

RENAL TÜBÜLER TRANSPORT, DIURETİKLER, BARTTER VE GITELMAN SENDROMLARININ GENETİK TEMELİ

RENAL TUBULER TRANSPORT, DIURETICS AND GENETIC DEFECTS IN BARTTER AND GITELMAN SYNDROMES

Tayfun Uçar, Fatoş Yalçınkaya, Necmiye Turner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Nefroloji Bilim Dalı, ANKARA

ÖZET

İnsan böbreğinden fazla miktarda su, elektrolit ve toksik madde filtre edilirken, bu maddelerin büyük kısmı renal tüplerden geri absorbe edilir. Son zamanlarda renal tüplerdeki transport mekanizmaları, transport proteinlerinin bu sistemdeki rolü, diüretiklerin etki mekanizmaları ve tübüler transporttaki etkileri hakkında bilgilerimiz hızla artmıştır. Tüm bu gelişmelerle birlikte ilk kez 1960'lı yıllarda tanımlanmış olan Bartter Sendromu ve Gitelman Sendromu'nun genleri ve mutasyonları tesbit edilmiştir. Moleküler genetik çalışmalar ile otozomal resesif geçişli bu tübülopatilerin tanı ve ayırıcı tanısında oldukça önemli aşamalar sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Renal tübüler transport, diüretikler, Bartter sendromu, Gitelman sendromu

Son yıllarda yapılan çalışmalar; su ve elektrolitlerin tübüler transportu, transportun regülasyonu ve bazı ilaçların bu transport sistemine nasıl etki ettiği konusundaki bilgilerimizi hızla arttırmıştır. Nefronların transport yerleri tanımlanmış ve transport mekanizmaları anlaşılmıştır. Transport proteinlerinin bu sistemdeki rolü, diüretiklerin etki mekanizmaları ve tübüler transporttaki etkileri belirlendikten sonra bu sistemde fonksiyon bozukluğu yapan genetik hastalıkların genleri ve mutasyonları tesbit edilmiştir.

Renal tübüler sisteme etki eden diüretikler spesifik enzimleri, transport proteinlerini, hormon reseptörlerini veya transeptilyal Na⁺ reabsorbsiyonunda görev alan iyon kanallarını inhibe ederler. Ayrıca aldosteron

SUMMARY

The filtered load of water, electrolytes and toxic substances of human kidney is huge. The largest part of this filtered load must be absorbed by renal tubules. Our understanding of the transport mechanisms, their regulations and mechanism of action of diuretics has been increasing during the last decade. Recently, the genes of Bartter syndrome and Gitelman Syndrome were identified and mutations have been found which lead to these syndromes. These important findings makes the diagnosis of the two recessive syndromes easy.

Key Words: Renal tubuler transport, diuretics, Bartter syndrome, Gitelman syndrome

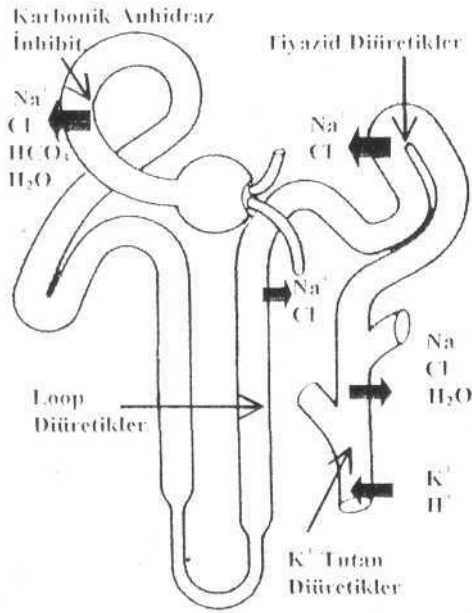
reseptör inhibisyonu, nükleer gen transkripsiyonu düzeyinde Na⁺ transportunu etkiler. Bu etkileşimler daima Na⁺'un luminal membrandan geçiş mekanizmasında direkt veya indirekt inhibisyonla sonuçlanır (1).

Renal Tübüler Transport

Böbrekler kardiyak outputun % 20' sinin geçtiği ve vücut oksijen tüketiminin ortalama % 6'sından sorumlu olan organlardır. Böbreklerden günde yaklaşık 180 lt.sıvı filtre edilmekte olup, ortalama 1.7 kg NaCl'e karşılık gelir (2). Bu veriler insan böbreğinden fazla miktarda su, elektrolit ve toksik madde filtre edildiğini göstermektedir. Filtre edilen maddelerin büyük kısmı

vücutta korunması gerektiği için renal tüplerden absorbe edilirler.

Filtre edilen Na^+ ve suyun yaklaşık % 60-70'i proksimal tüpde absorbe edilir. Bu segmentteki absorpsiyon izoosmotiktir. Filtre edilen Na^+ 'un kalan bölümünün % 20-30'u henle kulpunun kalın çıkan kısmından absorbe edilir. Bu segmentin suya geçirgenliği zayıf olup, su reabsorpsiyonu ihmal edilecek düzeydedir. NaCl ve su transportu arasındaki bu fark; tübüler lümenindeki sıvının hipotonik, peritübüler sıvının ise hipertonic hale gelmesini sağlar. Karşıt akım sistemi ile interstisyumdaki artan bu konsantrasyon farkı, toplayıcı kanallarda ve henle kulpunun inen kolunda pasif su reabsorpsiyonu için sürdürücü güç sağlar. Distal tüpde yaklaşık olarak filtre edilen Na^+ 'un % 8'i suyun % 20 si absorbe edilirken, suya geçirgenlik arginin-vasopressin (AVP) kontrolü altındadır. Toplayıcı kanallarda filtre edilen Na^+ 'un % 1.5'i, suyun % 10'u absorbe edilir. Bu tüp segmentinde Na^+ absorpsiyonu aldosteron tarafından kontrol edilirken, suyun geçişi AVP tarafından düzenlenir. Sonuçta Na^+ un % 0.5'ini içeren K^+ dan zengin ve neredeyse HCO_3^- 'sız idrar ekskrete edilir (1,2,3) (Şekil 1).



Şekil 1: Renal tüplerde su ve iyon transportu, diüretiklerin etki ettiği nefron segmentleri

Nefron boyunca dört major mekanizma tuz transportunu etkiler. Bu transport mekanizmaları üzerindeki etkilerine göre diüretikler dört grupta incelenir: karbonik anhidraz inhibitörleri proksimal

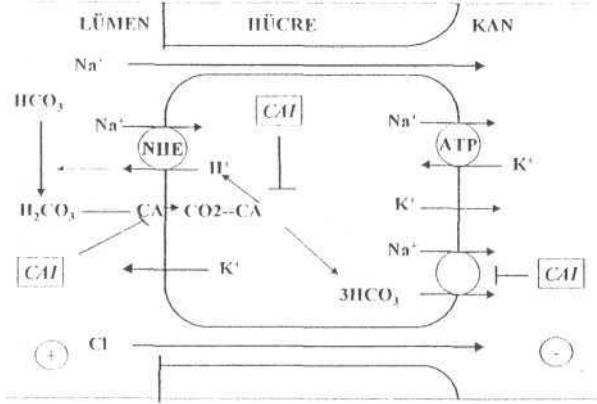
tüpde; loop diüretikler henlenin kalın çıkan kolu ve makula densada; tiazid diüretikler distal tüpde; K^+ tutan diüretikler toplayıcı kanallarda etkilerini gösterirler. Henle kulpunun ince kolunun pasif transport özelliğini etkileyen herhangi bir terapötik ajan henüz bilinmemektedir (1).

Proksimal tüpde iyon transportu ve karbonik anhidraz inhibitörleri (CAI)

Proksimal tüp suya fazla miktarda geçirendir. Bu tüpde transportun yaklaşık üçte ikisi parasellüler şant yolu ile yapılır. Parasellüler transport için gerekli gradient bazolateral bölgeye aktif iyon ve substrat hareketi ile oluşturulur. Bu küçük gradient ile sağlanan su akımı parasellüler yol boyunca solut madde reabsorpsiyonunu sağlar. Proksimal tübüler transportun yaklaşık üçte biri aktif ve transsellülerdir. Bu transport için gerekli enerji $\text{Na}^+-\text{K}^+\text{ATP}$ 'az pompası ile sağlanır (Şekil 2). Bir ATP hidrolizi ile iki K^+ hücre içine alınırken üç Na^+ kana verilir. Yüksek Na^+ gradyanı Na^+ eşikli substrat reabsorpsiyonu ve Na^+/H^+ değişimi için sürdürücü güç sağlar. Na^+/H^+ değişimi ile luminal sıvıya verilen H^+ , HCO_3^- ile bağlanarak karbonik asidi oluşturur. Karbonik asit sadece dehidrate formu olan CO_2 halinde membrandan geçebilir. Bu nedenle karbonik asit, membrana bağlı karbonik anhidraz tarafından CO_2 'e katalizlenir. Hücre içine diffüze olan CO_2 sitozolik karbonik anhidraz ile hidrate edilerek tekrar karbonik asite dönüştürülür. Karbonik asidin ayrışımından sonra protonlar yeni bir sıklusa katılmak üzere lümenine gönderilirken; HCO_3^- , $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ kotransporterleri ile bazolateral membrana gönderilir. $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ kotransporterleri ile; bir Na^+ iyonu ile birlikte üç HCO_3^- iyonu kotransport edilir. Bu çıkış mekanizması ile bazolateral kenara net iki (-) yük hareketi olur ve bazolateral membranda belirli bir (-) voltaj sağlanır (1,2,3). Bunun sonucunda Na^+ ve HCO_3^- transsellüler olarak absorbe edilir ve luminal HCO_3^- konsantrasyonu hızla düşer (2) (Şekil 2).

Karbonik anhidraz inhibitörleri HCO_3^- reabsorpsiyonunu üç basamakta etkiler. Luminal membranda CO_2 oluşumunu sınırlarlar, hücre içinde H^+ ve HCO_3^- ün yeniden oluşumunu azaltırlar ve HCO_3^- ün bazolateral geçişini inhibe ederler (Şekil 2). Bu durum Na^+/H^+ değişiminde luminal membrandan proton geri döngü hızında azalmaya neden olur. HCO_3^- 'in bazolateral geçişi de azaldığı için sitozolik pH artar ve filtre edilen NaHCO_3 luminal sıvıda kalır (1,2) (Şekil 2). Karbonik anhidraz inhibisyonu neticesinde bikarbonatüri ve metabolik asidoz gelişir (1,2,4). Karbonik anhidraz inhibitörleri zayıf diüretik etkiye sahiptirler. Bu durum; karbonik anhidrazın inkomplet

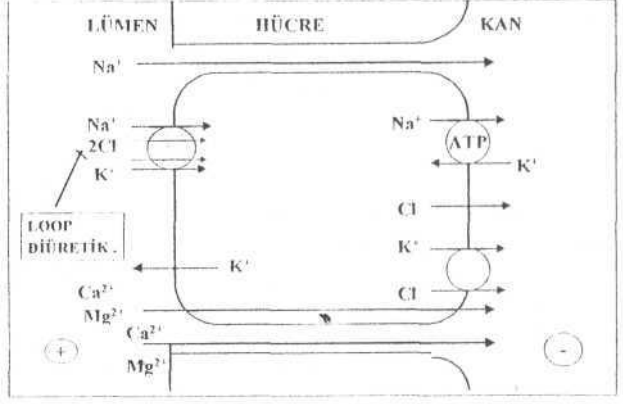
inhibisyonuna, proksimal tüpdeki diğer transport sistemlerinin varlığına ve distal tüpün kompanzasyonuna bağlıdır.



Şekil 2: Proksimal tüpde iyon transportu ve karbonik anhidraz inhibitörleri (CAI)

Makula densa hücrelerinde iyon transportu

Makula densa hücreleri henlenin çıkan kalın kısmının distal ucunda bulunan epitel hücreleridir. Bu



Şekil 3: Henle kulunun kalın çıkan kısmında iyon transportu ve loop diüretikler

Henlenin kalın çıkan kısmında iyon transportu ve loop diüretikler

Nefronun bu segmentinde absorpsiyonu sağlayan asıl mekanizma konsantrasyon farkıdır. Filtre edilen Na^+ 'un % 20-30'u absorbe edilirken, iyon geçişine su eşlik etmez (2). Na^+ hücreye luminal membrandan Na^+-2Cl^- kotransporterleri ile geçerken bazolateral membrandan kana $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ az ile pompalanır (Şekil 3). Cl^- bazolateral Cl^- kanalları ile hücreyi terk ederken; K^+ 'un resikluslu luminal membranda K^+ kanalları ile olur. K^+ resikluslu ile birlikte bazolateral membrandan Cl^- çıkışı lümen (+) voltajın oluşmasına neden olur. Bu (+) voltaj parasellüler yollarla Na^+ absorpsiyonunu sağlayan güçtür ve Na^+ 'un % 50'si bu yolla absorbe edilir. Loop diüretikler luminal Na^+-2Cl^- kotransporterlerini inhibe ederler (Şekil 3). Bu inhibisyonla sitozolik Na^+ , Cl^- konsantrasyonu azalırken, lümendeki (+) voltaj değişir ve hücreler hiperpolarize hale gelir, transepitelyal voltaj ortadan kalkar ve parasellüler katyon reabsorpsiyonu azalır. Na^+ , Cl^- reabsorpsiyonunu azalması ile distal tüpe fazla miktarda Na^+ geçişi sağlanır ve interstisyumdaki konsantrasyon gradienti sona erer (1,2,3).

Loop diüretikler güçlü etki gösteren diüretiklerdir. Güçlü diüretik etki; esas etki mekanizmasının yanısıra karşıt akım konsantrasyon mekanizmasının sona ermesi ve distal tüpün kompanzatuvar etkisinin sınırlanması temeline dayanır (1). Loop diüretiklerin etkileri geri dönüşümlü olup, natriürez yanısıra kalsiüri, magnezüri, kaliüri ve proton atılımında artışa neden olurlar (2,4).

hücreler dış boşlukta ekstraglomeruler mezangial hücreler ve renin üreten glomeruler arteriollerle sıkı bağlantılıdır. Bu üç hücre topluluğu (makula densa hücreleri, ekstraglomeruler mezangial hücreler ve afferent arteriolun jukstaglomerüler hücreleri) Jukstaglomerüler Aparatus'u oluştururlar. Makula densa hücrelerinin esas görevi, lümendeki Na^+ ve Cl^- konsantrasyonunu algılayarak tübüloglomerüler geribildirimini oluşturmaktır. Bu hücreler ayrıca lümendeki Cl^- konsantrasyonunu algılayarak renin salgısını düzenlerler. Makula densa hücreleri, henlenin kalın çıkan kısmındaki transport proteinleri ile donatılmıştır. Bu hücreler Na^+-2Cl^- - K^+ kotransporterleri ile NaCl reabsorpsiyonunu sağlarlar. Bu sistemin inhibisyonu renin salgılanmasını artışına neden olur (1). Tübüloglomerüler geribildirim işlevinde, sistemik hemodinamik değişikliklere yanıt olarak; renin salgılanmasından bağımsız afferent arteriolun tonusu ayarlanır, renal kan akımı ve glomerül filtrasyon oranı düzenlenir. Glomerül filtrasyon hızındaki artış, sıvı akım hızında artışa ve henlenin çıkan kısmında Na^+ konsantrasyonunun artışına sebep olur. Akım hızındaki azalma ise Na^+ konsantrasyonunda azalmayla sonuçlanır. Makula densa hücreleri henlenin distal kısmındaki Na^+ konsantrasyonuna göre glomerül filtrasyon oranını düzenler. Makula densa hücrelerinin işlevlerinin gerçekleştirilmesinde; prostoglandinler, nitrik oksit ve adenozinin mediator olarak kullanıldığı bildirilmiştir (2,5).

Distal tüpde iyon transportu ve tiazid diüretikler

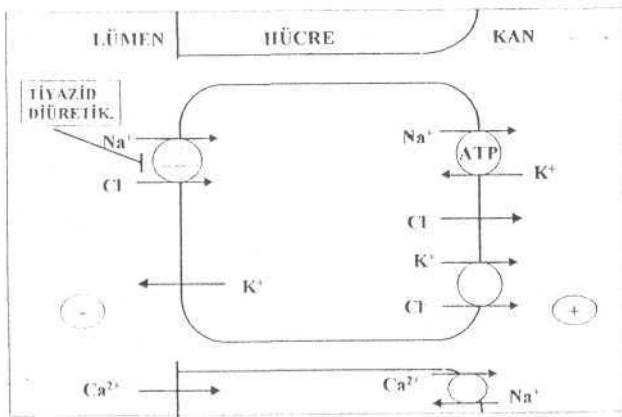
Henlenin kalın çıkan kısmında olduğu gibi distal tüpde de absorpsiyonun kontrolü filtre edilen madde miktarına bağlıdır. Filtre edilen madde miktarının arttığı durumlarda absorpsiyon hızı artar.

Na^+ luminal membrandan Na^+-Cl^- kotransporterleri ile hücreye girer, Na^+ hücre dışına ise Na^+-K^+ -ATP'az ile pompalanır (Şekil 4). Cl^- ise hücreden bazolateral K^+-Cl^- kotransporterleri ile ayrılır. Bu iyon geçişleri sonucunda, nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte lümeninde (-) voltaj oluşur. Bu (-) voltaj iyonların dengeli bir şekilde hareketini sağlar. Nefronun bu segmentinde Ca^{2+} absorpsiyonu transsellüler olup iletici luminal akımın Ca^{2+} bağlayıcı proteinlerle ve bazolateral ATP bağımlı Ca^{2+} çıkış mekanizması ile olduğu bildirilmiştir (1-3).

Tiazidler Na^+-Cl^- kotransporterlerini inhibe ederek etkilerini gösterirler (Şekil 4). Bu inhibisyon sonucu diürez, salürez, kaliüri, magnezüri ve proton atılımında artma olurken Ca^{2+} un üriner atılımında azalma görülür. Tiazidlerin Ca^{2+} rebsorpsiyonunu arttırmasının mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle birlikte distal tüpde Ca^{2+} bağlayan proteinleri arttırdığı düşünülmektedir (2,4).

Toplayıcı kanallarda iyon transportu ve K+tutan diüretikler

Toplayıcı kanallar su ve elektrolitlerin dengeli bir şekilde ekskrete edilmesini sağlar. Bu bölümde su ve Na^+ ekskresyonu bağımsız olarak regüle edilir (1,2). Na^+ hücre içine epitelyal Na^+ kanalları (ENaC) ile girer (Şekil 5). Na^+ 'un hücreye girişi ile lümeninde (-) voltaj oluşarak luminal membran depolarize olur. Bu



Şekil 4: Distal tüpde iyon transportu ve tiazid diüretikler

depolarizasyon, aynı membran üzerinde bulunan K^+ kanallarından K^+ sekresyonuna neden olur. Luminal (-) voltaj H^+ sekresyonunun artması için de anahtar rol oynar. Neticede Na^+ absorpsiyonu ile K^+ ve H^+ sekresyonu arasındaki denge sağlanır. Na^+ geçirgenliği tamamen aldosteron tarafından düzenlenirken suya geçirgenlik AVP kontrolü altındadır.

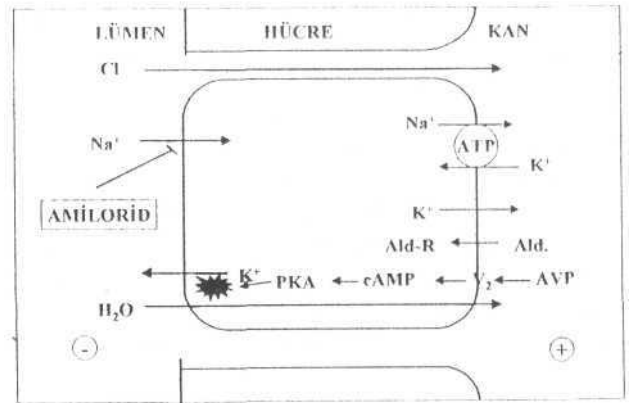
Amilorid ve triamteran ENaC inhibisyonu yaparak membranda hiperpolarizasyon oluştururlar (Şekil 5). Na^+ 'un hücreye girişi engellenirken oluşan hiperpolarizasyon K^+ 'un atılımının azalmasına neden olur. Spironolakton, Na^+ kanalları, Na^+-K^+ -ATP'az, K^+ kanalları ve mitokondrial enzimler gibi aldosteron kontrolündeki proteinlerde reseptör inhibisyonu yaparak etki eder (1,2).

Kısa bir süre önce ENaC'daki defekt sonucu oluşan Liddle sendromu ve Pseudohiperaldosteronizm tip Fin gen mutasyonlan tesbit edilmiştir(2).

Bartter ve Gitelman Sendromlarının genetik temeli

Bartter sendromu (BS) hipokalemik metabolik alkalozis ile karakterize otozomal resesif geçişli bir tübülopatidir (6). Klinik olarak gelişme geriliği, kas güçsüzlüğü, poliüri ve polidipsi görülürken; biyokimyasal olarak hipokalemik- hipokloremik metabolik alkaloz, hiperkaliüri, izostenüri, renin-anjiyotensin- aldosteron aktivitesinde artış ve idrarla prostaglandin E2 kaybı vardır (7).

Bartter sendromu ilk olarak 1962 yılında Frederic Bartter ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Ancak hastalığın fizyopatolojisinin açıklanması ve hastalıkla



Şekil 5: Toplayıcı kanallarda iyon transportu ve K+tutan diüretikler

ilgili üç mutasyonun tesbiti çok kısa süre önce gerçekleşmiştir (6) (**Tablo 1**). Bu üç mutasyonu taşıyan BS'lu hastalarda, henlenin kalın çıkan kısmında transport defekti olduğu gösterilmiştir. Bu mutasyonlar varlığında; BS Tip 1 de $Na^+-2Cl^-K^+$ kotransporterinde, BS Tip 2 de luminal K^+ kanallarında, BS tip 3 de ise bazolateral Cl^- kanallarında defekt oluşmaktadır (2,6). İlginç olarak BS'lu hastaların klinik bulguları, uzun süreli loop diüretik kullanan hastaların bulgularına benzerlik gösterir.

Otozomal resesif geçen bir diğer tübülopati Gitelman Sendromudur. Bartter Sendromunun aksine daha çok adölesan ve erişkinlerde görülmektedir. Ön planda olan semptom karpopedal spazmdır (**Tablo 2**). İlk olarak 1966 yılında Gitelman ve arkadaşları bu sendromu hipomagnezemi, hipokalemi, K^+ ve Mg^{2+} un renal düzenlenmesinde yetersizlik olarak tanımlamışlardır (8).

Tablo 1: Bartter ve Gitelman sendromlarının genleri ve klinik tipleri

Hastalık	Gen	Gen Ürünü	Klinik Tip
BS tip I	15q	Furosemik sensitif $Na^+2Cl^-K^+$ kotransporter	Neonatal BS
BS tip II	11q24	Luminal K^+ kanalları	Neonatal BS
BS tip III	1p36	Bazolateral Cl^- kanalları	Klasik BS
Gitelman Sendromu	16q13	Tiazid sensitif kotransporter	Gitelman Sendromu

Bartter Sendromu'nda olduğu gibi Gitelman Sendromu'nda da fizyopatoloji ve temelindeki genetik defekt son yıllarda yapılan moleküler çalışmalarla açıklanmıştır (**Tablo 1**). Gitelman Sendromu'nda gen mutasyonu sonucu distal tüpün luminal Na^+-Cl^- kotransporter sisteminde fonksiyon kaybı oluşmaktadır. Tiazid diüretikler de benzer olarak distal tüpde Na^+-Cl^- kotransporterini inhibe ederler. Uzun süreli tiazid kullanımında görülen tüm bulgular Gitelman Sendromu'na benzerlik gösterir. Ancak Gitelman Sendromu'nda önemli bir bulgu olan hipomagnezemi, tiazid kullanımında nadiren görülür (2,6,8).

Tüm klinik ve laboratuvar bulgulara rağmen çoğu kez Bartter Sendromu ve Gitelman Sendromu'nun tanısını koymak ve ayırıcı tanısını yapmak oldukça

Tablo 2: Bartter ve Gitelman sendromlarının ayırıcı tanısı

	Bartter Sendromu	Gitelman Sendromu
Klinik	Gelişme geriliği Kas güçsüzlüğü	Gelişim normal Karpopedal spazm
Biyokimya	Hipokalemi alkaloz Mg' normal Artmış PRA* Artmış PAC*	Hipokalemi Hipomagnezemi PRA normal PAC normal
İdrar	Poliüri Izostenüri Hiperkaliüri Hiperkalsiüri Mg normal	İdrar çıkışı normal Hatif konsantrasyon defekti Hiperkaliüri Hipokalsiüri Hipermağnezüri
Defekt	Henle (çıkan kalın kolu)	Distal tüp

* PRA: Plazma renin aktivitesi

* PAC: Plazma aldosteron konsantrasyonu

güçtür. Moleküler genetik çalışmalar ile bu sendromların tanı ve ayırıcı tanısında oldukça önemli aşamalar sağlanmıştır. Gelecekte yapılacak yeni çalışmalar, genotip ve fenotip ilişkisi ile sendromlar arasındaki sınırların daha belirginleşmesine olanak verecektir.

KAYNAKLAR

1. Bleich M, Greger R. Mechanism of action of diuretics. *Kidney Int* 1997;51:11-15
 2. Greger R. Renal Targets of Diuretics. XV. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi & Uluslararası Yaz Okulu Konuşma Metinleri. İzmir 1998, ss 33-53
 3. Greger R, Heidland A. Action and clinical use of diuretics. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (2nd ed). 1998 pp 2679-2706
 4. Capasso G, Pica A, Saviano C et al. Clinical complications of diuretic therapy. *Kidney Int* 1997; 59:16-20
 5. Sungur C. Makula densa. XV. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi & Uluslararası Yaz Okulu Konuşma Metinleri. İzmir 1998. ss 271
 6. Iildebrandt F. Insights from Bartter's Syndrome. The 11th Congress of the International Pediatric Nephrology Association Abstracts Book. London 1998, PP 55
- Proesmans W. Banter syndrome and its neonatal variant. *Eur J Pediatr* 1997;156:669-679

Monnens L, Bindels R, Grünfeld JR. Gitelman syndrome comes of age. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1617-1619