranı 10 yaşına kadar yaklaşık yüzde 30 iken, 30 yaşına kadar yüzde 90'lara çıkmaktadır (58). Tip IV kollajen için immünfloresan boyama kullanılırsa ve GBM'in tip IV kollajenin $\alpha 3$, $\alpha 4$ ve/veya $\alpha 5$ zincirlerinin yokluğunu veya anormal dağılımını gösterirse; tanı, lamine GBM bulgusu olmadan da konulabilmektedir. *COL4A5* mutasyonundan şüphelenilen hastalarda daha az invazif bir yöntem olan cilt biyopsisi kollajen $\alpha 5$ zinciri deri bazal membranında bulunuyor olması nedeniyle tanıda kullanılabilir. Biyopsi örneğinde $\alpha 5$ zinciri olmaması, X'e bağlı AS

tanısını destekler, ancak *COL4A5 missense* mutasyonu veya *COL4A3* ya da *COL4A4* mutasyonu olan AS hastalarında cilt biyopsisi tanıda yeterli değildir (2).

Moleküler genetik testler invaziv olmaması ve daha doğru sonuç vermesi nedeniyle tercih edilen tanısal prosedür haline gelmiştir. Böbrek hastalığının ilerleme hızı altta yatan mutasyona bağlı olabileceğinden; moleküler analiz, böbrek veya cilt biyopsisinden daha fazla prognostik veri sağlamaktadır. Ailesinde AS tanılı bireyler olan hastalar için, öncelikle moleküler genetik testler tercih edilebilir. Yakın akrabalarından canlı donör seçiminde Alport sendromunun genetiği ve doğal seyri bilinirse son dönem böbrek hastalığı riski taşıyan aile bireyleri donör olarak seçilmezler. Ancak taşıyıcı durumunun kesin olarak dışlanması için *COL4* geninin sekanslamayla mutasyon analizinin yapılması gerekir. Bu yöntemler rutin olarak yapılmıyorsa da seçilmiş vakalarda oldukça bilgi vericidir. Hasta ve aile bireyelerine uygun genetik danışma verebilmek için kesin tanı şarttır. Eğer hasta klinik olarak semptomatik ve hastalıktan şüpheleniliyorsa tanıyı koymak için genetik test, renal biyopsiye bir alternatiftir. Ailesinde AS'li birey öyküsü olmayan ancak oküler veya işitme bulguları olan ya da ailede hematüri veya SDBH öyküsü olan hastalarda tanıya yönelik öncelikle genetik testler planlanabilir. Maliyetinin azalması ve kullanılabilirliğinin artması durumunda moleküler genetik inceleme endikasyonlarının genişleyeceği öngörülmektedir (19).

Yakın zamanda AS'den sorumlu tip IV kollajen mutasyonlarının fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ve/veya steroid-dirençli nefrotik sendrom (SRNS) ile ilişkili olabileceği, AS'nin ilerleyen dönemlerinde histolojik olarak FSGS bulguları görülebileceği tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda hematüri ve nefrotik sendrom kliniği ile başvuran ve histolojik olarak FSGS bulguları mevcut olan vakalarda *COL4A* mutasyonu saptandığı bildirilmiştir (44, 59). FSGS ile ilişkili *COL4A* mutasyonları olan hastalarda klinik verilerle AS'den şüphelenilmeyebilir ve bu nedenle *COL4A* mutasyonları için genetik inceleme dışında tanı koyma olasılığı olmamaktadır. Bu durum FSGS için genetik test panellerine *COL4A3*, *COL4A4* ve *COL4A5*'i dahil etme gerekliliğini desteklemektedir. Steroid tedavisine dirençli olup çoklu immünsupresif tedavi alan hastalarda genetik inceleme yapılarak *COL4A*

mutasyonu saptanması halinde gereksiz immüsupresif tedavi verilmesinin önlenebileceği düşünülmektedir (44).

2.1.7. Tedavi

AS'nin spesifik bir tedavisi henüz yoktur. AS tanısı konulduğunda ya da risk altındaki çocuklar için bir yaşından itibaren mikroalbüminüri ve proteinüri için yıllık izlem önerilir. Aşkar proteinüri varlığında, proteinüriyi ve glomerüloskleroza azalttığı, hastalık progresyonunu yavaşlattığı gösterilen anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri tedavide ilk seçenek olarak tavsiye edilmektedir (60). ADE inhibitörlerinin, intraglomerüler basıncı azaltarak GBM'in zedelenmesini yavaşlattığı belirtilmiştir. ADE inhibitörüne erken dönemde başlamanın SDBH başlangıcını ertelediği ve yaşam beklentisini artırdığı gösterilmiştir (6, 61).

Az sayıda AS'li hasta üzerinde (masif proteinürili sekiz hasta) yapılan bir çalışmada siklosporin A'nın (CsA), tedavinin erken döneminde proteinüriyi belirgin şekilde azalttığı gözlenmiştir (62). Bu hastalara 7-10 yıl süreyle CsA tedavisi devam edilmiş (ortalama 8,4 yıl) ve bu sürenin sonunda yapılan incelemelerde kreatinin klirenslerinin sabit kaldığı, proteinürinin olmadığı veya tedavi öncesine göre belirgin derecede düşük olduğu, tedavinin beşinci yılındaki böbrek biyopsi bulgularının tedavi öncesiyle aynı olduğu ve böbrek biyopsisinde CsA toksisitesine ait bulgular izlenmediği belirtilmiştir (63). CsA'nın bu yararlı etkisinin, lenfokin salınımının inhibisyonu, renal vazokonstriksiyon veya GBM'in geçirgenliğine etkisi yoluyla olabileceği öne sürülmüştür (63). Hayvan X'e bağlı AS modeli kullanılarak yapılan başka bir çalışmada ise CsA'nın AS'nin klinik ve patolojik ilerleyişini yavaşlattığı, fakat durdurmadığı, bu etkinin CsA'nın glomerüler hemodinamiyi değiştirip GBM'in bozulmasını yavaşlatılmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (64). Bununla birlikte yapılan son çalışmalar siklosporinin idrar proteinini azaltmakta güçlü bir etkisi olmasına rağmen, intersitisyel fibrozisi artırdığı ve renoprotektif etkisinin olmadığını göstermiştir (65-67).

SDBH gelişen AS'li hastalarda renal replasman tedavileri (diyaliz ve böbrek transplantasyonu) uygulanmaktadır. Transplantasyon sonrası hasta ve renal allograft yaşam süresi, diğer hasta gruplarıyla yani genel ortalamayla aynıdır (68). AS'li hastalarda donör böbreğinde normal bir glomerüler bazal membran mevcut olması nedeniyle böbrek nakli sonuçları oldukça iyidir. Böbrek transplantasyonu yapılan 42 AS'li hastadaki 1, 5 ve 10 yıllık yaşam süreleri sırasıyla %95,1, %90,2, %80,5, graft yaşam süreleri ise sırasıyla %86,8, %66, %45,3 bulunmuştur (68). AS'li böbrek alıcılarının hemen hemen hepsinde anti-GBM antikoru gelişmesine rağmen, sadece %2-4'ünde transplantasyon sonrası anti-GBM hastalığı geliştiği gösterilmiştir (45, 68). Bu antikolar, a3, a4 ve a5 zincirlerine karşı gelişmektedir. AS'li hastalarda a3, a4 ve a5 zincirleri böbrekte bulunmaması ve yabancı olarak algılanması nedeniyle bu durumun ortaya çıktığı düşünülmüştür. Anti-GBM hastalığının gelişme riski erkeklerde, işitme kaybı olanlarda ve 30 yaşından önce SDBH gelişenlerde daha yüksek olduğu ve %75'inde ilk bir yılda geliştiği gösterilmiştir (69). AS'den sorumlu olan genlerin bulunması, gen tedavisinin de bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmüştür (70). *COL4A5* geninin GBM'den geçip podositlere girmesi zor olması nedeniyle önceleri AS gen tedavisi için uygun olarak düşünülmemiştir (71). Fakat 1996 yılında Heikkilä ve arkadaşları yeni bir gen transfer yöntemi (adenoviral vektörün 2-12 saat süreyle perfüzyonu) ile glomerüler hücrelere gen transferi gerçekleştirilmiştir (72). Aynı grup bu gen transfer yöntemini kullanarak domuz glomerüler hücrelerine *COL4A5* genini yerleştirmeyi başarmıştır (73). Daha sonra köpekler üzerinde de aynı yöntemi kullanarak GBM'de a3, a4, a5 protomerinden oluşan tip IV kollajen ekspresyonunu sağlamışlardır (71). Halen klinik uygulanabilirliği sağlamak amacıyla prelinik gen tedavi çalışmaları devam etmektedir (74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı ve Hastalar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda son on yılda Alport sendromu tanısıyla takip edilen 45 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Veri Toplama Araçları

Çalışmaya dahil edilen hastaların tıbbi kayıtları, arşiv dosyalarından ve Hacettepe Tıp Fakültesi hastane enformasyon sisteminden incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, akrabalık, aile öyküsü, başvuru şikayetleri, tanı sırasındaki ve takipteki işitme ve göz muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri (böbrek fonksiyon testleri), patoloji rapor sonuçları, genetik analiz sonuçları ve son kontroldeki aile bireylerinin tam idrar tahlili ve böbrek fonksiyon testleri incelenmiştir. '*Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı= Kas faktörü x boy (cm)/serum kreatinin konsantrasyonu (mg/dl)*' formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS) versiyon 23 kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, en düşük, en yüksek, ortanca, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Shapiro Wilk testi ve grafikler yardımıyla kontrol edilmiştir. Nicel verilerin analizinde normal dağılan veriler için parametrik testlerden İki Ortalama Arasındaki Farkın Anlamlılık Testi (t testi) ve Tek Yönlü Varyans Analizi (Anova) testi, normal dağılmayan veriler için ise parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin analizinde Ki-kare testi, test koşulları sağlanmadığında Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır. Korelasyon analizinde Pearson ve Spearman korelasyon katsayılarından uygun olanlar kullanılmıştır.

3.4. Etik Kurul Onayı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 20.06.2019 tarihli ve KA-19073 kayıt numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

4.BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda Alport sendromu tanısı ile takipli 45 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $14,2 \pm 5,2$ yıl (5,3- 25 yaş) , kliniğimize başvuru anındaki yaş ortalaması $7,0 \pm 3,7$ yıl (1,4-15,6 yaş) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1). Çalışmada yer alan hastaların 24'ü (%53,3) kız, 21'i (%46,7) erkek olup kız/erkek oranı 1,1'dir.

Hastaların takip süresi ilk başvuru zamanından son vizite kadar olan süre olarak alınmış, çalışmaya katılan hastaların ortalama takip süresi $6,7 \pm 4,6$ yıl (0,1-17,0 yıl) olarak hesaplanmıştır.

Hastaların aile öyküsü incelendiğinde 23 hastanın (%51,1) annesi ile babası arasında akrabalık olduğu görülmüştür (Tablo 4.1.). Otuz dokuz hastanın (%86,7) toplam 70 akrabasında böbrek hastalığı öyküsü olduğu dosya kayıtlarından görülmüş ve bu akrabaların tanıları incelendiğinde 9'u diyaliz sürecinde olmak üzere 19'unun (%27,1) KBH nedeniyle takip edildiği, 19' unun (%27,1) böbrek nakli sonrası takipte, 16'sının (%22,9) Alport sendromu tanısıyla, 1'inin (% 1,4) FSGS tanısıyla, 5'inin (%7,1) hematüri, 10'unun (%14,3) proteinüri nedeniyle takip edildiği öğrenilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.

		Hasta Sayısı n (%)	Ortalama± SS (en küçük- en büyük) (yıl)
Yaş (yıl)		45 (100,0)	$14,2 \pm 5,2$ (5,3- 25,0)
Başvuru Yaşı (yıl)		45 (100,0)	$7,0 \pm 3,7$ (1,4- 15,6)
Takip Süresi (yıl)		45 (100,0)	$6,7 \pm 4,6$ (0,1- 17,0)
Cinsiyet	Kız	24 (53,3)	
	Erkek	21 (46,7)	
Anne-Baba Akrabalığı	Var	23 (51,1)	
	Yok	22 (48,9)	

Hastaların Çocuk Nefroloji Kliniği'ne başvurusunda 20'sinde (%44,4) tesadüfen bakılan tam idrar tahlilinde mikroskopik hematüri, 17'sinde (%37,7) makroskopik hematüri, 8'inde (%17,8) 1. veya 2. derece akrabalarda böbrek hastalığı öyküsü nedeniyle bakılan idrar tahlillerinde mikroskopik hematüri saptanarak yönlendirildiği görülmüştür (Tablo 4.2.). Hastaların 4'ünde (%8,8) herhangi bir renal patoloji saptanmadan önce işitme kaybı saptanmış ve başvuru sırasında işitme cihazı kullanmakta olduğu görülmüştür.

Hastaların başvuru sırasındaki idrar bulgularına bakıldığında 10 hastada (%22,2) nefrotik düzeyde (>40 mg/m²/saat), 26 hastada (%57,8) nefrotik olmayan düzeyde (4-40 mg/m²/saat) proteinüri olduğu görülmüştür. 9 hastada (%20) proteinüri saptanmamıştır (Tablo 4.2.). Yedi hastada (%15,5) sadece mikroskopik hematüri varken, 12 hastada (%26,6) mikroskopik hematüriye ek olarak nefrotik düzeyde olmayan proteinüri, 8 hastada (%17,7) nefrotik düzeyde proteinüri olduğu görülmüştür. İki hastada (%4,4) sadece makroskopik hematüri varken, 14 hastada (%31) makroskopik hematüriye ek olarak nefrotik düzeyde olmayan proteinüri, 2 hastada (%4,4) ek olarak nefrotik düzeyde proteinüri olduğu görülmüştür (Tablo 4.2.).

Hastaların başvuru sırasındaki ofis kan basıncı ölçümlerine bakıldığında bir hastada (%2,2) HT, bir hastada (%2,2) artmış kan basıncı saptanmıştır (Tablo 4.2.). Her iki hastanın da poliklinik değerlendirmesinde nefrotik düzeyde proteinüri saptanmış, hipertansif olan hastanın boy kısalığı şikayetiyle başvurduğu ve bu sırada kronik böbrek hastalığı sürecinde olduğu dosyasından görülmüştür.

Tablo 4.2. Hastaların Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne başvuru sırasındaki hematüri ve proteinüri düzeyleri ve kan basıncı ölçümleri.

Başvuru Sırasındaki Bulgular	Hasta Sayısı n (%)
Hematüri	
• Tesadüfen saptanan mikroskopik hematüri	20 (44,4)
• Makroskopik hematüri	17 (37,7)
• Aile öyküsü nedeniyle bakılan tahlilde saptanan mikroskopik hematüri	8 (17,8)
Proteinüri düzeyi	
• Nefrotik düzeyde olmayan proteinüri	26 (57,8)
• Nefrotik düzeyde proteinüri	10 (22,2)
• Proteinüri yok	9 (20,0)
Hematüri ve proteinüri düzeyi	
• Sadece mikroskopik hematüri	7 (15,5)
• Mikroskopik hematüri ve nefrotik düzeyde olmayan proteinüri	12 (26,6)
• Mikroskopik hematüri ve nefrotik düzeyde proteinüri	8 (17,7)
• Sadece makroskopik hematüri	2 (4,4)
• Makroskopik hematüri ve nefrotik düzeyde olmayan proteinüri	14 (31)
• Makroskopik hematüri ve nefrotik düzeyde proteinüri	2 (4,4)
Ofis kan basıncı ölçümleri	
• Normal KB	43 (95,6)
• Artmış KB	1 (2,2)
• Hipertansiyon	1 (2,2)

Hastaların kalıtım şekillerinin dağılımına bakıldığında 26 hastanın (%57,8) X'e bağlı, 15 hastanın (%33,3) otozomal resesif, 4 hastanın (%8,9) otozomal dominant kalıtım şekline sahip olduğu görülmüştür (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Hastaların kalıtım şekillerine göre dağılımı.

Kalıtım Şekli	Hasta Sayısı n (%)
X'e bağlı	26 (57,8)
Otozomal Resesif	15 (33,3)
Otozomal Dominant	4 (8,9)
Toplam	45 (100,0)

Otuz hastanın (%66,7) genetik analizinin yapıldığı görülmüştür. Genetik analizi yapılan hastaların 20'sinde (%66,7) COL4A5 geninde, 4'ünde (%13,3) COL4A3 geninde homozigot, 4'ünde (%13,3) COL4A4 geninde homozigot, 2'sinde (%6,7) COL4A4 geninde heterozigot mutasyon saptanmıştır (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Hastaların genetik analiz sonucuna göre dağılımı.

Mutasyon Saptanan Gen	Hasta Sayısı n (%)
COL4A5	20 (66,7)
COL4A3	4 (13,3)
COL4A4	6 (20,0)
Toplam	30 (100,0)

İzlemde 6 hastada (%13,3) KBH geliştiği, 2 hastaya nakil yapıldığı; bu hastalardan 1 tanesinin hemodiyaliz sonrası, diğerinin periton diyalizi sonrası kadavradan nakil olduğu görülmüştür. KBH ortalama yaşı $16,8 \pm 2,8$ yıl (11,8-19,7 yaş) olarak hesaplanmıştır. KBH olan hastaların 4'ü (%66,7) kız, 2'si (%33,3) erkek olup kız/erkek oranı 2'dir. Kız hastaların %16,7'sinde, erkek hastaların %9,5'unda KBH gelişimi görülmüştür. KBH gelişimi ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,67$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Kronik böbrek hastalığı gelişen hastaların cinsiyete göre dağılımı

			Cinsiyet		Toplam
			Kız	Erkek	
KBH	Yok	Hasta sayısı	20	19	39
		Yüzdesi (%)	83,3%	90,5%	86,7%
	Var	Hasta sayısı	4	2	6
		Yüzdesi (%)	16,7%	9,5%	13,3%
Toplam		Hasta sayısı	24	21	45
		Yüzdesi (%)	100,0%	100,0%	100,0%

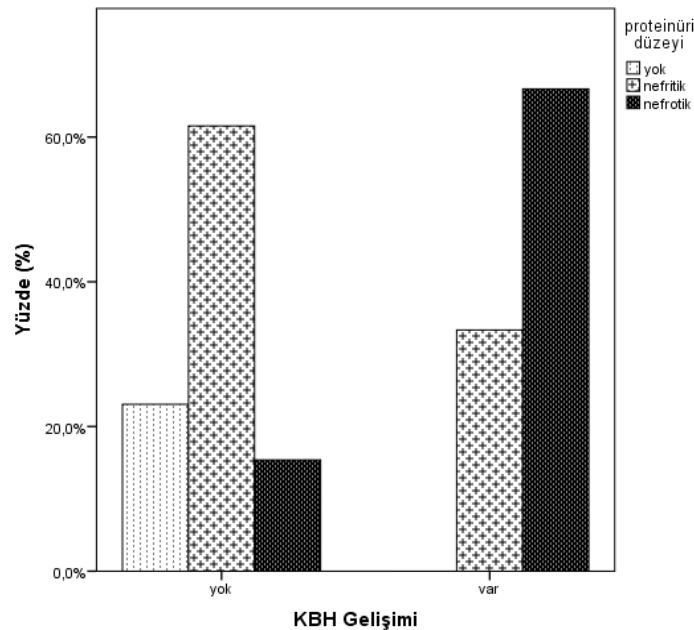
Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi ($p=0,67$).

KBH gelişen altı hastanın 4'ünde (%66,7) başvuru sırasında nefrotik düzeyde proteinüri, 2'sinde (%33,3) nefrotik düzeyde olmayan proteinüri saptanmıştır (Şekil 4.1.). Nefrotik düzeyde proteinüri ile başvurusu olan hastaların % 40'ında, nefrotik düzeyde olmayan proteinüri ile başvurusu olan hastaların %7,7'sinde KBH geliştiği görülmüştür. Başlangıçta proteinürisi olmayan 9 hastada takip süresince KBH gelişimi görülmemiştir. Başvurudaki proteinüri düzeyi ile KBH ilişkisine bakıldığında nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda KBH gelişim riski istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,028$) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Proteinüri derecesine göre kronik böbrek hastalığı gelişme durumu.

			Proteinüri Derecesi			Toplam
			Nefrotik düzeyde	Nefrotik düzeyde olmayan	Proteinüri yok	
KBH	Yok	Hasta sayısı	6	24	9	39
		Yüzdesi (%)	60,0%	92,3%	100,0%	86,7%
	Var	Hasta sayısı	4	2	0	6
		Yüzdesi (%)	40,0%	7,7%	0,0%	13,3%
Toplam		Hasta sayısı	10	26	9	45
		Yüzdesi (%)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi ($p=0,028$).



Şekil 4.1. Proteinüri derecesine göre kronik böbrek hastalığı gelişme durumu.

İzlemde KBH gelişen hastaların başvuru sırasında idrar bulgularına bakıldığında 3'ünde (%50) mikroskopik hematüri, 3'ünde (%50) makroskopik hematüri olduğu görülmüştür. Mikroskopik hematüri ile başvuran hastaların %10,7'inde, makroskopik hematüri ile başvuran hastaların % 17,6'ında KBH gelişimi görülmüştür. Ancak başvuru sırasındaki hematüri durumu ile KBH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,65$) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Kronik böbrek hastalığı gelişen hastaların hematüri durumuna göre dağılımı.

			Hematüri Durumu		Toplam
			Mikroskopik hematüri	Makroskopik hematüri	
KBH	Yok	Hasta sayısı	25	14	39
		Yüzdesi (%)	89,3%	82,4%	86,7%
	Var	Hasta sayısı	3	3	6
		Yüzdesi (%)	10,7%	17,6%	13,3%
Toplam		Hasta sayısı	28	17	45
		Yüzdesi (%)	100,0%	100,0%	100,0%

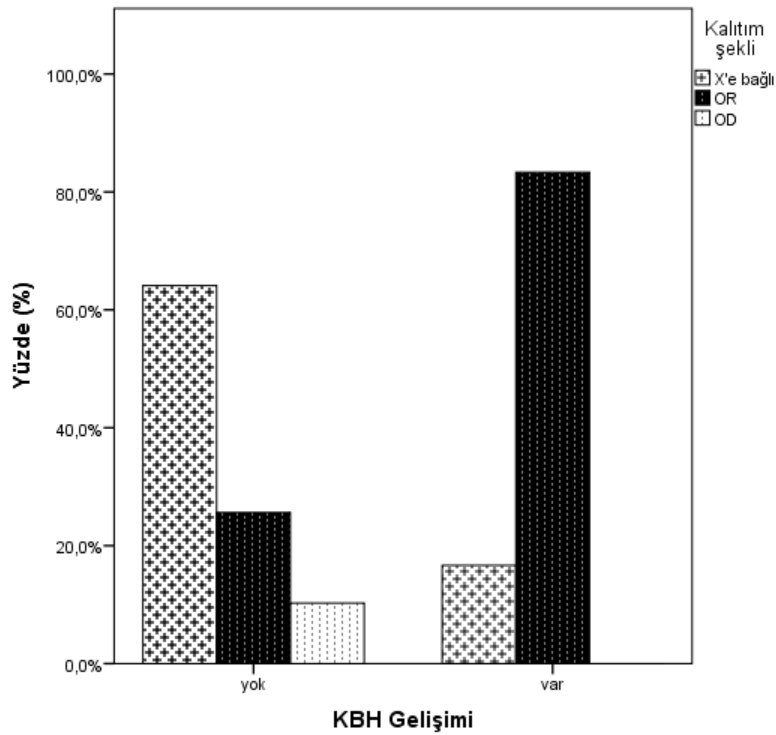
Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi ($p=0,65$)

KBH gelişen 6 hastanın 5'inin (%83,3) OR kalıtım, 1'inin (%16,7) X'e bağlı kalıtım şekline sahip olduğu görülmüştür. Otozomal resesif kalıtım gösteren hastaların %33,3'ünde, X'e bağlı kalıtım gösteren hastaların %3,8'inde KBH gelişmiştir. Otozomal dominant kalıtım paternine sahip olan hastaların takip süresince KBH gelişimi olmadığı görülmektedir. Kalıtım şekli ile KBH gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Otozomal resesif kalıtım gösteren hastalarda KBH gelişim oranı diğer kalıtım şekillerinden anlamlı derecede daha yüksektir ($p=0,027$) (Tablo 4.8.) (Şekil 4.2.).

Tablo 4.8. Kronik böbrek hastalığı gelişen hastaların kalıtım şekillerine göre dağılımı.

			Kalıtım paterni			Toplam
			X'e bağlı	Otozomal resesif	Otozomal dominant	
KBH	Yok	Hasta sayısı	25	10	4	39
		Yüzdesi (%)	96,2%	66,7%	100,0%	86,7%
	Var	Hasta sayısı	1	5	0	6
		Yüzdesi (%)	3,8%	33,3%	0,0%	13,3%
Toplam		Hasta sayısı	26	15	4	45
		Yüzdesi (%)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi ($p=0,027$)

**Şekil 4.2.** Kronik böbrek hastalığı gelişen hastaların kalıtım şekillerine göre dağılımı.

Hastaların işitme bulguları incelendiğinde 21 hastada (%53,3) sensörinöral işitme kaybı olduğu görülmüştür. Dört hastada (%8,9) başvuru sırasında bilateral işitme cihazı kullanımı mevcuttur. Bu dört hastanın işitme kaybı tespit edildiği zaman ile başvuru arasındaki zaman $3,8 \pm 0,9$ (2,6- 4,8) yıldır ve başvurusu sırasında 1'inin nefrotik düzeyde, 3'ünün ise nefrotik düzeyde olmayan proteinürisi mevcuttur. İşitme kaybı saptanan tüm hastalara bakıldığında yaş ortalaması $10,5 \pm 3,6$ (3,4- 16,5) yıldır. Hastaların işitme kayıpları derecesine bakıldığında 12' sinin (%57) orta dereceli, 8' inin (%38) hafif dereceli işitme kaybı olduğu kaydedilmiştir, 1 hastanın bilgisine ulaşılammıştır. KBH olan 6 hastanın 5'inde (%83,3) işitme kaybı mevcuttur. İşitme kaybı olan hastalarda KBH gelişim oranınının (%23,8), işitme kaybı olmayanlara (%4,2) göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak KBH gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar arasında işitme kaybı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,083$) (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Kronik böbrek hastalığı gelişen hastaların işitme değerlendirmesine göre dağılımı.

			İşitme kaybı		Toplam
			Var	Yok	
KBH	Yok	Hasta sayısı	16	23	39
		Yüzdesi (%)	76,2%	95,8%	86,7%
	Var	Hasta sayısı	5	1	6
		Yüzdesi (%)	23,8%	4,2%	13,3%
Toplam		Hasta sayısı	21	24	45
		Yüzdesi (%)	100,0%	100,0%	100,0%

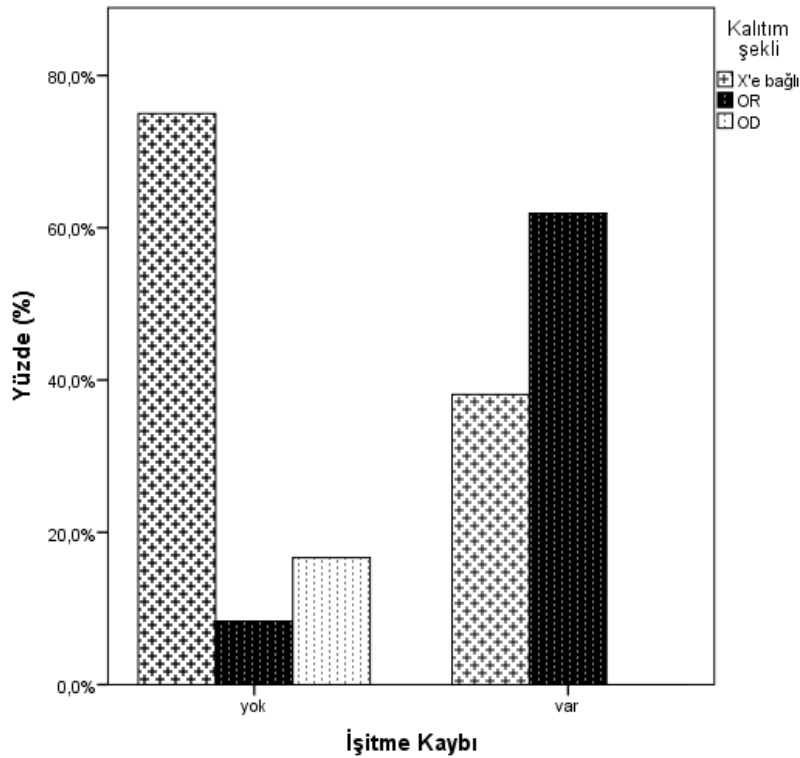
Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, $p=0,083$.

İşitme kaybı olan 21 hastanın kalıtım şekilleri incelendiğinde 13 (%61,9) hastanın OR, 8 (%38,1) hastanın X'e bağlı kalıtım şekline sahip olduğu görülmüştür. Otozomal dominant kalıtımı olan 4 hastada işitme kaybı görülmemiştir. Otozomal resesif kalıtım gösteren hastalarda işitme kaybı oranının (%86,7) , X'e bağlı kalıtım gösteren hastalara (%30,8) göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Kalıtım şekli ile işitme kaybı arasında istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,01$) (Tablo 4.10.) (Şekil 4.3.).

Tablo 4.10. İşitme kaybı saptanan hastaların kalıtım şekline göre dağılımı.

			Kalıtım Şekli			Toplam
			X'e bağlı	Otozomal resesif	Otozomal dominant	
İşitme Kaybı	Yok	Hasta sayısı	18	2	4	24
		Yüzdesi (%)	69,2%	13,3%	100,0%	53,3%
	Var	Hasta sayısı	8	13	0	21
		Yüzdesi (%)	30,8%	86,7%	0,0%	46,7%
Toplam		Hasta sayısı	26	15	4	45
		Yüzdesi (%)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi ($p<0,01$).



Şekil 4.3. İşitme kaybı olan hastaların kalıtım şekline göre dağılımı.

İşitme kaybı gelişim yaşlarına kalıtıma göre bakıldığında; işitme kaybı gelişim yaşı X' e bağlı kalıtım gösteren hastalarda ortalama 9,1 yıl, otozomal resesif kalıtım gösteren hastalarda 11,3 yıl olduğu görülmüştür. Ancak işitme kaybı yaşı ile kalıtım şekli arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,182$) (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. İşitme kaybı gelişim yaşının kalıtım şekline göre dağılımı.

		Hasta sayısı (n)	İşitme Kaybı Yaş Bilgileri	t	p
			Ortalama±Standart sapma(yıl)		
Kalıtım Şekli	X'e bağlı	8	9,1± 4,4	-1,385	0,182
	OR	13	11,3± 2,9		

İki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi, $p=0,182$.

İşitme kaybı olan 21 hastanın 13'ünün (61,9) erkek olduğu görülmüştür. Erkek hastalarda işitme kaybı gelişme oranı (%62), kız hastalardan (%33,3) daha yüksek saptanmıştır. İşitme kaybı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,76$) (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. İşitme kaybı gelişen hastaların cinsiyete göre dağılımı.

			Cinsiyet		Toplam
			Kız	Erkek	
İşitme Kaybı	Yok	Hasta sayısı	16	8	24
		Yüzdesi (%)	66,7%	38,0%	53,3%
	Var	Hasta sayısı	8	13	21
		Yüzdesi (%)	33,3%	62,0%	46,7%
Toplam		Hasta sayısı	24	21	45
		Yüzdesi (%)	100,0%	100,0%	100,0%

Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, $p=0,76$

Hastaların göz bulguları incelendiğinde; 2'sinin (%4,4) retina pigment epitel değişikliği, 1'inin (%2,2) anterior lentikonus, 1'inin keratokonus nedeniyle takipli olduğu görülmüştür. Anterior lentikonusun X'e bağlı kalıtım gösteren erkek hastada 17,6 yaşında tespit edildiği, retina pigment epitel değişikliğinin OR kalıtım gösteren erkek hastada 17,9 yaşında ve X'e bağlı taşıyıcı kız hastada 7,2 yaşında tespit edildiği görülmüştür. Keratokonus olan hastanın kliniğimize başvurudan 4,3 yıl önce 5 yaşındayken saptandığı, hastanın X'e bağlı taşıyıcı kız olduğu görülmüştür.

Otuz yedi hastanın (%82,2) Renal Doppler Ultrasonografi görüntülemelerine ulaşılmıştır. 2 hastada (%4,4) nutcracker, 1 hastada (%2,2) sol retroaortik ven olduğu görülmüştür.

Otuz hastaya (%67) biyopsi yapıldığı; bunlardan 29'una böbrek ince iğne biyopsisi, 1'ine ciltten punch biyopsisi yapıldığı öğrenilmiştir. 18 hastanın (%60) patoloji sonucunun Alport sendromu ile uyumlu olduğu; 17'sinin böbrek, 1'inin cilt biyopsi patoloji sonucuyla Alport sendromu tanısı aldığı görülmüştür. Patoloji sonuçları Alport sendromu ile uyumlu olan 7 hastaya birden fazla böbrek biyopsisi yapıldığı görülmüştür. Bu 7 hastanın ilk patoloji sonuçları 3'ünün nonspesifik, 3'ünün FSGS, 1'inin APSGN olarak raporlanmıştır. Patolojisi Alport sendromu ile uyumlu olmayan diğer 12 hastanın ise genetik analiz sonuçları ile AS tanısı aldığı görülmüştür. Bu hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde; 5'inde (%16,7) FSGS, 5'inde (%16,7) nonspesifik, 1'inde (%3,3) mezangial proliferatif glomerulonefrit, 1'inde (%3,3) MDH tanıları olduğu görülmüştür. Biyopsi yapılan 30 hastanın son patoloji raporları incelendiğinde 17'sinin immunohistokimyasal olarak AS'yi desteklediği, 12'sine elektron mikroskopik çalışma yapıldığı ve bunlardan 11'inin elektron mikroskopi bulgularının AS'yi desteklediği görülmüştür.

İzlemde 40 hastanın (%88,9) ADE inhibitörü tedavisi aldığı bilgisine ulaşılmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve son değerlendirme sırasındaki bulgularına bakıldığında spot idrar protein/kreatinin oranı tedavi öncesi ortalama değeri 0,63 mg/mg iken, son değerlendirmede 0,81 mg/mg olarak saptanmıştır. 24 saatlik idrar proteini miktarı ortalama değeri ise tedavi öncesi 17,9 mg/ m²/saat iken, son değerlendirmedeki değerlerin ortancası 18,15 mg/m²/saat olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. ADE inhibitörü tedavisi öncesi ve son değerlendirme sırasındaki idrar protein miktarları.

		Ortanca (IQR=Q3 - Q1)*	Z	p
Spot idrar protein/kreatinin oranı (mg/mg)	Tedavi başlangıcı	0,63 (1,79 - 0,38)	-1,743	0,081
	Son değerlendirme	0,81 (3,48 - 0,41)		
24 saatlik idrar protein miktarı (mg/ m²/saat)	Tedavi başlangıcı	17,98 (52,04 - 11,70)	-0,022	0,983
	Son değerlendirme	18,15 (66,02 - 7,81)		

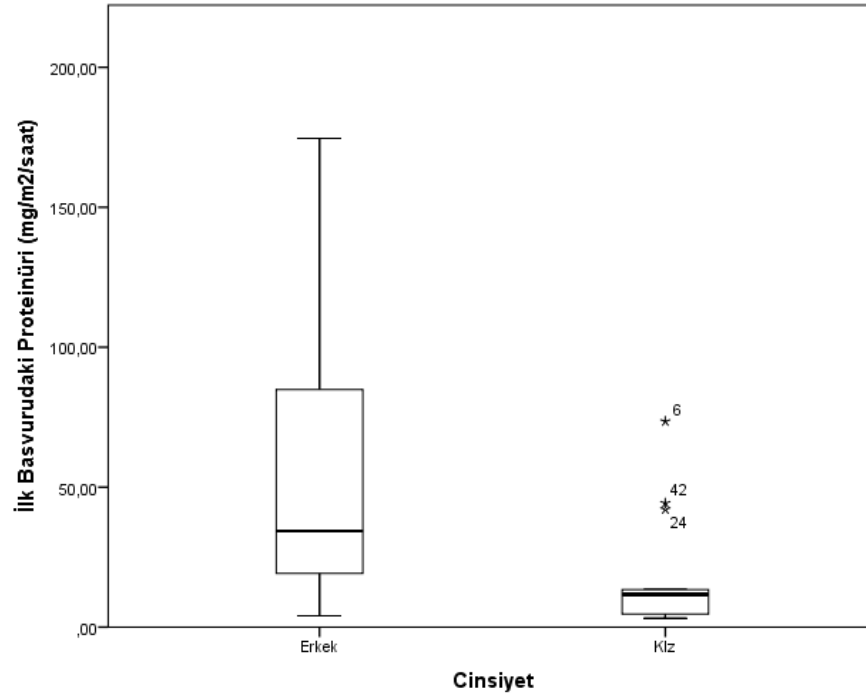
Cinsiyete göre tedavi öncesi ve son değerlendirmedeki değerlere bakıldığında tedavi öncesi spot idrar protein/kreatinin oranı ortalama değeri erkeklerde 0,92 mg/mg,

kızlarda 0,39 mg/mg; son değerlendirmede bakılan spot idrar protein/kreatinin oranı erkeklerde 1,46 mg/mg, kızlarda 0,6 mg/mg saptanmıştır. Erkeklerde değerler daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Tedavi öncesi ve son değerlendirmedeki 24 saatlik idrar protein değerlerine bakıldığında ortanca değeri erkeklerde sırasıyla 34,15 ve 25,40 mg/m²/saat, kızlarda 11,70 ve 15,13 mg/m²/saat olarak hesaplanmıştır. Erkeklerde tedavi başlangıcındaki 24 saatlik idrar protein miktarının kızlardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (Mann Whitney U testi, p=0,018) (Tablo 4.14.) (şekil 4.4.).

Tablo 4.14. ADE inhibitörü tedavisi öncesi ve son değerlendirme sırasındaki idrar protein miktarlarının cinsiyete göre değerlendirilmesi.

		Cinsiyet		Z	p
		Erkek	Kız		
		Ortanca (IQR=Q3 - Q1)*	Ortanca (IQR=Q3 - Q1)*		
Tedavi başlangıcı	Spot idrar protein/kreatinin oranı (mg/mg)	0,92 (2,10 - 0,39)	0,39 (0,81 - 0,23)	-1,648	0,100
	24 saatlik idrar protein miktarı (mg/ m ² /saat)	34,35 (84,86 - 19,21)	11,70 (13,43 - 4,70)	-2,326	0,018
Son değerlendirme	Spot idrar protein/kreatinin oranı	1,46 (3,36 - 0,51)	0,60 (3,48 - 0,29)	-1,014	0,326
	24 saatlik idrar protein miktarı (mg/ m ² /saat)	25,40 (44,84 - 9,56)	15,13 (66,02 - 6,78)	-0,693	0,503

*(Çeyreklerarası aralık= üst çeyrek - alt çeyrek)



Şekil 4.4. ADE inhibitörü tedavi öncesi 24 saatlik idrar protein miktarının cinsiyete göre dağılımı.

Kalıtım şekillerine göre karşılaştırıldığında hastaların dağılımları, X'e bağlı kalıtım gösteren erkek sayısı 15 (%33,3) , kız sayısı 11 (%24,4), OR kalıtım olan hasta sayısı 15 (%33,3) ve OD kalıtım olan 4 (%8,9) hasta görülmektedir. Otozomal dominant kalıtım gösteren 4 hasta olması nedeniyle analiz dışında bırakılmıştır. Diğer hastaların idrar protein değerlerine bakıldığında, otozomal resesif kalıtıma sahip hastalar ile X'e bağlı kalıtım gösteren erkek hastalar ve kız taşıyıcılar karşılaştırıldığında spot idrar protein/kreatinin değerleri ve 24 saatlik idrar protein değerleri tedavi öncesinde ve son değerlendirmede daha yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel anlamlı saptanmamıştır (Tablo 4.15.).

Tablo 4.15. ADE inhibitörü tedavisi öncesi ve son değerlendirme sırasındaki idrar protein miktarlarının kalıtım şekline göre karşılaştırması.

	Kalıtım Şekli			Ki-kare	p
	X'e bağlı kız taşıyıcı	X'e bağlı erkek	Otozomal resesif		
	Ortanca (IQR=Q3 - Q1)*	Ortanca (IQR=Q3 - Q1)*	Ortanca (IQR=Q3 - Q1)*		
Tedavi başlangıcı					
Spot idrar protein/kreatinin oranı (mg/mg)	0,43 (0,50 - 0,28)	0,73 (1,60 - 0,47)	1,73 (2,32 - 0,59)	0,541	0,763
24 saatlik idrar protein miktarı (mg/ m ² /saat)	0,56 (0,61 - 0,45)	1,37 (1,50 - 0,37)	3,48 (5,73 - 0,99)	1,685	0,431
Son değerlendirme					
Spot idrar protein/kreatinin oranı (mg/mg)	10,15 (11,94 - 6,64)	35,40 (52,04 - 17,28)	44,30 (84,86 - 12,00)	2,071	0,355
24 saatlik idrar protein miktarı (mg/ m ² /saat)	7,81 (13,43 - 4,77)	20,93 (30,95 - 6,78)	66,02 (107,41 - 20,02)	0,541	0,763

*(Çeyreklerarası aralık= üst çeyrek - alt çeyrek)

Hastaların ilk başvuruda ve son değerlendirme zamanında tahmini GFH (Glomerüler Filtrasyon Hızı) değerleri cinsiyete göre bakıldığında erkek ve kızlarda ilk başvuruda ortalama değerleri sırasıyla 185,64 ve 184,36 ml/dk/1.73m² olarak daha benzer hesaplanmıştır. Son değerlendirmede kızlarda erkeklerden daha düşük olarak görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. (Tablo 4.16.).

Tablo 4.16. Hastaların ilk başvuru ve son değerlendirme sırasındaki tahmini GFH değerlerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi.

Tahmini GFH (Ortalama±SS)	Cinsiyet		t	p
	Erkek	Kız		
İlk başvuru	185,64± 51,888	184,36± 75,193	- 0,895	0,376
Son değerlendirme	198,15± 41,755	171,25± 77,512	0,574	0,569

Tahmini GFH değerlerini kalıtıma göre incelediğimizde son değerlendirmede otozomal resesif kalıtım gösteren hastalarda ortanca değeri 144,26 ml/dk/1.73m²

olarak diğer kalıtım şekillerine göre daha düşük hesaplanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (Tablo 4.17.). Hastaların tahmini GFH değerlerindeki takip süresince değişimlere baktığımızda ortalama 14,94 ml/dk/1.73m² azalma olduğu görülmüştür. Kalıtıma göre bakıldığında OR kalıtım gösteren hastalarda diğerlerinden daha fazla olarak 42,36 ml/dk/1.73m² azalma saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Kruskal Wallis testi, p=0,172).

Tablo 4.17. Hastaların ilk başvuru ve son değerlendirme sırasındaki tahmini GFH değerlerinin kalıtıma göre değerlendirilmesi.

		İlk başvuru Tahmini GFH (ml/dk/1.73m ²) Ortanca (IQR=Q3 - Q1)*	Ki kare	p
Kalıtım şekli	X' e bağlı kız	190,38 (211,91 - 177,41)	0,734	0,865
	X'e bağlı erkek	184,03 (210,29 - 160,14)		
	OR	205,24 (220,00 - 167,11)		
	OD	189,75 (199,90 - 161,47)		
		Son değerlendirme Tahmini GFH (ml/dk/1.73m ²) Ortanca (IQR=Q3 - Q1)*	Ki kare	p
Kalıtım şekli	X' e bağlı kız	201,66 (222,00 - 142,15)	2,228	0,526
	X'e bağlı erkek	203,19 (234,80 - 152,70)		
	OR	144,26 (233,04 - 37,53)		
	OD	204,53 (221,50 - 172,21)		

*(Çeyreklerarası aralık= üst çeyrek - alt çeyrek)

Hastaların son değerlendirmesinde aile bulguları incelenmiştir. Anne bilgileri incelendiğinde, ortalama anne yaşı 39,5± 7,9 yıl olarak hesaplanmıştır. Dört annenin öyküsünde hipertansiyon nedeniyle ilaç kullanımı olduğu öğrenilmiştir. Hipertansiyonu olanların 2'sinin X'e bağlı kalıtım gösteren erkek hasta annesi olduğu ve 1'inin KBH (tahmini GFR 28 ml/dk/1.73 m²) sürecinde izlenmekte olduğu öğrenilmiştir. Diğerinin tam idrar tahlilinde proteinüri ve hematüri saptanmıştır. İditme kaybı öyküsünün 2 annede olduğu, 1'inin 43 yaşında X'e bağlı kalıtım gösteren kız taşıyıcının, diğerinin 45 yaşında X'e bağlı kalıtıma sahip erkek hastanın annesi olduğu görülmüştür. Taşıyıcı olan bireyin 17 yaşında Alport sendromu tanılı

erkek kardeşi olduğu öğrenilmiştir. Ulaşılabilen 40 annenin tam idrar tahlilleri değerlendirildiğinde 22' sinde (%55,0) bulgu saptanmazken, 12'sinde hematüri ve proteinüri (%30,0), 6'sında (%15,0) sadece hematüri saptanmıştır. Annelerin bulguları hastaların kalıtım şekillerine göre incelendiğinde tam idrar tahlilinde bulgu olan 18 annenin 8'ini (%44,4) X'e bağlı kalıtım gösteren erkek hastaların annelerinin oluşturduğu saptanmıştır. X'e bağlı erkek hasta annelerinin 8'inde (%66,7) idrar bulgusu olduğu, 5'inde (%41,7) hematüriye eşlik eden proteinüri, 3'ünde (%25) sadece hematüri olduğu görülmüştür. On bir X'e bağlı kız taşıyıcı annelerinin 5'inde (%45,5) idrar bulgusu olduğu, 4'ünde (%36,4) hematüriye eşlik eden proteinüri, 1'inde (%9,1) sadece hematüri olduğu görülmüştür. Bulgu olmayan 6 taşıyıcının 4'ünün babasının Alport sendromu olduğu görülmüştür. Otozomal resesif kalıtım şekli olan hasta annelerinin 9'unda (%69,2) idrarda bulgu saptanmazken, 2'sinde (%15,4) hematüri, 2'sinde hematüriye eşlik eden proteinüri saptanmıştır. Otozomal dominant kalıtım şekli olan hasta annelerinin 3'ünde (%75) idrarda bulgu saptanmazken, 1'inde (%25) hematüriye eşlik eden proteinüri saptanmıştır. Bulgu olmayan 3 hastanın 2'sinin babasının Alport sendromu olduğu, 1'inde de idrar tahlilinde hematüri saptandığı görülmüştür. Bulgu olan annelerin çoğunluğunu X'e bağlı erkek hastaların anneleri oluştururken, OD kalıtıma sahip hastaların annelerinde bulgu saptanmama oranı diğerlerinden daha yüksek hesaplanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,28$) (Tablo 4.18.).

Tablo 4.18. Hastaların annelerinin idrar bulgularının hastaların kalıtım şekillerine göre değerlendirilmesi.

Annelerin idrar bulguları		Hastaların Kalıtım Şekli				Toplam	
		X'e bağlı kız taşıyıcı	X'e bağlı erkek	OR	OD		
Bulgu yok		Hasta sayısı	6	4	9	3	22
		Yüzdesi (%)	54,5	33,3	69,2	75,0	55,0
Bulgu var	Hematüri	Hasta sayısı	1	3	2	0	6
		Yüzdesi (%)	9,1	25,0	15,4	0,0	15,0
	Hematüri+ proteinüri	Hasta sayısı	4	5	2	1	12
		Yüzdesi (%)	36,4	41,7	15,4	25,0	30,0
	Toplam	Hasta sayısı	5	8	4	1	18
		Yüzdesi (%)	45,5	66,7	30,8	25,0	45,0
Toplam		Hasta sayısı	11	12	13	4	40
		Yüzdesi (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, $p=0,28$

Otuz sekiz annenin serum kreatinin ve tahmini GFH sonuçlarına ulaşılmıştır. Serum kreatinin değerleri ortalaması $0,72 \pm 0,279$ mg/dL, Tahmini GFH değerlerinin ortalaması $103,21 \pm 23,027$ ml/dk/1.73 m² olarak hesaplanmıştır. Tahmini GFH sonuçlarını hastaların kalıtım şekline göre değerlendirdiğimizde X'e bağlı erkek hastaların annelerinin ortanca değeri diğer kalıtım şekillerine göre daha düşük olarak 91 ml/dk/1.73 m² hesaplanmıştır. Ancak istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,44$) (Tablo 4.19.). Serum kreatinin değerlerine baktığımızda ortanca değeri X'e bağlı kalıtım gösteren erkek annelerinin $0,8$ mg/dL olarak diğerlerinden daha yüksek saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,30$) (Tablo 4.20.).

Tablo 4.19. Hastaların annelerinin tahmini GFH değerlerinin kalıtım şekillerine göre değerlendirilmesi.

Kalıtım Şekli	Annelerin Tahmini GFH Ortanca (IQR=Q3 - Q1)* (ml/dk/1.73 m²)
X'e bağlı kız taşıyıcı	108,96 (125 – 75)
X' e bağlı erkek	91 (114 – 85)
Otozomal resesif	114 (120 – 113)
Otozomal dominant	109 (120 – 100)

Kruskal Wallis Testi, p=0,44, *(Çeyreklerarası aralık= üst çeyrek - alt çeyrek)

Tablo 4.20. Hasta annelerinin serum kreatinin değerlerinin kalıtım şekillerine göre değerlendirilmesi.

Kalıtım Şekli	Annelerin Serum Kreatinin Değerleri Ortanca (IQR=Q3 - Q1)* (mg/dL)
X'e bağlı kız taşıyıcı	0,70 (0,91 - 0,59)
X' e bağlı erkek	0,80 (0,89 - 0,59)
Otozomal resesif	0,60 (0,67 -0,50)
Otozomal dominant	0,65 (0,74 - 0,53)

Kruskal Wallis Testi, p=0,30, *(Çeyreklerarası aralık= üst çeyrek - alt çeyrek)

Baba bilgilerine bakıldığında, babaların ortalama yaşları $42,8 \pm 6,3$ yıl olarak hesaplanmıştır. Altı babanın öyküsünde hipertansiyon nedeniyle ilaç kullanımı olduğu öğrenilmiştir. Hipertansiyon öyküsü olanların 4'ünün X'e bağlı kalıtım gösteren kız taşıyıcı babası olduğu ve bu hastaların 3'ünün böbrek nakli olduğu öğrenilmiştir. Diğer hipertansiyon öyküsü olan 2 babanın otozomal dominant kalıtım gösteren hastaların babaları olduğu görülmüştür. İşitme kaybı öyküsüne bakıldığında 6 hastanın babasında işitme kaybı öyküsü olduğu, 4'ünün X'e bağlı kalıtım gösteren kız taşıyıcıların, 2'sinin OD kalıtım gösteren kız hastaların babaları olduğu görülmüştür. Ulaşılabilen 41 babanın bulguları değerlendirildiğinde 30'unda (%73,1) bulgu saptanmazken, 1'inde (%2,4) hematüri ve proteinüri, 4'ünde (%9,7)

sadece hematüri saptanmıştır, 6'sının (%14,6) böbrek nakli hastası olduğu öğrenilmiştir. Babaların bulguları hastaların kalıtım şekillerine göre incelendiğinde, böbrek nakli olan 6 babanın 4'ü (%66,7) X'e bağlı kız taşıyıcı, 2'si (%33,3) otozomal dominant kalıtım gösteren hastaların babasıdır. Hematüri ve proteinüri beraber olan babaya bakıldığında otozomal resesif kalıtıma sahip hastanın babası olduğu görülmüştür. Sadece hematürisi olan 4 hastaya bakıldığında 3'ünün otozomal resesif kalıtım gösteren hastaların babası, 1'inin otozomal dominant kalıtım gösteren hasta babası olduğu görülmüştür. Otozomal dominant hasta babalarında bulgu görülme oranı %75 olarak diğer kalıtım şekillerinden daha yüksek saptanmıştır. On dört X'e bağlı kalıtım gösteren erkek hastaların babalarında beklenildiği gibi herhangi bir bulgu saptanmamıştır (Tablo 4.21.).

Tablo 4.21. Hastaların babalarının bulgularının, kalıtım şekillerine göre değerlendirilmesi.

Baba bulguları		Hastaların Kalıtım Şekli				Toplam		
		X'e bağlı kız taşıyıcı	X'e bağlı erkek	OR	OD			
Bulgu yok		Hasta sayısı	7	14	8	1	30	
		Yüzdesi (%)	63,6%	100,0%	66,7%	25,0%		73,1%
Bulgu var	Hematüri	Hasta sayısı	0	0	3	1	4	
		Yüzdesi (%)	0,0%	0,0%	25,0%	25,0%	9,7%	
	Hematüri+ proteinüri	Hasta sayısı	0	0	1	0	1	
		Yüzdesi (%)	0,0%	0,0%	8,3%	0,0%	2,4%	
	Böbrek nakli	Hasta sayısı	4	0	0	2	6	
		Yüzdesi (%)	36,4%	0,0%	0,0%	50,0%	14,6%	
	Toplam		Hasta sayısı	4	0	4	3	11
			Yüzdesi (%)	36,4%	0,0%	33,3%	75,0%	26,8%
Toplam		Hasta sayısı	11	14	12	4	41	
		Yüzdesi (%)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Yirmi altı babanın serum kreatinin ve tahmini GFH sonuçlarına ulaşılmıştır. Serum kreatinin değerleri ortalaması $0,96 \pm 0,233$ mg/dL, tahmini GFH sonuçları ortalaması $97,53 \pm 20,876$ ml/dk/1.73 m² olarak hesaplanmıştır. Tahmini GFH sonuçlarını hastaların kalıtım şekline göre değerlendirdiğimizde otozomal dominant hastaların

ortanca değeri diğer kalıtım şekillerine göre daha düşük olarak 77 ml/dk/1.73 m² hesaplanmıştır. Ancak istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,31) (Tablo 4.22.). Serum kreatinin değerlerine baktığımızda ortanca değeri otozomal dominant kalıtım gösteren babaların 1,21 mg/dL olarak diğerlerinden yüksek saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,31) (Tablo 4.23.).

Tablo 4.22. Hastaların babalarının tahmini GFH değerlerinin kalıtım şekillerine göre değerlendirilmesi.

Kalıtım Şekli	Babaların Tahmini GFH Ortanca (IQR=Q3 - Q1)* (ml/dk/1.73 m ²)
X'e bağlı kız taşıyıcı	117 (121,86 – 88)
X' e bağlı erkek	111 (117 – 102)
Otozomal resesif	94 (112 – 85)
Otozomal dominant	77 (105 – 58)

Kruskal Wallis Testi, p=0,31, *(Çeyreklerarası aralık= üst çeyrek - alt çeyrek)

Tablo 4.23. Hasta babalarının serum kreatinin değerlerinin kalıtım şekillerine göre değerlendirilmesi.

Kalıtım Şekli	Babaların Serum Kreatinin Değerleri Ortanca (IQR=Q3 - Q1)* (mg/dL)
X'e bağlı kız taşıyıcı	0,73 (0,98 - 0,73)
X' e bağlı erkek	0,83 (0,89 - 0,80)
Otozomal resesif	0,97 (1,17 - 0,79)
Otozomal dominant	1,21 (1,44 - 0,87)

Kruskal Wallis Testi, p=0,31, *(Çeyreklerarası aralık= üst çeyrek - alt çeyrek)

Kardeş bilgilerine bakıldığında hastaların 56 kardeşi olduğu dosyalarından öğrenilmiştir. Kardeşlerin ortalama yaşları 13,8± 8 yıl olarak hesaplanmıştır. Kardeşlerin öykülerine bakıldığında 10 kardeşte işitme kaybı olduğu öğrenilmiştir. İşitme kaybı saptanan 10 kardeşin 8'inin OR kalıtıma sahip hastaların kardeşleri,

1'inin X'e bağlı kalıtıma sahip olan kız taşıyıcının 17 yaşındaki erkek kardeşi, 1'inin X'e bağlı erkek hastanın 23 yaşındaki erkek kardeşi olduğu görölmüştür. Kardeşlerin bulguları değerlendirildiğinde 28' inde (%50) bulgu saptanmazken, 21' inde (%37,5) hematüri ve proteinüri, 3'ünde (%5,3) sadece hematüri saptanmıştır. 2' sinin (%3,6) böbrek nakli hastası, 1'inin (%1,8) diyaliz sürecinde, 1'inin(%1,8) KBH nedeniyle takipte olduğu öğrenilmiştir. Kardeş bulguları hastaların kalıtım şekillerine göre incelendiğinde böbrek nakli olan iki hastanın birinin X'e bağlı erkek hastanın 25 yaşındaki erkek kardeşi olduğu, diğerinin otozomal resesif kalıtım gösteren hastanın 23 yaşındaki erkek kardeşi olduğu görölmüştür. Diyaliz sürecinde olan hastaya baktığımızda X'e bağlı kalıtım gösteren erkek hastanın 23 yaşındaki erkek kardeşi olduğu, diğer KBH sürecinde takip edilen hastanın OR kalıtım olan hastanın 20 yaşındaki kız kardeşi olduğu görölmüştür. Hematüri ve proteinüri birlikteliği olan 21 kardeşe baktığımızda 7'sinin (%33,3) OR kalıtıma sahip olan hastaların kardeşleri (4 erkek, 3 kız), 7'sinin (%33,3) X'e bağlı kız taşıyıcıların kardeşleri(4 kız, 3 erkek), 5'inin(%23,8) X'e bağlı erkek hastaların kız kardeşleri, 2'sinin (%9,5) OD kalıtım gösteren hastaların kız kardeşleri olduğu görölmüştür. Hematüri ve proteinüri olan kardeşlerin yaş ortalaması $17 \pm 5,17$ yıl olarak hesaplanmıştır. Bulgu olmayan kardeşlerin yaş ortalaması $9,3 \pm 7,2$ yıl olarak hesaplanmıştır.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda Alport sendromu tanısıyla izlenen hastaların demografik, klinik, laboratuvar, histopatolojik ve genetik özelliklerinin, aile bireylerinin bulgularının belirlenmesi ve literatürle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Alport sendromu tanısıyla izlenen hastalarla yapılan 47 hastadan oluşan bir çalışmada; 32 erkek, 15 kız hasta incelenmiştir, hastaların ortalama yaşı 9 yıl (15 ay-13 yıl) ve erkek/kız oranı 2.1/1 olarak bildirilmiştir (75). Alport sendromu ile takip edilen hastaların biyopsi bulgularının değerlendirildiği farklı bir merkezden yapılan çalışmada; 7 kız, 7 erkek toplam 14 hasta incelenmiştir. Hastaların ortalama yaşları 10,7 ±3,8 yıl (15 ay-17 yıl) olarak bildirilmiştir (76). Bizim çalışmamızda hastaların kliniğimize başvuru anındaki yaş ortalaması önceki çalışmalarla benzer olarak 7 ± 3,7 yıl (1,4-15,6 yaş) hesaplanmıştır. Çalışmamızda yer alan hastaların 24'ü kız, 21'i erkek olup kız/erkek oranı 1,1 saptanmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda kız cinsiyet daha fazladır. Alport sendromu olan kadınların daha ileri yaşlarda bulgularının ortaya çıkması ve bu nedenle geç tanı alması, merkezimizde ise genetik tanı olanağı nedeniyle daha erken tanı imkanı olması nedeniyle bu oranın oluşabileceği düşünülmüştür.

Hastalık tanısı gecikebilmektedir; ancak ailede AS öyküsü olduğunda, çalışmamızda olduğu gibi küçük yaşlarda da tanı konulabilmektedir. Daha önce belirtilen çalışmada (75) 47 hastanın 39'unda (%82,9), diğer çalışmada (76) 14 hastanın 11'inde (%78,6) pozitif aile öyküsü belirtilirken bizim çalışmamızda da benzer olarak 39 hastada (%86,7) ailede böbrek hastalığı öyküsü saptanmıştır. Hematüri ile başvuran hastaların aile öyküsünün ayrıntılı sorgulanması AS tanısının konulmasında yol gösterici olmaktadır. Çalışmamızda hastaların Çocuk Nefroloji Kliniği'ne başvurusunda 20'sinde (%44,4) tesadüfen bakılan tam idrar tahlilinde mikroskopik hematüri, 17'sinde (%37,7) makroskopik hematüri, 8'inde (%17,8) 1. veya 2. derece akrabalarda böbrek hastalığı öyküsü nedeniyle bakılan idrar tahlillerinde mikroskopik hematüri saptanarak yönlendirildiği görülmüştür. 39 hastada ailede böbrek hastalığı öyküsü olmasına rağmen 8 hastanın bu nedenle

başvurusundan sonra tanı aldığı görülmektedir. Bu durumun önemli bir sebebinin AS'nin toplumda bilinirliğinin düşük olması olduğu düşünülebilir. Ailede kalıtsal böbrek hastalığı şüphesi olan olgularda henüz semptomu olmayan bireylerde de AS daha çok akla gelmeli ve hastalar bu yönden değerlendirilmelidir. Hastaların başvuruda tamamında hematüri mevcutken on yedi hasta makroskopik hematüri ile başvurmuştur. Bu hastaların 7'sinde (%15,5) üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları sonrası makroskopik hematüri görüldüğü öyküsünden öğrenilmiştir. Başvuruda hastaların %80'inde (36 hasta) hematüriyle birlikte proteinüri saptanmıştır. Hastaların %22,2'sinde (10 hasta) nefrotik düzeyde proteinüri olduğu görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada (77), 25 hasta değerlendirilmiş, hastaların tamamında hematüri ve proteinüri saptanmış ve sekizinde (%32) hematürinin üst solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklendiği rapor edilmiştir. Daha önceden şikayeti olmayan ve enfeksiyonla beraber hematüri saptanan hastaların da ayırıcı tanısında Alport sendromu düşünülmelidir. Hastaların 4'ünde (%8,8) herhangi bir renal patoloji saptanmadan önce işitme kaybı saptanmış ve başvuru sırasında işitme cihazı kullanmakta olduğu görülmüştür. Bu dört hastanın işitme kaybı tespit edildiği zaman ile başvuru arasındaki zaman $3,8 \pm 0,9$ (2,6- 4,8) yıldır ve başvurusu sırasında 1'inin nefrotik düzeyde, 3'ünün ise nefrotik düzeyde olmayan proteinürisi mevcuttur. Bu hastalardan birinin kardeşinde de işitme cihazı kullanmakta olduğu aile öyküsünden öğrenilmiştir. Çocukluk döneminde başlayan ve ilerleyen, ailesel olan işitme kayıplarında ileri tetkiklerin yapılmasıyla, AS gibi kalıtsal böbrek hastalıklarının daha erken tanısı mümkün olabilecektir. Sağlıklı aile bireyleri de gelecekte ortaya çıkabilecek böbrek hastalığı açısından daha yakın takibe alınmalıdır. Sonuç olarak, hematürisi ve işitme kaybı olan hastalarda mutlaka aile hikayesi sorgulanmalıdır. Hastaların 23'ünün (%51,1) anne ve babası arasında akraba evliliği mevcut olduğu görülmüştür. 12 grup tarafından 12 farklı Avrupa ülkesinden 195 Alport sendromlu aile ile yapılan ECASCA çalışmasında (1994-1997) 5 ailede akraba evliliği saptanmış, akraba evliliği oranı %2,5 olarak bildirilmiştir (46). 14 hastadan oluşan Mersin Üniversitesi'nde yapılan çalışmada hastaların 5'inde (%35,7) akraba evliliği bildirilmiştir (76). Akraba evliliği ve ailede kadın akrabalarda böbrek yetmezliği

öyküsü olduğunda otozomal resesif kalıtım akla gelmelidir (78). Hastalarımızın kalıtım şekillerinin dağılımına bakıldığında 26 hastanın (%57,8) X'e bağlı, 15 hastanın (%33,3) otozomal resesif, 4 hastanın (%8,9) otozomal dominant kalıtım paternine sahip olduğu görülmüştür. Literatürde kalıtım frekansları X'e bağlı hastalık için yüzde 80, otozomal resesif hastalık için yüzde 15, otozomal dominant hastalık için yüzde 5'ten daha az olarak bildirilmiştir (18). Çin'de 25 AS'li hastanın özelliklerinin incelendiği retrospektif bir çalışmada 25 çocuğun 19'u (% 76) X'e bağlı AS ve 6'sı (%24) otozomal resesif AS olarak bildirilmiştir (77). Hastalarımızda akraba evliliği oranı yüksekliği otozomal resesif hastalık oranındaki yüksekliği açıklayabilecektir.

Literatürde AS'da oküler belirtilerin görülme sıklığı % 11-43 oranında belirtilmiştir. Bilateral anterior lentikonus, AS'un en spesifik göz anomalisi olarak değerlendirilmektedir. Fleck retinopati olguların %85'inde görülürken, anterior lentikonusun olguların %25'inde görüldüğü, özellikle erkeklerde olan bir bulgu olduğu ve sıklıkla nörosensorial işitme kaybıyla birlikte görüldüğü bilinmektedir (79). Anterior lentikonusun yanı sıra perimaküler ve midperiferal retina benekleri, lens opasiteleri ve presenil arkus AS' u için tipik göz bulguları olarak değerlendirilmektedir. Retinopati ve anterior lentikonus çocukluk çağında genellikle görülmediği, retinopati böbrek yetmezliğinin gelişmesiyle beraber görülürken, anterior lentikonusun daha sonra gözlendiği bilinmektedir. Tekrarlayan kornea epitel erozyonları ve kornea endotelinde posterior polimorf distrofik değişiklikler de nadir görülen oküler bulgular olarak belirtilmektedir (80, 81). Çalışmamızdaki hastaların göz bulguları incelendiğinde; 2'sinin(%4,4) retina pigment epitel değişikliği, 1'inin (%2,2) anterior lentikonus, 1'inin (%2,2) keratokonus nedeniyle takipli olduğu görülmüştür. Çalışmamızda X'e bağlı kalıtım gösteren bir erkek hastada 17,6 yaşında anterior lentikonus saptanmıştır. Hastanın 8,4 yaşında işitme kaybı tespit edilmiş ve işitme cihazı kullandığı bilinmektedir. Hastanın erkek olması ve işitme kaybı birlikteliği olması literatürle uyumludur. Retina pigment epitel değişikliği saptanan hastalardan biri OR kalıtım şekline sahip erkek hastadır. Hastanın göz bulgusunun 17,9 yaşında saptandığı, bu dönemde KBH sürecine girdiği ve 4,5 yıl periton diyalizi sonrası 23 yaşında kadavradan nakil olduğu görülmüştür.

Hastanın dosyasından 16 yaşında işitme kaybı geliştiği ve bilateral işitme cihazı kullandığı öğrenilmiştir. Diğer retina pigment epitel değişikliği olan olgunun X' e bağlı kız taşıyıcı olduğu görülmüştür. Hastada 7,2 yaşında göz bulgusu tespit edilmiştir. Son değerlendirmede 15 yaşında olan hastanın işitme kaybı yoktur, nefrotik düzeyde olmayan proteinürisi mevcuttur. Hastalarımızdan birinde saptanmış olan keratokonus, etiyojisi tam olarak bilinmeyen ilerleyici inflamatuvar olmayan bir kornea ektazisidir (82). İnsidansı yaklaşık olarak yılda 1/2000'dir. Başlangıcı genellikle ergenlik döneminde görülmektedir ve yaşamın üçüncü ila dördüncü on yılına kadar ilerleyicidir. Keratokonus ve birçok durum arasında pozitif ilişki bildirilmiştir. Bunlar arasında atopi, gözleri ovma, kontakt lens kullanımı, kardiyovasküler hastalıklar (özellikle mitral kapak prolapsusu), oküler travma, kollajen vasküler bozukluklar, Leber konjenital amaurosis ve Down sendromu yer almaktadır (83). Keratokonus ve böbrek hastalıkları arasında korrelasyon olduğunu öne süren araştırmalar yapılmıştır. 426 keratokonus hastasının ve 1704 kontrol grubunun dahil edildiği bir retrospektif çalışmada kontrol grubuna göre keratokonus olan hastalarda böbrek hastalığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (84, 85). Altmış üç hastalık AS'li bir seride keratokonus oranı %6,7 olarak bildirilmiştir (86). 52 yaşında AS tanısı ile takip edilen bir kadın hastanın görmede azalma şikayetiyle başvurduğunda keratokonus saptandığı, gözlük kullanımı önerilerek takibe alınan bir AS vakası bildirilmiştir (87). AS'li hastalarda bulunan çok çeşitli oküler belirtilere rağmen, kornea ektazi nadir görülen bir bulgu olarak değerlendirilmektedir. Bu hastalarda keratokonus varlığı ile ilgili literatür sınırlıdır. Bizim çalışmamızda X'e bağlı kız taşıyıcı olan vakamızda 5 yaşında görmede azalma semptomu başlamış ve 9 yaşında keratokonus tanısı ile cerrahi operasyon planlanıldığı öğrenilmiştir. Hasta polikliniğimize keratokonus tanısı aldığıında mikroskopik hematürisi olması nedeniyle yönlendirilmiştir ve başvurusu sırasında nefrotik düzeyde olmayan proteinürisi saptanmıştır.

Alport sendromunda işitmeyle ilgili anormallikler genellikle geç çocukluk döneminde ortaya çıkar. Yenidoğan döneminde işitme testleri normal olarak görülür. Sensorinöral tipte işitme kaybı oluşmaktadır. Odiyometri ile sıklıkla yüksek

frekansta işitme kaybı (2000-8000 Hz) saptanır. Çalışmamızda 45 hastanın 21'inde (%53,3) odiyometrisinde sensorinöral işitme kaybı saptandığı görülmüştür. Daha önce yapılan bir çalışmada (77) 25 hastanın ikisinde (% 8) işitme bozukluğu bildirilmiştir. On dört AS'li hasta ile yapılan çalışmada hastaların 7'sinde (%50) işitme kaybı saptandığı görülmüş, işitme kaybı oranının fazla olması hastaların yaş ortalamasındaki yükseklikle ($10,7 \pm 3,8$ yıl) açıklanmıştır (76). Çalışmamızda işitme kaybı olan hastaların yaş ortalaması $10,5 \pm 3,6$ (3,4- 16,5) yıl ve oran olarak benzerdir. Yapılan bir çalışmada işitme kaybının varlığının SDBH gelişimini öngördüğü bildirilmiştir (5). Başka bir çalışmada ise (49) böbrek hastalığı ile işitme kaybı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda KBH olan 6 hastanın 5'inde (%83,3) işitme kaybı mevcuttur. İşitme kaybı olan hastalarda KBH gelişim oranının (%23,8), işitme kaybı olmayanlara (%4,2) göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak KBH gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar arasında işitme kaybı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır.

X'e bağlı AS'de genellikle ailede proteinüri ile birlikte veya proteinüri olmaksızın hematüri ve böbrek yetmezliği öyküsü bulunduğu bilinmektedir (88). Mikroskopik hematüri bütün erkek hastalarda görülmekteyken, kadınların yaklaşık % 98'inde hematüri, %73'ünde hematüri ve proteinüri birlikteliği gösterilmiştir (49). Erkek hastalarda proteinüri erken çocuklukta görülebilmekte ve bazen nefrotik düzeyde olabilmektedir. Kırk yaşına kadar erkek hastaların %90'ının SDBH'ye ilerlediği ve SDBH ortanca yaşı 25 olarak gösterilmiştir (46). Kadınlarda, 40 yaşına kadar hastaların %12'sinin SDBH' a ilerlediği gösterilmiştir (5). Başka bir çalışmada ortanca proteinüri yaşının 7 yaş, SDBH yaşının 65 yaş olduğu gösterilmiştir (49). Çalışmamızda X'e bağlı kalıtım gösteren 26 hastadan 1'inin (%3,8) KBH' ya ilerlediği görülmüştür. KBH gelişim yaşı 15,6 yaş olan erkek hastanın, kız kardeşi ve annesinde hematüri ve proteinüri mevcut olup, anneannesinde KBH, erkek kuzeninde de nakil öyküsü mevcuttur. X' e bağlı kalıtım gösteren 15 erkek hastanın tamamında başvuruda hematüri görülmekteyken, hastaların 9'unda (%60) nefrotik düzeyde olmayan, 3'ünde (%20) nefrotik düzeyde proteinüri eşlik ettiği görülmektedir. On bir X'e bağlı kalıtım gösteren kız hastanın hepsinde hematüri

görülmekteyken 9'una (%81,8) nefrotik düzeyde olmayan, 1'ine (%9,1) nefrotik düzeyde proteinüri eşlik ettiği görülmektedir. Çalışmamızda nefrotik düzeyde proteinüri görülme oranı erkek hastalarda daha yüksektir ve KBH olan hastanın cinsiyetinin erkek olması literatürle uyumlu olarak erkek hastaların kadınlardan daha ciddi seyrettiğini göstermektedir. Erkek hastaların %90'ında ve kadınların yaklaşık % 12'sinde 40 yaşına kadar işitme kaybı oluşmaktadır (5). Çalışmamızda erkek X'e bağlı kalıtım sergileyen 15 hastadan 8'inde (%53,3) işitme kaybı saptanmış ve işitme kaybı yaş ortalaması $9,1 \pm 4,4$ iken, kızlarda işitme kaybı saptanmamıştır. Erkeklerde işitme kaybı oranı kızlardan literatürle uyumlu olarak daha yüksek olarak görülmüştür. Takip süresi uzadıkça işitme kaybı saptanma oranının artacağı düşünülmüştür.

Klinik olarak OR kalıtım gösteren AS'li hastalarda bulgular X'e bağlı kalıtım gösteren erkeklerle benzerdir. Taşıyıcı bireyler sıklıkla asemptomatik veya sadece mikroskopik hematüri ile prezente olabilirler. Otozomal resesif AS'de daha önce SDBH ortanca yaşı 21, işitme kaybı başlangıç yaşı 20 olarak bildirilmiştir (89). Bizim çalışmamızda OR kalıtım gösteren 15 hastanın 5'inde (%33,3) KBH geliştiği (K:4, E:1), 13'ünde (%86,7) işitme kaybı olduğu görülmüştür. KBH gelişim yaş ortalaması $16,8 \pm 2,8$ yıl, işitme kaybı yaş ortalaması $11,3 \pm 3$ yıl olarak saptanmıştır. Literatürde X'e bağlı kalıtımda erkek bireyler daha ciddi etkilenmekteyken; OR kalıtımda kadınların erkeklerde olduğu gibi ciddi bir şekilde etkilendiği bilinmektedir (27). Çalışmamızda X'e bağlı kalıtımdan farklı olarak OR kalıtlı kız hastalarda KBH gelişimi oranı daha yüksek bulunmuştur. İşitme kaybı saptandığı yaş ortalaması, X'e bağlı kalıtım gösteren hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmüş ancak anlamlı fark saptanmamıştır. X'e bağlı kalıtım şekline sahip olan hastaların son değerlendirme ortalama yaşı 13,3, Otozomal resesif kalıtım şekline sahip hastaların son değerlendirme ortalama yaşı 16,5 olarak saptanmıştır. Otozomal resesif kalıtım şekline sahip hastaların yaşları daha yüksek olduğu görülmektedir. İşitme kaybı oranı X'e bağlı kalıtım olan hastalardan daha yüksek olması bu duruma bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Otozomal dominant AS'li hastalarda işitme kaybı ve göz bulgularının oldukça nadir olduğu, renal prognozunun OR ve X'e bağlı kalıtım gösteren erkek hastalardan daha hafif olduğu bildirilmiştir (18). Yirmi beş AS'li hasta ve aile bireyleri ile yapılan bir retrospektif çalışmada ortanca proteinüri yaşı 17, ortanca böbrek yetmezliği yaşı 70 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada 1 hastada işitme kaybı ve 1 hastada göz bulgusu rapor edilmiştir (90). Bizim çalışmamızda 4 OD kalıtım gösteren hasta mevcuttur. Hastaların son değerlendirme yaşları 6.2, 9.4, 15 ve 20.2'dir. Bu hastalarda işitme kaybı ve AS'ye bağlı göz bulgusu olmadığı öğrenilmiştir. Hastalarda takip süresince KBH gelişimi görülmemiştir. Son değerlendirmede 2 hastada nefrotik düzeyde olmayan proteinüri olduğu, 2 hastada proteinüri olmadığı görülmüştür. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda OD kalıtım gösteren hasta sayısı diğer kalıtım şekillerine göre daha azdır ve çalışmamız OD kalıtım şekline sahip hastalarda klinik bulguların daha hafif seyirli olduğunu desteklemektedir.

Alport sendromunda mezangial proliferasyon, FSGS, köpük hücre oluşumu, interstisyel fibrozis gibi spesifik olmayan ışık mikroskopik (IM) inceleme bulguları görülmektedir. Elektron mikroskopik (EM) inceleme bulguları olarak GBM'de düzensiz inceleme ve kalınlaşma, lamina densa da ayrışma ve lamellasyon görülmektedir (91). EM inceleme bulguları AS'ye spesifiktir ve tanıda değerlidir. Ancak genellikle X'e bağlı kalıtım gösteren kadın ve OD kalıtım gösteren hastalarda, hatta X'e bağlı kalıtım gösteren erkek ve OR hastalarda dahi hastalık ilerledikçe tanısal bulgular gelişmektedir. Bu nedenle genetik tanı daha erken tanı sağlanması nedeniyle son dönemlerde önem kazanmaktadır. X'e bağlı kalıtım gösteren erkek hastaların yaklaşık %80'inde immunohistokimyasal olarak $\alpha 5$ boyama negatifken, kızlarda X inaktivasyon mekanizmasından dolayı mozaik patern görülür (92, 93). Otozomal resesif AS'li hastalarda GBM $\alpha 5$ boyama için negatifken, Bowman kapsülü pozitif boyanır. Bu durum GBM'in $\alpha 3$, $\alpha 4$ ve $\alpha 5$; Bowman kapsülünün ise $\alpha 5, \alpha 5, \alpha 6$ zinciri içermesinden kaynaklanmaktadır. *COL4A3/COL4A4* mutasyonları Bowman kapsülündeki $\alpha 5$ üretimini etkilemez. OD AS'li hastalarda GBM ve Bowman kapsülü normal $\alpha 5$ paterni gösterir. $\alpha 5$ boyama yaştan bağımsız olması nedeniyle oldukça kullanışlı bir tanısal metot olarak değerlendirilmektedir. Ancak yapılan bir çalışmada

(11) X'e bağlı AS' li erkek hastaların %20'sinde normal olduğu gösterilmiştir. Diğer yayınlarda da X'e bağlı erkek hastaların %29'unda ve OR AS'li hastaların %20'sinde atipik pozitif $\alpha 5$ boyanma olduğu görölmüştür (89, 94). Bu nedenle yardımcı tanı yöntemi olarak kullanımı önerilmektedir. AS'li çocukların böbrek biyopsilerinin incelendiği bir çalışmada (75); ışık mikroskopi (IM) incelemede 47 hastanın 33'ünde (%70,2) mezangial proliferatif glomerulonefrit, 13'ünde (%27,6) fokal segmental glomeruloskleroz ve birinde (%2.1) membranoproliferatif glomerulonefrit saptandığı, elektron mikroskobik incelemede tipik GBM değişiklikleri 39 hastada (%82.9) gözlendiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada (76) renal biyopsi yapılan 10 hastanın IM incelemesinde, altısında (%60) literatürle uyumlu olarak mezangial proliferatif glomerulonefrit saptandığı, elektron mikroskobik incelemede görölen tipik değişikliklerin tüm hastalarda göröldüğü bildirilmiştir. Yetmiş hereditör FSGS tanılı ailenin olduğu bir kohortta 7 ailede *COL4A3* ve *COL4A4* genlerinde nadir varyantlar gösterilmiş, hastaların tanısında baskın klinik bulgunun hematüri ile ilişkili proteinüri olduğu, her ailede IM düzeyinde FSGS'nin histolojik özelliklerini gösteren bireyler olduğu ve böbrek nakli sonrası nüks olmadığı bildirilmiştir (44). Çalışmamızda patoloji sonuçları AS ile uyumlu olan 7 hastaya birden fazla böbrek biyopsisi yapıldığı görölmüştür. Bu 7 hastanın ilk patoloji sonuçları 3'ünün nonspesifik, 3'ünün FSGS, 1'inin APSGN olarak raporlanmıştır. Patolojisi AS ile uyumlu olmayan diğer 12 hastanın ise genetik analiz sonuçları ile AS tanısı aldığı görölmüştür. Bu hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde; 5'inde (%16,7) FSGS, 5'inde (%16,7) nonspesifik, 1'inde (%3,3) mezangial proliferatif glomerulonefrit, 1'inde (%3,3) MDH tanıları olduğu görölmüştür. AS tanısı ışık mikroskopi düzeyinde literatürde ve çalışmamızda da göröldüğü gibi FSGS, mezangial proliferatif glomerulonefrit başta olmak üzere diğer glomeruler hastalıklar ile benzemektedir. Biyopsi yapılan 30 hastanın son patoloji raporları incelendiğinde 17'sinin immunohistokimyasal olarak AS'yi desteklediği, 12'sine elektron mikroskopik çalışma yapıldığı ve bunlardan 11'inin elektron mikroskopi bulgularının AS' yi desteklediği görölmüştür. Bu bulgular, AS düşünölen hastalarda tanıyı kesinleştirmede böbrek biyopsisinin EM incelemesinin önemini göstermektedir.

Çalışmamızda 18 hastanın biyopsi bulguları ile AS'yi desteklediği görülmüştür. 17' si böbrek biyopsisi iken 1 hastanın cilt punch biyopsi örneği ile AS tanısı aldığı görülmektedir. Deri bazal membranı tip IV kollajen $\alpha 5, \alpha 5, \alpha 6$ üçlü heliks içermektedir. Bu yüzden $\alpha 5$ boyama yalnızca X'e bağlı AS'de tanıya yardımcıdır. GBM'de görüldüğü gibi X'e bağlı erkek AS'li hastalarda $\alpha 5$ ekspresyonu olamazken, kızlarda mozaik patern görülmektedir (91). Çalışmamızda cilt biyopsi ile 4,1 yaşında tanı alan hastanın insidental hematüri ile başvurduğu, annesinin babasında böbrek nakli öyküsü olduğu öğrenilmiştir. Anne ve kız kardeşinde hematüri saptanmıştır.

Son yıllarda genetik alanındaki gelişmelerle birlikte genetik tanı testlerine erişimin kolaylaşması neticesinde biyopsisi yapılma oranları azalmış, genetik testlerin tanısız değeri artmıştır. AS tanısı *COL4A3*, *COL4A4* veya *COL4A5* genlerinde patojenik mutasyonların gösterilmesiyle doğrulanmaktadır. Genetik test sonuçları erken tanı, genetik danışma ve hastalığın seyri, mutasyona spesifik tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesi neticesinde önem kazanmıştır. Çalışmamızda patolojik olarak tanısı konulamayan 12 hastanın genetik analiz sonucu tanı aldığı görülmektedir.

AS için radikal bir tedavi henüz yoktur, tedavide nefroprotektif ilaçlarla SDBH gelişiminin ertelenmesi amaçlanmaktadır. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 27 hasta ADE inhibitörü veya ARB verilmiş, izlemde idrar protein/kreatinin oranı 12 hafta sonrasında her iki tedavi ile de azalma göstermiş, 3 yılın sonunda ADE inhibitörü tedavisi alan grupta başlangıca göre azalmanın devam ettiği gösterilmiştir. Tahmini GFH değerlerinde 12 hafta sonunda her iki grupta bir miktar artış görülmekle birlikte 3 yılın sonunda azalma gösterilmiştir (95, 96). Başka bir çalışmada (6) ADE inhibitörü kullanımının SDBH'ye progresyonu ertelediği gösterilmiştir. Çalışmamızda 40 hastanın ADE inhibitörü tedavisi aldığı bilgisine ulaşılmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve son değerlendirme sırasındaki bulgularına bakıldığında spot idrar protein/kreatinin oranı tedavi öncesi ortanca değeri 0,63 mg/mg iken, son değerlendirmede 0,81 mg/mg olarak saptanmıştır. 24 saatlik idrar proteini miktarı ortanca değeri ise tedavi öncesi 17,9 mg/m²/saat iken, son değerlendirmedeki değerlerin ortancası 18,15 mg/m²/saat olarak hesaplanmıştır.

Hastaların son değerlendirmedeki değerleri tedavi öncesine göre yüksek olmakla birlikte SDBH'ye ilerleme hızını azalttığı düşünölmektedir. Hastaların tahmini GFH değerlerindeki takip süresince değişimlere baktığımızda ortalama 14,94 ml/dk/1.73m² azalma olduğu görölmüştür. Otozomal resesif kalıtıma sahip hastalar ile X'e bağlı kalıtım gösteren erkek hastalar ve kız taşıyıcıların tedavi öncesinde ve son değerlendirmede spot idrar protein/kreatinin değerleri ve 24 saatlik idrar protein değerleri incelenmiştir. OD kalıtım gösteren 4 hasta olması nedeniyle analiz dışında bırakılmıştır. En yüksek değerler OR kalıtım olan hastalarda, sonrasında sırasıyla X'e bağlı kalıtım olan erkek hastalarda ve kız taşıyıcılarda yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel anlamlı saptanmamıştır. Literatürde SDBH'ye progresyonun OR hastalarda ve X'e bağlı erkek hastalarda daha hızlı olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda hasta sayısının sınırlı olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı olmadığı düşünölmektedir.

Çalışmamızda otuz yedi hastanın (%82,2) Renal Doppler Ultrasonografisi raporlarına ulaşılmıştır. 2 hastada (%4,4) nutcracker, 1 hastada (%2,2) sol retroaortik ven olduğu görölmüştür. Sol renal venin aort ve superior mezenterik arter (SMA) arasında sıkışması ile oluşan Nutcracker sendromu anterior tip olarak adlandırılmaktadır. Sol renal vende sıkışma nadiren de sirkumaortik veya retroaortik seyirli sol renal venin aort ile vertebra korpusu arasında sıkışmasına bağlı olarak da meydana gelebilir. Bu tip ise posterior Nutcracker sendromu olarak tanımlanmıştır (97). Nutcracker sendromunda en sık görölen bulgu hematüridir. Hematürinin nedeni olarak artan basınç nedeniyle renal kaliksler seviyesindeki ince duvarlı venlerin duvarında hasarlanmalar oluşması gösterilmiştir (98). Bir çalışmada tanı konulamayan hematürili çocukların 1/3'ünde Nutcracker sendromu saptanması etyolojisi bulunamayan hematürili hastalarda akla getirilmesinin önemini göstermiştir (99). Kesin prevalansı bilinmemektedir, ancak kadınlarda daha yüksek olabileceği düşünölmektedir (100). Kalıtsal bir durum olmadığı bilinmektedir, ancak kardeşlerde rastlantısal vakalar tanımlanmıştır (101). Çalışmamızda hematüri etiyolojisinde ayırıcı tanıda nadir de olsa akla gelmesi gereken Nutcracker sendromu, hastaların %6,6'sında koinsidental olarak saptanmıştır. Hastaların

cinsiyetleri ikisi erkek, biri kız olduğu görülmüştür. Nutcracker fenomeni tespit edilse dahi özellikle ailede böbrek hastalığı öyküsü olması halinde AS tanısının atlanmaması önemlidir.

Çalışmamızda hastaların son değerlendirmesinde aile bulguları incelenmiştir. Anne bilgileri incelendiğinde, ortalama anne yaşı $39,5 \pm 7,9$ yıl olarak hesaplanmıştır. Dört annenin öyküsünde hipertansiyon nedeniyle ilaç kullanımı olduğu öğrenilmiştir. Hipertansiyonu olanların ikisinin X'e bağlı kalıtım gösteren erkek hasta annesi olduğu ve bu hastalardan birinin KBH (tahmini GFH $28 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) sürecinde izlenmekte olduğu öğrenilmiştir. Diğerinin tam idrar tahlilinde proteinüri ve hematüri saptanmıştır. Alport sendromunda hipertansiyonun proteinüriye benzer olarak hastalarda genellikle geç gelişen bir bulgu olduğu, yaşla beraber sıklığı ve ciddiyetinin arttığı bildirilmiştir. Otozomal formda cinsiyet farkı yokken X'e bağlı erkeklerde HT daha fazla görülmektedir. X'e bağlı AS'li kadın hastalarda nadir olmakla birlikte proteinüri gelişenlerde hipertansiyon görülebilmektedir(38). İki hastanın da annesinin X'e bağlı taşıyıcı olduğu düşünülürse 53 ve 42 yaşlarındaki böbrek etkilenimleri dikkati çekmektedir. İşitme kaybı öyküsünün 2 annede olduğu, 1'inin 43 yaşında X'e bağlı kalıtım gösteren kız taşıyıcının, diğerinin 45 yaşında X'e bağlı kalıtıma sahip erkek hastanın annesi olduğu görülmüştür. Taşıyıcı olan bireyin 17 yaşında Alport sendromu tanılı erkek kardeşi olduğu öğrenilmiştir. SNİK sıklıkla çocukluğun son döneminden itibaren görülür; X'e bağlı AS'li erkek hastaların (hemizigot) % 90'ı ve kız hastaların (heterozigot) yaklaşık % 12'si 40 yaşına kadar işitme kaybı ile başvurmaktadır. İşitme kaybı gelişen her iki annenin de X'e bağlı taşıyıcı olduğu görülmektedir. 43 ve 45 yaşlarında olan bu annelerin işitme cihazı kullandıkları öğrenilmiştir.

Kırk annenin tam idrar tahlilleri değerlendirildiğinde 22' sinde (%55) bulgu saptanmazken, 12'sinde hematüri ve proteinüri (%30), 6'sında (%15) sadece hematüri saptanmıştır. Annelerin bulguları hastaların kalıtım şekillerine göre incelendiğinde tam idrar tahlilinde anlamlı herhangi bir bulgu olan 18 annenin 8'ini (%44,4) X'e bağlı kalıtım gösteren erkek hastaların annelerinin oluşturduğu

saptanmıştır. X'e bağılı erkek hasta annelerinin 8'inde (%66,7) idrar bulgusu olduğu, 5'inde (%41,7) hematüriye eşlik eden proteinüri, 3'ünde (%25) sadece hematüri olduğu görülmüştür. On bir X'e bağılı kız taşıyıcı annelerinin 5'inde (%45,5) idrar bulgusu olduğu, 4'ünde (%36,4) hematüriye eşlik eden proteinüri, 1'inde (%9,1) sadece hematüri olduğu görülmüştür. Annede bulgu olmayan 6 taşıyıcının 4'ünün babasının Alport sendromu olduğu görülmüştür. İki hastanın anne ve babasının herhangi bir AS bulgusu olmadığı görülmüştür. Aile öyküleri anne veya babanın hangisinden kalıtıldığını yönlendirecek yeterlilikte değildir. Bu nedenle X'e bağılı heterozigot olarak değerlendirilen 17 annenin 13'ünde (%76,4) hematüri gelişimi, 9'unda (%53) hematüriye eşlik eden proteinüri olduğu görülmüştür. Bu durum çalışmamızda X'e bağılı taşıyıcı olan annelerin ortalama 39,4 yaşında %76,4 hematüri gelişimi olduğunu ve %53'ünde proteinüri gelişmiş olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada mikroskopik hematüri X'e bağılı AS ile izlenen erkek hastaların hemen tamamında görülmekteyken, kadın taşıyıcıların ise %95'inde saptanmıştır (40). X'e bağılı kalıtıma sahip bireylerin incelendiğı bir çalışmada erkek hastaların tamamında mikroskopik hematüri, kadınların yaklaşık % 98'inde hematüri, %73'ünde hematüri ve proteinüri birlikteliğı gösterilmiştir(49). Literatürde X'e bağılı AS için heterozigot olan bireylerde proteinüri oranı hastaların üçte ikisinde geliştiğı bildirilmektedir (102). Çalışmamızdaki oranlar literatürle benzerdir ve X'e bağılı heterozigot kadınların da yakın takibinin yapılmasının önemli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda 13 otozomal resesif kalıtım gösteren hasta annelerinin 9'unda (%69,2) idrarda bulgu saptanmazken, 2'sinde (%15,4) hematüri, 2'sinde hematüriye (%15,4) eşlik eden proteinüri saptanmıştır. Ulaşılabilen 12 OR hasta babasının 8'inde (%66,7) idrarda bulgu saptanmazken, 4'ünde (%33,3) hematüri, 1'inde (%8,3) hematüriye eşlik eden proteinüri saptanmıştır. Bu bireylerde işitme kaybı öyküsü olmadığı öğrenilmiştir. KBH sürecinde olan ebeveyn bulunmamaktadır. On bir anne ve babanın akraba olduğu öğrenilmiştir. Anne ve babaların gen analizi bilinmemektedir, ancak çoğunlukla taşıyıcı oldukları düşünölmektedir. Bu bireylerde ciddi bir proteinüri saptanmamıştır.

Çalışmamızda otozomal dominant kalıtım şekli olan hasta annelerinin 3'ünde (%75) idrarda bulgu saptanmazken, 1'inde (%25) hematüriye eşlik eden proteinüri saptanmıştır. Bulgu olmayan üç hastanın ikisinin babasının Alport sendromu nedeniyle nakil olduğu, 46 ve 48 yaşlarında nakil sonrası takip edildiği, işitme kaybı nedeniyle işitme cihazı kullanmakta olduğu öğrenilmiştir. Literatürde otozomal dominant kalıtımda böbrek yetmezliğinin ortalama 70 yaşında geliştiği, göz ve işitme bulgularının nadir olduğu bilinmektedir(18). Hastalarımızda da otozomal dominant kalıtıma sahip olanlarda böbrek yetmezliği öyküsü bulunmamaktadır, ancak iki babada görece erken yaşta nakil ve işitme kaybı öyküsü olması mutasyon tipi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Baba bilgilerine bakıldığında, babaların ortalama yaşları $42,8 \pm 6,3$ yıl olarak hesaplanmıştır. Altı babanın öyküsünde hipertansiyon nedeniyle ilaç kullanımı ve işitme kaybı olduğu öğrenilmiştir. Hipertansiyon öyküsü olanların dördünün X'e bağlı kalıtım gösteren kız taşıyıcı babası olduğu ve bu hastaların üçünün renal transplant sonrası takipte olduğu öğrenilmiştir. Diğer hipertansiyon öyküsü olan 2 babanın OD kalıtım gösteren hastaların babaları olduğu ve her ikisinin de renal transplant sonrası takipte olduğu görülmüştür. Hipertansiyonun böbrek etkilenimi ile gelişen geç bir bulgu olduğu düşünüldüğünde hastalarda hipertansiyon beklenen bir bulgudur. Ulaşılabilen 41 babanın bulguları değerlendirildiğinde 30' unda (%73,1) bulgu saptanmazken, 1'inde(%2,4) hematüri ve proteinüri, 4'ünde (%9,7) sadece hematüri saptanmıştır, 6' sının(%14,6) böbrek nakli hastası olduğu öğrenilmiştir. Babaların bulguları hastaların kalıtım şekillerine göre incelendiğinde, böbrek nakli olan 6 babanın 4'ü (%66,7) X'e bağlı kız taşıyıcı, 2'si (%33,3) otozomal dominant kalıtım gösteren hastaların babasıdır. Hematüri ve proteinüri beraber olan babaya bakıldığında otozomal resesif kalıtıma sahip hastanın babası olduğu görülmüştür. Sadece hematürisi olan 4 babaya bakıldığında 3'ünün otozomal resesif kalıtım gösteren hastaların babası, 1'inin otozomal dominant kalıtım gösteren hasta babası olduğu görülmüştür. Literatürde X'e bağlı erkek hastalarda renal prognozun kötü olduğu, 40 yaşına kadar ortalama %80'inin SDBH geliştiği bildirilmiştir (40). X'e bağlı taşıyıcı olan dört kız hastanın babasının yaş ortalaması 41,2 olarak hesaplanmıştır ve

hepsinin nakil olduğu görülmektedir. On dört X'e bağlı kalıtım gösteren erkek hastaların babalarında beklenildiği gibi bulgu saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastaların ortalama yaşları $13,8 \pm 8$ yıl olan 56 kardeşi olduğu dosyalarından öğrenilmiştir. İşitme kaybı saptanan 10 kardeşin 8'inin OR kalıtıma sahip hastaların kardeşleri, 1'inin X'e bağlı kalıtıma sahip olan kız taşıyıcının 17 yaşındaki erkek kardeşi, 1'inin X'e bağlı erkek hastanın 23 yaşındaki erkek kardeşi olduğu görülmüştür. Kardeşlerin idrar bulguları değerlendirildiğinde 28' inde (%50) bulgu saptanmazken, 21' inde (%37,5) hematüri ve proteinüri, 3'ünde (%5,3) sadece hematüri saptanmıştır. İkisinin (%3,6) böbrek nakli hastası, birinin (%1,8) diyaliz sürecinde, birinin(%1,8) KBH nedeniyle takipte olduğu öğrenilmiştir. Kardeş bulguları hastaların kalıtım şekillerine göre incelendiğinde böbrek nakli olan iki hastanın birinin X'e bağlı erkek hastanın 25 yaşında erkek kardeşi olduğu, diğerinin otozomal resesif kalıtım gösteren hastanın 23 yaşında erkek kardeşi olduğu görülmüştür. Diyaliz sürecinde olan hastaya baktığımızda X'e bağlı kalıtım gösteren erkek hastanın 23 yaşında erkek kardeşi olduğu, diğer KBH sürecinde takip edilen hastanın OR kalıtım olan hastanın 20 yaşında kız kardeşi olduğu görülmüştür. Hematüri ve proteinüri birlikteliği olan 21 kardeşe baktığımızda 7'sinin (%33,3) OR kalıtım şekline sahip olan hastaların kardeşleri (4 erkek, 3 kız) , 7'sinin (%33,3) X'e bağlı kız taşıyıcıların kardeşleri (4 kız, 3 erkek), 5'inin(%23,8) X'e bağlı erkek hastaların kız kardeşleri, 2'sinin (%9,5) OD kalıtım gösteren hastaların kız kardeşleri olduğu görülmüştür. Bu bilgiler değerlendirildiğinde X'e bağlı taşıyıcı 9 kız kardeşin yaş ortalaması 18 olup hepsinde proteinüri geliştiği, işitme kaybı öyküsü olmadığı görülmüştür. Annelerinde de olduğu gibi bu durum taşıyıcı kızlarda renal etkilenimin önemli olduğunu göstermektedir. Bulgu olmayan hastaların yaş ortalaması $9,3 \pm 7,2$ yıl olarak hesaplanmıştır. Alport sendromunun ilerleyici bir hastalık olması nedeniyle bulgu olmayan kardeşlerin de erken tanı açısından takiplerinin yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak AS, hematüri ve/veya proteinüriden SDBH'ya kadar geniş bir yelpazede prezente olabilmektedir. Ailede AS öyküsü, işitme kaybı ve göz bulguları tanıyı koymada yol gösterici unsurlardır. Böbrek biyopsisinin EM incelenmesinde,

GBM’de tipik değişikliklerin görölmesi tanıyı kesinleştirir. DNA testlerinin varlığı ve güvenilirliği tanı aşamasını hızlandırmaktadır Genetik inceleme; biyopsi bulguları gelişmeden de tanı konulabilmesi ve gen tedavisinin yaklaşmakta olduğu günümüz koşullarında erken tanı ve tedavi açısından önemlidir. Ailede böbrek hastalığı, işitme kaybı öyküsü alındığı durumlarda semptomu olmayan bireylerin değerlendirilmesi AS’ye ait bulgu saptanması halinde tanı için yönlendirilmesi önemlidir. Çalışmamızda, aile öyküsü bulunan durumlarda mutlak olarak farkındalık bulunmadığı anlaşılmıştır. Sağlık çalışanlarının ve ailelerin daha fazla bilgilendirilmesine gereksinim vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya alınan 45 AS'li hastanın 26'sının(%57,8) X'e bağlı, 15'inin(%33,3) otozomal resesif, 4'ünün (%8,9) otozomal dominant kalıtım şekline sahip olduğu görülmüştür. Otozomal resesif kalıtım oranı literatüre göre daha yüksektir. Hastaların 23'ünün(%51,1) annesi ile babası arasında akrabalık olduğu görülmüştür. Ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olması nedeniyle OR kalıtım gösteren hastalıklar daha fazla görülmektedir.
2. Genetik analizi yapılan 30 hastanın 20'sinde (%66,7) *COL4A5* geninde, 4'ünde (%13,3) *COL4A3* geninde homozigot, 4'ünde (%13,3) *COL4A4* geninde homozigot, 2'sinde (%6,7) *COL4A4* geninde heterozigot mutasyon saptanmıştır.
3. Otuz dokuz hastanın toplam 70 akrabasında böbrek hastalığı öyküsü olduğu öğrenilmiştir. Sekiz hastanın; akrabalarında böbrek hastalığı öyküsü nedeniyle bakılan idrar tahlillerinde mikroskopik hematüri saptanarak yönlendirildiği görülmüştür. Ailede böbrek hastalığı, işitme kaybı öyküsü alındığı durumlarda semptomu olmayan bireylerin değerlendirilmesi önemlidir. Çalışmamızda, aile öyküsü bulunan durumlarda mutlak bir farkındalık bulunmadığı anlaşılmıştır. Sağlık çalışanlarının ve ailelerin daha fazla bilgilendirilmesine gereksinim vardır.
4. Başvuru sırasında hastaların tamamında mikroskopik veya makroskopik hematüri, 36'sında (%80) nefrotik veya nefrotik olmayan düzeyde proteinüri saptanmıştır. Bir hastanın da başvuru sırasında KBH sürecinde olduğu görülmüştür. AS, hematüri ve/veya proteinüriden SDBH'ye kadar geniş bir yelpazede prezente olabilmektedir.
5. İzlemede 6 hastada (%13,3) KBH geliştiği, 2 hastaya nakil yapıldığı görülmüştür. KBH ortalama yaşı $16,8 \pm 2,8$ yıl (11,8-19,7 yaş) olarak hesaplanmıştır.
6. Nefrotik düzeyde proteinüri ile başvurusu olan hastaların % 40'ında, nefrotik düzeyde olmayan proteinüri ile başvurusu olan hastaların %7,7'sinde KBH geliştiği görülmüştür. Başlangıçta proteinürisi olmayan 9 hastada takip süresince KBH gelişimi görülmemiştir. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda KBH gelişim oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

7. Başvuru sırasındaki hematüri durumu ile KBH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.
8. Otozomal resesif kalıtım gösteren hastalarda KBH gelişim oranı diğer kalıtım şekillerinden anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.
9. Hastaların 21'inde (%53,3) sensörinöral işitme kaybı olduğu görülmüştür. Dört hastada (%8,9) başvuru sırasında bilateral işitme cihazı kullanımı mevcuttur ve başvuruda birinin nefrotik düzeyde, üçünün nefrotik düzeyde olmayan proteinüri geliştiği görülmüştür. AS'de erken tanı, tedavi ve takip sürecinde önemlidir. Sensörinöral işitme kayıplarında AS akla gelmelidir.
10. Çalışmamızda işitme kaybı ile KBH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
11. Hastaların 2'sinde (%4,4) retina pigment epitel değişikliği, 1'inde (%2,2) anterior lentikonus, 1'inin keratokonus olduğu görülmüştür.
12. Otuz hastaya (%67) biyopsi yapıldığı; 18 hastanın (%60) patoloji sonucunun Alport sendromu ile uyumlu olduğu; 17'sinin böbrek, 1'inin cilt biyopsi patoloji sonucuyla Alport sendromu tanısı aldığı görülmüştür.
13. Patoloji sonucu Alport sendromu ile uyumlu olmayan diğer 12 hastanın ise genetik analiz sonuçları ile AS tanısı aldığı görülmüştür. Genetik inceleme; biyopsi bulguları gelişmeden tanı konulabilmesi ve erken tedavi açısından önemlidir.
14. Hastaların patoloji sonuçlarında AS tanısından önce FSGS, APSGN, MDH, mezangial proliferatif glomerulonefrit tanıları görülmüştür. Işık mikroskopi düzeyinde AS diğer glomeruler hastalıklar ile karışabilmektedir. Bu tanı ile takip edilen hastaların ayırıcı tanıda AS olabileceği unutulmamalıdır.
15. Tahmini GFH ortanca değeri OR hastalarda diğer kalıtım şekillerine göre daha düşük hesaplanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.
16. Hastaların Tahmini GFH değerlerinde takip süresince ortalama 14,94 ml/dk/1.73m² azalma olduğu görülmüştür. OR kalıtım gösteren hastalarda diğerlerinden daha fazla olarak 42,36 ml/dk/1.73m² azalma saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
17. Çalışmaya alınan hastaların annelerinde HT, işitme kaybı, hematüri, proteinüri, KBH gibi durumların olduğu görülmüştür. Bulgu olan annelerin çoğunluğunu X'e

bağlı erkek hastaların anneleri oluşturmaktadır ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. X'e bağlı taşıyıcı bireylerin de düzenli takiplerinin yapılması önemlidir.

18. Çalışmaya alınan hastalarımızın babalarında HT, işitme kaybı, hematüri, proteinüri, KBH veya böbrek nakli gibi durumların olduğu görülmüştür. X'e bağlı taşıyıcı olan dört kız hastanın babasının böbrek nakli olduğu görülmektedir. Literatürden farklı olarak OD kalıtım gösteren iki hastanın da babasında böbrek nakline erken yaşlarda giden ağır bir seyir olduğu görülmüştür.
19. OR hastaların anne ve babalarında KBH sürecinde olan saptanmamıştır. İşitme kaybı öyküsü bulunmamaktadır.
20. Çalışmaya alınan hastalarımızın kardeşlerinde işitme kaybı, hematüri, proteinüri, KBH, diyaliz süreci veya böbrek nakli gibi durumların olduğu görülmüştür. İşitme kaybı, böbrek nakli ve KBH olan kardeşler hastalarımızda olduğu gibi X'e bağlı ve OR geçiş olan hastaların kardeşleridir.

7.KAYNAKLAR

1. Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, Nakanishi K, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney international*. 2018;93(5):1045-51.
2. Hertz JM, Thomassen M, Storey H, Flinter F. Clinical utility gene card for: Alport syndrome—update 2014. *European Journal of Human Genetics*. 2015;23(9):1269.
3. Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, McFann K, Shamshirsaz AA, Masoumi A, et al. Genotype–phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(5):876-83.
4. Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, Seibold S, Weber M. Meta-analysis of genotype–phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(7):1218-27.
5. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a “European Community Alport Syndrome Concerted Action” study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(10):2603-10.
6. Gross O, Licht C, Anders HJ, Hoppe B, Beck B, Tönshoff B, et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney international*. 2012;81(5):494-501.
7. Guthrie L. " Idiopathic," or Congenital, Hereditary and Family Hematuria. *The Lancet*. 1902;159(4105):1243-6.
8. Alport AC. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *British medical journal*. 1927;1(3454):504.
9. Sohar E. Renal disease, inner ear deafness, and ocular changes: A new heredofamilial syndrome. *AMA archives of internal medicine*. 1956;97(5):627-30.
10. Brunner H, Schröder C, van Bennekom C, Lambermon E, Tuerlings J, Menzel D, et al. Localization of the gene for X-linked Alport's syndrome. *Kidney international*. 1988;34(4):507-10.
11. Kashtan CE. Alport syndrome. An inherited disorder of renal, ocular, and cochlear basement membranes. *Medicine*. 1999;78(5):338-60.
12. Trachtman H, Weiss RA, Bennett B, Greifer I. Isolated hematuria in children: indications for a renal biopsy. *Kidney international*. 1984;25(1):94-9.
13. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children). Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 1998;13(2):293-7.
14. Hasstedt SJ, Atkin CL. X-linked inheritance of Alport syndrome: family P revisited. *American journal of human genetics*. 1983;35(6):1241.

15. Persson U, Hertz JM, Wieslander J, Segelmark M. Alport syndrome in southern Sweden. *Clinical nephrology*. 2005;64(2).
16. Hudson BG. The molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes: beacons for the discovery of the collagen IV family. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(10):2514-27.
17. Hertz JM, Juncker I, Persson U, Matthijs G, Schmidtke J, Petersen MB, et al. Detection of mutations in the COL4A5 gene by SSCP in X-linked Alport syndrome. *Human mutation*. 2001;18(2):141-8.
18. Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, Udagawa T, Okada S, Okamoto T, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clinical and experimental nephrology*. 2019;23(2):158-68.
19. Mencarelli MA, Heidet L, Storey H, Van Geel M, Knebelmann B, Fallerini C, et al. Evidence of digenic inheritance in Alport syndrome. *Journal of medical genetics*. 2015;52(3):163-74.
20. Fallerini C, Dosa L, Tita R, Del Prete D, Feriozzi S, Gai G, et al. Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome in a relevant fraction of cases. *Clinical genetics*. 2014;86(3):252-7.
21. Morinière V, Dahan K, Hilbert P, Lison M, Lebbah S, Topa A, et al. Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25(12):2740-51.
22. Tryggvason K, Zhou J, Hostikka SL, Shows TB. Molecular genetics of Alport syndrome. *Kidney international*. 1993;43(1):38-44.
23. Lemmink HH, Schröder CH, Monnens LA, Smeets HJ. The clinical spectrum of type IV collagen mutations. *Human mutation*. 1997;9(6):477-99.
24. Rheault MN, Kren SM, Thielen BK, Mesa HA, Crosson JT, Thomas W, et al. Mouse model of X-linked Alport syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(6):1466-74.
25. Dagher H, Buzza M, Colville D, Jones C, Powell H, Fassett R, et al. A comparison of the clinical, histopathologic, and ultrastructural phenotypes in carriers of X-linked and autosomal recessive Alport's syndrome. *American journal of kidney diseases*. 2001;38(6):1217-28.
26. Rheault MN, Kren SM, Hartich LA, Wall M, Thomas W, Mesa HA, et al. X-inactivation modifies disease severity in female carriers of murine X-linked Alport syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;25(3):764-9.
27. Longo I, Scala E, Mari F, Caselli R, Pescucci C, Mencarelli MA, et al. Autosomal recessive Alport syndrome: an in-depth clinical and molecular analysis of five families. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;21(3):665-71.
28. Pochet J-M, Bobrie G, Landais P, Goldfarb B, Grünfeld J-P. Renal prognosis in Alport's and related syndromes: influence of the mode of inheritance. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1989;4(12):1016-21.
29. Longo I, Porcedda P, Mari F, Giachino D, Meloni I, Deplano C, et al. COL4A3/COL4A4 mutations: from familial hematuria to autosomal-dominant or recessive Alport syndrome. *Kidney international*. 2002;61(6):1947-56.

30. Pescucci C, Mari F, Longo I, Vogiatzi P, Caselli R, Scala E, et al. Autosomal-dominant Alport syndrome: natural history of a disease due to COL4A3 or COL4A4 gene. *Kidney international*. 2004;65(5):1598-603.
31. Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, Seibold S, Weber M. Novel COL4A4 splice defect and in-frame deletion in a large consanguine family as a genetic link between benign familial haematuria and autosomal Alport syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18(6):1122-7.
32. Khoshnoodi J, Pedchenko V, Hudson BG. Mammalian collagen IV. *Microscopy research and technique*. 2008;71(5):357-70.
33. Kashtan CE. Alport syndrome and thin basement membrane disease. *Current Diagnostic Pathology*. 2002;8(5):349-60.
34. Kalluri R, Shield CF, Todd P, Hudson BG, Neilson EG. Isoform switching of type IV collagen is developmentally arrested in X-linked Alport syndrome leading to increased susceptibility of renal basement membranes to endoproteolysis. *The Journal of clinical investigation*. 1997;99(10):2470-8.
35. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(20):1448-56.
36. Vaicys C, Hunt CD, Heary RF. Ruptured intracranial aneurysm in an adolescent with Alport's syndrome—a new expression of type IV collagenopathy: Case report. *Surgical neurology*. 2000;54(1):68-72.
37. Lyons OT, St John ER, Morales JP, Chan YC, Taylor PR. Ruptured thoracoabdominal aortic aneurysm in a renal transplant patient with Alport's syndrome. *Ann Vasc Surg*. 2007;21(6):816-8.
38. Kashtan CE, Michael AF. Alport syndrome. *Kidney international*. 1996;50(5):1445-63.
39. Gubler M, Levy M, Broyer M, Naizot C, Gonzales G, Perrin D, et al. Alport's syndrome: A report of 58 cases and a review of the literature. *The American journal of medicine*. 1981;70(3):493-505.
40. Pirson Y. Making the diagnosis of Alport's syndrome. *Kidney international*. 1999;56(2):760-75.
41. Davison AM. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology Volume 3: Oxford university press*; 2005.
42. Grünfeld J, Noel L, Hafez S, Droz D. Renal prognosis in women with hereditary nephritis. *Clinical nephrology*. 1985;23(6):267-71.
43. Rheault MN, Kashtan CE. Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *Pediatric Kidney Disease: Springer*; 2016. p. 499-514.
44. Malone AF, Phelan PJ, Hall G, Cetincelik U, Homstad A, Alonso AS, et al. Rare hereditary COL4A3/COL4A4 variants may be mistaken for familial focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney international*. 2014;86(6):1253-9.
45. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(25):2543-56.

46. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(4):649-57.
47. Kashtan CE. *The Collagen IV Nephropathies. Core Concepts in Parenchymal Kidney Disease*: Springer; 2014. p. 269-83.
48. Cosgrove D, Samuelson G, Meehan DT, Miller C, McGee J, Walsh EJ, et al. Ultrastructural, physiological, and molecular defects in the inner ear of a gene-knockout mouse model for autosomal Alport syndrome. *Hearing research*. 1998;121(1-2):84-98.
49. Yamamura T, Nozu K, Fu XJ, Nozu Y, Ye MJ, Shono A, et al. Natural History and Genotype-Phenotype Correlation in Female X-Linked Alport Syndrome. *Kidney international reports*. 2017;2(5):850-5.
50. Zhang KW, Colville D, Tan R, Jones C, Alexander SI, Fletcher J, et al. The use of ocular abnormalities to diagnose X-linked Alport syndrome in children. *Pediatric Nephrology*. 2008;23(8):1245-50.
51. Tan R, Colville D, Wang YY, Rigby L, Savige J. Alport retinopathy results from "severe" COL4A5 mutations and predicts early renal failure. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(1):34-8.
52. Grünfeld J-P. The clinical spectrum of hereditary nephritis. *Kidney international*. 1985;27(1):83-92.
53. Shaw EA, Colville D, Wang YY, Zhang KW, Dagher H, Fassett R, et al. Characterization of the peripheral retinopathy in X-linked and autosomal recessive Alport syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;22(1):104-8.
54. Perrin D, Jungers P, Grünfeld J, Delons S, Noel L, Zenatti C. Perimacular changes in Alport's syndrome. *Clinical nephrology*. 1980;13(4):163-7.
55. Shah SN, Weinberg DV. Giant macular hole in Alport syndrome. *Ophthalmic genetics*. 2010;31(2):94-7.
56. Dahan K, Heidet L, Zhou J, Mettler G, Leppig KA, Proesmans W, et al. Smooth muscle tumors associated with X-linked Alport syndrome: carrier detection in females. *Kidney Int*. 1995;48(6):1900-6.
57. Uliana V, Marcocci E, Mucciolo M, Meloni I, Izzi C, Manno C, et al. Alport syndrome and leiomyomatosis: the first deletion extending beyond COL4A6 intron 2. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(5):717-24.
58. Rumpelt H. Hereditary nephropathy (Alport syndrome): correlation of clinical data with glomerular basement membrane alterations. *Clinical nephrology*. 1980;13(5):203-7.
59. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, Bunyan DJ, Seaby EG, Graham N, et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;31(6):961-70.
60. Kashtan CE, Ding J, Gregory M, Gross O, Heidet L, Knebelmann B, et al. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatric Nephrology*. 2013;28(1):5-11.
61. Wühl E, Mehls O, Schaefer F, Group ET. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramiprilin children with chronic renal failure. *Kidney international*. 2004;66(2):768-76.

62. Callis L, Vila A, Nieto J, Fortuny G. Effect of cyclosporin A on proteinuria in patients with Alport's syndrome. *Pediatric Nephrology*. 1992;6(2):140-4.
63. Callís L, Vila A, Carrera M, Nieto J. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome. *Kidney international*. 1999;55(3):1051-6.
64. Chen D, Jefferson B, Harvey SJ, Zheng K, Gartley CJ, Jacobs RM, et al. Cyclosporine A slows the progressive renal disease of alport syndrome (X-linked hereditary nephritis): results from a canine model. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(3):690-8.
65. Sugimoto K, Fujita S, Miyazawa T, Nishi H, Enya T, Izu A, et al. Cyclosporin A may cause injury to undifferentiated glomeruli persisting in patients with Alport syndrome. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2014;18(3):492-8.
66. Massella L, Muda AO, Legato A, Di Zazzo G, Giannakakis K, Emma F. Cyclosporine A treatment in patients with Alport syndrome: a single-center experience. *Pediatric Nephrology*. 2010;25(7):1269-75.
67. Charbit M, Gubler M-C, Dechaux M, Gagnadoux M-F, Grünfeld J-P, Niaudet P. Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2007;22(1):57-63.
68. Byrne MC, Budisavljevic MN, Fan Z, Self SE, Ploth DW. Renal transplant in patients with Alport's syndrome. *American journal of kidney diseases*. 2002;39(4):769-75.
69. Kashtan CE, Michael AF. Alport syndrome: from bedside to genome to bedside. *American journal of kidney diseases*. 1993;22(5):627-40.
70. Tryggvason K, Heikkilä P, Pettersson E, Tibell A, Thorner P. Can Alport syndrome be treated by gene therapy? *Kidney international*. 1997;51(5):1493-9.
71. Imai E, Takabatake Y, Mizui M, Isaka Y. Gene therapy in renal diseases. *Kidney Int*. 2004;65(5):1551-5.
72. Heikkila P, Parpala T, Lukkarinen O, Weber M, Tryggvason K. Adenovirus-mediated gene transfer into kidney glomeruli using an ex vivo and in vivo kidney perfusion system-first steps towards gene therapy of Alport syndrome. *Gene therapy*. 1996;3(1):21-7.
73. Heikkilä P, Tibell A, Morita T, Chen Y, Wu G, Sado Y, et al. Adenovirus-mediated transfer of type IV collagen $\alpha 5$ chain cDNA into swine kidney in vivo: deposition of the protein into the glomerular basement membrane. *Gene therapy*. 2001;8(11):882.
74. Daga S, Donati F, Capitani K, Croci S, Tita R, Giliberti A, et al. New frontiers to cure Alport syndrome: COL4A3 and COL4A5 gene editing in podocyte-lineage cells. *European Journal of Human Genetics*. 2019:1-11.
75. He X, Liu G, Xia Z, Ren X, Gao Y, Fan Z, et al. Clinical and pathological study of 47 cases with Alport syndrome. *Zhonghua er ke za zhi= Chinese journal of pediatrics*. 2008;46(12):914-8.
76. Döven SS, Teke S, Gürses İ, Yılmaz BC, Ballı E, Delibaş A. Alport Sendromu tanısında böbrek biyopsisi ve elektron mikroskobinin önemi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 11(1):32-7.
77. Sun L, Kuang X, Hao S, Wang P, Niu X, Zhu G, et al. Features of clinical phenotype and genotype in Alport syndrome: a monocentric study. *Zhonghua er ke za zhi= Chinese journal of pediatrics*. 2015;53(2):114-8.

78. Storey H, Savige J, Sivakumar V, Abbs S, Flinter FA. COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24(12):1945-54.
79. Savige J, Sheth S, Leys A, Nicholson A, Mack HG, Colville D. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(4):703-9.
80. Yildirim C, Yakut E, Altınsoy Hİ. Alport Sendromunda Göz Bulguları. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 1998;7(2):134-6.
81. Colville D, Savige J. A review of the ocular manifestations. *Ophthalmic genetics*. 1997;18(4):161-73.
82. Binder PS, Lindstrom RL, Stulting RD, Donnenfeld E, Wu H, McDonnell P, et al. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. *Journal of refractive surgery*. 2005;21(6):749-52.
83. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Survey of ophthalmology*. 1984;28(4):293-322.
84. Bahar I, Vinker S, Livny E, Kaiserman I. Possible Association between Keratoconus and Renal Diseases. *J Clinic Experiment Ophthalmol* 1: 112. doi: 10.4172/2155-9570.1000112. OMICS Publishing Group *J Clinic Experiment Ophthalmol* ISSN; 2010.
85. Štabuc-Šilih M, Ravnik-Glavač M, Glavač D, Hawlina M, Stražišar M. Polymorphisms in COL4A3 and COL4A4 genes associated with keratoconus. *Molecular vision*. 2009;15:2848.
86. Chugh K, Sakhuja V, Agarwal A, Jha V, Joshi K, Datta B, et al. Hereditary nephritis (Alport's syndrome)—clinical profile and inheritance in 28 kindreds. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1993;8(8):690-5.
87. Moshirfar M, Skanchy DF, Gomez AT, Ronquillo YC, Buckner B, Hoopes PC. Keratoconus in a patient with Alport syndrome: A case report. *World Journal of Clinical Cases*. 2019;7(19):3012.
88. Rheault MN, Kashtan C. Inherited glomerular diseases. *Pediatric Nephrology, Seventh Edition: Springer Berlin Heidelberg*; 2015. p. 777-803.
89. Oka M, Nozu K, Kaito H, Fu XJ, Nakanishi K, Hashimura Y, et al. Natural history of genetically proven autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2014;29(9):1535-44.
90. Kamiyoshi N, Nozu K, Fu XJ, Morisada N, Nozu Y, Ye MJ, et al. Genetic, clinical, and pathologic backgrounds of patients with autosomal dominant Alport syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(8):1441-9.
91. Kashtan CE, Kleppel MM, Gubler M-C. Immunohistologic findings in Alport syndrome. *Molecular pathology and genetics of Alport syndrome*. 117: Karger Publishers; 1996. p. 142-53.
92. Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Kitagawa K, Nakamura H, Ito H, et al. Immunohistochemical study of α 1-5 chains of type IV collagen in hereditary nephritis. *Kidney international*. 1994;46(5):1413-21.
93. Nakanishi K, Iijima K, Kuroda N, Inoue Y, Sado Y, Nakamura H, et al. Comparison of alpha5 (IV) collagen chain expression in skin with disease severity in women with X-linked Alport syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998;9(8):1433-40.

94. Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Fu XJ, Ohtsubo H, et al. Milder clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for the collagen IV α 5 chain. *Kidney international*. 2014;85(5):1208-13.
95. Webb NJA, Lam C, Shahinfar S, Strehlau J, Wells TG, Gleim GW, et al. Efficacy and safety of losartan in children with Alport syndrome—results from a subgroup analysis of a prospective, randomized, placebo- or amlodipine-controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(8):2521-6.
96. Webb NJ, Shahinfar S, Wells TG, Massaad R, Gleim GW, Sisk CM, et al. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children with Alport syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2013;28(5):737-43.
97. Preza Fernandes J, Amorim R, Gomes M, Oliveira V, Reis A, Ribeiro-Castro J. Posterior nutcracker syndrome with left renal vein duplication: a rare cause of haematuria in a 12-year-old boy. *Case reports in urology*. 2012;2012.
98. Kurklinsky AK, Rooke TW, editors. *Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome*. Mayo Clinic Proceedings; 2010: Elsevier.
99. Okada M, Tsuzuki K, Ito S. Diagnosis of the nutcracker phenomenon using two-dimensional ultrasonography. *Clinical nephrology*. 1998;49(1):35-40.
100. Shin J, Lee J, Kim M. The prevalence, physical characteristics and diagnosis of nutcracker syndrome. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2006;32(3):335-6.
101. Matsukura H, Arai M, Miyawaki T. Nutcracker phenomenon in two siblings of a Japanese family. *Pediatric Nephrology*. 2005;20(2):237-8.
102. Turner NN, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G. *Oxford textbook of clinical nephrology*: Oxford University Press; 2015.