



T.C.
K.MARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDAKİ SEKONDER
HİPERPARATIROIDİ VE
SAĞLIKER SENDROMU'NUN PATOGENEZİNDE
FGFR3 GENİ 1138 G>A MUTASYONUNUN YERİ

Dr. Hasan Sabit SAĞLIKER
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ekrem DOĞAN

KAHRAMANMARAŞ – 2014



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDAKİ SEKONDER
HİPERPARATIROIDİ VE
SAĞLIKER SENDROMU'NUN PATOGENEZİNDE
FGFR3 GENİ 1138 G>A MUTASYONUNUN YERİ

Dr. Hasan Sabit SAĞLIKER
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ekrem DOĞAN

KAHRAMANMARAŞ – 2014

TEŞEKKÜR

KSÜ Tıp Fakültesi'ndeki eğitimim boyunca, gerek akademik, gerekse gayri akademik konularda; tüm öğrencilerine adeta bir baba şevkati ile yaklaşan, çalışkanlığı ve güçlü duruşu ile bizlere hep örnek olan; Sayın Hocam Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN'e,

Engin hoşgörüsü ve birikimi ile, hiyerarşik düzenimizin alt tabakalarından gelen hemen her türlü sert şutu göğsünde yumuşatarak, uygun yerlere milimetrik paslar veren; Sayın Hocam Prof. Dr. Ali ÇETİNKAYA'ya,

Kıvrak zekası ve üstün iletişim yeteneğiyle bizlere yepyeni ufuklar açan, bu tezin oluşmasında tüm bilgi birikimi ile verdiği desteğe ve gösterdiği toleranslara minnettar olduğum Tez Hocam; Sayın Prof. Dr. Ekrem DOĞAN'a,

Teze birlikte başladığımız, kendisini erken kaybetsem de desteğini hep hissettiğim; 'Başarılı Türk Kadın Akademisyen' sıfatının kendisine çok yakıştığı; Sayın Hocam Prof. Dr. Hayriye SAYARLIOĞLU'na ve yine genç kuşaklara nisbet yaparak anlattığımız; kendisiyle çalışabildiğimiz için çok şanslı hissettiğimiz; Sayın Hocam Prof. Dr. Mehmet SAYARLIOĞLU'na,

Tezi aldığım günden bu yana, sürekli başını ağrıttığım ama beni hep pozitif karşılayıp yol gösteren, yardımcı Tez Hocam; Sayın Prof. Dr. Ramazan GÜNEŞAÇAR ve değerli ekibine,

Tez sürecinde desteklerini bizden esirgemeyen G.Antep Üniversitesi Genetik Bölümü'nden; Sayın Hocam Prof. Dr. Ahmet ARSLAN ve değerli ekibine, çalışma boyunca iyi niyetle verdiği tüm destekler için; Sayın Hem. Nuray PAYLAR'a,

Bulunduğu ortamların "mesai ısı" ve "mesai dışı ısı"yı optimal düzeyde ayarlayabilme teknolojisine sahip olan ve istediği hemen her şeyi başarabilecek sihirli değneğini fırsat buldukça bana dokunduran; Sayın Hocam Doç. Dr. Kamile GÜL'e,

İhtiyaç duyduğumuz her anda kapılarının bize açık olduğunu hissettiğimiz; Sayın Hocam Doç. Dr. Mesut ÖZKAYA'ya,

Beraber çalışmaktan hep keyif aldığım, belki bir gün; babamın benim için arkadaşlarına yaptığı gibi; çocuklarımı gözüm kapalı emanet edebileceğime inandığım; Sayın Hocalarım Yrd. Doç. Dr. Orçun ALTUNÖREN'e ve Uzm. Dr. Yasemin C. YAVUZ'a,

O bazısı bitmek bilmez zalım nöbetlerde verilen gece kahvaltılarındaki Maraş çöreğini bandığım 'bal' kıvamındaki ve/veya o kıvam için biraz değişmesi gereken sevgili asistan arkadaşlarıma,

Ve bende ya da bu tezde emeği geçen, isimlerini yazamadığım; tüm değerli hocalarıma, sevgili dostlarıma, çalışma arkadaşlarıma, ayrıca çalışmaya destek veren tüm anlayışlı hasta ve hasta yakınlarına,

Teşekkür Ederim..

ÖZEL TEŞEKKÜR

Babam ve Sayın Hocam Prof. Dr. Yahya SAĞLIKER..

Bana verdiklerini anlatmak istesem, sayfalarca yazabilirdim.. Bence sen, bu ülkede doğmuş en büyük değerlerden birisin.. Sadece Tıp alanında değil, birçok alanda, altın tabelalarda geçiyor adın.. Çoğu insan görmüyor, ben; şanslı olanlardanım.. Ama üzülme.. Biliyorsun; evrenin biryerlerinde güzel bir şey varsa eğer, evrenin biryerlerinde de mutlaka onu görecektir birileri vardır.. Ve bu hep gerçekleşir.. Doğru zaman ve doğru yerde.. Bilerek ya da bilmeyerek.. Beni çağırdığın için çok teşekkür ederim..

Annem ve Sayın Öğretmenim Selma Işıl SAĞLIKER..

Babam için sayfalar dolusu yazabilseydim eğer; eminim her sayfanın arkasına da seni yazabilirdim.. Ama emin değilim; bizim için feda ettiğin hayatının ve vazgeçtiğin güzel şeylerin yüzde birini bile sana geri verebileceğimizden.. Affet bizi.. Herşey için teşekkürler.. Seni çok seviyoruz..

Ablam ve Sevgili Navigatörüm Dr. Pırıl SAĞLIKER ÖZKAYNAK..

Hayatım boyunca seni takip ettim.. Adımlarımı, adımlarına bastım ve her defasında da ayak izlerin hala sıcaktı.. Ayaklarım ısındı, ısındım.. Bazen durup beni bekledin, bazen ben koşup sana yetiştim.. Birlikte öyle büyük düşmanları yendik ki.. Durma, devam et yürümeye; arkanda sana minnettar kardeşin de gelecek.. Yolun gittiği yere kadar..

Hasan Dedem.. **Sabit** Dedem.. Babaannem.. Anneannem.. Şu an bunları yazabildiğim için, sonsuz teşekkürler size.. Huzur içinde yatın..

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZEL TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
RESİMLER LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	XII
ABSTRACT.....	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Genel Bilgiler	3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi	3
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Patofizyolojisi.....	4
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi	5
2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığı Kliniği.....	5
2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisinde Temel Prensipler	6
2.2. KBH'da Ca, P, Vitamin D ilişkisi ve Gelişen Sekonder Hiperparatiroidinin Etkileri.....	7
2.3. Kronik Böbrek Hastalığı ve Genetik.....	10
2.4. Sağlıker Sendromu (Saglıker Syndrome)	11
2.4.1. Sağlıker Sendromu'nun Keşfi ve Temelleri.....	12
2.4.2. Sağlıker Sendromu Tanı Kriterleri ve Evrelemesi.....	18
2.4.3. Sağlıker Sendromu ile İlgili Görsel İpuçları	19
2.4.4. Sağlıker Sendromu'nda Sefalometrik Değerlendirme	35
2.4.5. Sağlıker Sendromu'nda Nörolojik Manifestasyonlar	38
2.4.6. Sağlıker Sendromu'nda Psikiyatrik Manifestasyonlar ve EEG Bulguları	39
2.4.7. SS Hastalarında Odiyolojik Bulgular.....	39
2.4.8. Sağlıker Sendromu Tedavisinde Total Paratiroidektomi	40
2.4.9. Kum Saati (Hour Glass) Fenomeni	40
2.4.10. Sağlıker Sendromu ve Genetik	41

2.4.10.1. SS ve Sitogenetik Çalışmalar	42
2.4.10.2. SS ve CaSR Geni.....	42
2.4.10.3. SS ve Herediter Osteodistrofiler.....	43
2.4.10.4. SS ve GNAS 1 Geni	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
3.1. Çalışmada Kullanılan Araç ve Gereçler.....	47
3.1.1. Cihazlar	47
3.1.2. Kimyasal Maddeler	48
3.1.3. Yöntemler.....	48
3.2. FGFR3 Geni 1138 G>A Mutasyonunun Belirlenmesi İçin Uygulanan Yöntemler	50
3.2.1. Genomik DNA İzolasyonu.....	50
3.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR).....	52
3.2.3. PCR Ürünlerinin Restriksiyon Endonükleaz <i>SfcI</i> Enzimi ile Kesimi	53
3.3. PCR-RFLP ile Elde Edilen Sonuçların DNA Dizi Analizi Yöntemi ile Doğrulanması.....	54
4. BULGULAR.....	56
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	63
6. KAYNAKLAR	65

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Türkiye’de KBH etiyojisi	4
Tablo 2. A.B.D.’de KBH etiyojisi	4
Tablo 3. KBH evrelemesi	5
Tablo 4. Üremide Klinik Anormallikler	6
Tablo 5. Kronik Böbrek Hastalığı Tedavi Planı	7
Tablo 6. Kronik Böbrek Hastalığı Tedavi Prensipleri	7
Tablo 7. Sağlıkler Sendromu Tanı Kriterleri	19
Tablo 8. Sağlıkler Sendromu’nun Evreleri	19
Tablo 9. Sağlıkler Sendromlu Hastalarda Maloklüzyon Tipleri	35
Tablo 10. SS hastalarında yaygın görülen Nörolojik semptom ve bulgular	38
Tablo 11. Sağlıkler Sendromu’ndaki Spesifik Nörolojik Komplikasyonların Bireysel Karakteristikleri	38
Tablo 12. SS’de GNAS1 gen mutasyonları	44
Tablo 13. FGFR3 geni ekzonları	45
Tablo 14. FGFR3 geni 1138 G>A mutasyonu için amplifikasyonun gerçekleştirildiği reaksiyon karışımı	52
Tablo 15. FGFR3 geni 1138 G>A mutasyonu için uygulanan PCR programı.....	52
Tablo 16. FGFR3 geni 1138 G>A mutasyonu için kesim reaksiyonu karışımı	53
Tablo 17. PCR ürünlerinin pürifikasyonu için uygulanan sıcaklık ve süreler.....	54
Tablo 18. Reverse primer içeren her bir tüp için hazırlanan reaksiyon karışımı.....	54
Tablo 19. Reverse primer içeren her bir tüp için uygulanan PCR programı.	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. KBH'da gelişen SHPT'nin muhtemel gelişim mekanizmaları.....	8
Şekil 2. KBH'da kemik, kalsiyum ve fosfor anormalliklerinin gelişim şeması	9
Şekil 3. Sağlıker Sendromu'nun Türkiye'de şimdiye kadar görüldüğü bölgeler	12
Şekil 4. Sağlıker Sendromu'nun dünyada şimdiye kadar görüldüğü bölgeler	18
Şekil 5. Sağlıker Sendromu'nda Kum Saati-Hour Glass Fenomeni	41
Şekil 6. Sağlıker Sendromu'nda Kum Saati-Hour Glass Fenomeni	41
Şekil 7. FGFR3 geninin 4. Kromozom üzerindeki lokasyonu.....	45
Şekil 8. FGFR3 gen segmenti	61
Şekil 9. PCR-RFLP yöntemi ile çalışılan FGFR3 Geni 1138 GG genotiplerinin %3'lük agaroz jel elektroforezi görüntüsü.....	62
Şekil 10. Revers primer kullanılarak elde edilen 164 bp'lik PCR ürününün bir kısmını gösteren DNA dizi elektroforegramı.....	62

RESİMLER LİSTESİ

- Resim 1. Kronik Böbrek Hastalığının son dönemlerinde (Evre IV-V) Sekonder Hiperparatiroidiye bağlı kafatasında görülen tuz ve biber görünümü. 13
- Resim 2. Kronik Böbrek Hastalığının son dönemlerinde (Evre IV-V) kafatasında görülen tipik Sekonder Hiperparatiroidi değişiklikleri 13
- Resim 3. Kronik Böbrek Hastalığının son dönemlerinde (Evre IV-V) görülen Sekonder Hiperparatiroidideki ağır kemik değişikliklerini gösteren bir başka; tedavi öncesi ile sonrasını karşılaştıran; resim..... 14
- Resim 4. Kronik Böbrek Hastalığının son dönemlerinde (Evre IV-V) görülen Sekonder Hiperparatiroidinin tipik başlangıç bulguları olan tibiyal subperiostal erozyonlar. 15
- Resim 5. Kronik Böbrek Hastalığının son dönemlerinde (Evre IV-V) görülen Sekonder Hiperparatiroidinin, tipik ama ender görülen osteosklerozis bulguları. Vertebral kemiklerin üst ve alt bölümleri arasındaki tipik dansite farklılıkları-rugger jersey spine-atlet kazağı görünümü. 15
- Resim 6. Kronik Böbrek Hastalığının son evrelerinin (Evre IV-V) ilk aşamalarında özellikle çocuklarda ve büyüme evrelerinde görülen osteoid çekirdeklerin genişlemesi..... 16
- Resim 7. Hindistan, Nagpur Eyaletindeki Aswini Kidney Center’da, görülen tipik bir Sağlıker Sendromu vakasının Dr.Sağlıker ve meslektaşları tarafından değerlendirilmesi..... 16
- Resim 8 ve 9. Mersin’de tespit edilen bir Sağlıker Sendromu (SS) hastasının, sendromdan önceki (8) ve sonraki (9) fotoğrafları 20
- Resim 10 ve 11. Mersin’de tespit edilen başka bir Sağlıker Sendromu (SS) hastasının, sendromdan önceki (10) ve sonraki (11) fotoğrafları 21
- Resim 12 ve 13. Çorum’da tespit edilen bir Sağlıker Sendromu (SS) hastasının, sendromdan önceki (12) ve sonraki (13) fotoğrafları 22
- Resim 14 ve 15. Düzce’de tespit edilen bir Sağlıker Sendromu (SS) hastasının, sendromdan önceki (14) ve sonraki (15) fotoğrafları 23
- Resim 16. Sağlıker Sendromu’nda görülen ciddi boy kısalığı..... 24
- Resim 17. Evre V Kronik Böbrek Hastalığı ve Sekonder Hiperparatiroidisi olan ve de tipik Sağlıker Sendromu olan Malatya’lı bir hastadaki tipik Brown tümörleri. . 24
- Resim 18. Sağlıker Sendrom’lu bir hastanın modern teknoloji ile çekilen tomografisinde; nazal ve sol maksiler destrüksiyon..... 25
- Resim 19. Sağlıker Sendromlu bir hastanın kafatası tomografisinde; düzensiz yerleşimli, küçük ve büyük, oval veya yuvarlak kemik dansite anomalileri (Brown tümörleri) 25

Resim 20. Sağlıker Sendromu'nda görülen; dişlerde düzensizlikle karakterize diş anomalileri	26
Resim 21. Sağlıker Sendromu'nda görülen; ağız içinde; özellikle ağız tavanında karşılaşılan patolojik olmayan yumuşak doku birikimleri.....	26
Resim 22. Sağlıker Sendromu'nda görülen parmak ucu değişiklikleri	27
Resim 23. Sağlıker Sendromu'nda görülen skapula değişiklikleri.....	27
Resim 24. Sağlıker Sendromu'nda görülen diz değişiklikleri (X bacak)	28
Resim 25 ve 26. Sağlıker Sendromu gelişen İzmirli bir kız çocuğunda görülen yüz ve üst ekstremitte anomalileri	29
Resim 27. Tipik bir Sağlıker Sendromu hastasının, ön-arka kafa görünümü (Çin, Pekin).....	30
Resim 28. Başka bir tipik Sağlıker Sendromu hastasının, ön-arka yakın kafa görünümü (Çin,Pekin).....	30
Resim 29. İleri derecede kemik değişiklikleri nedeni ile tekerlekli sandalyeye bağımlı yaşayan tipik bir Sağlıker Sendromu hastası ve onun ciddi boy kısalığı (Romanya, Bükreş, Bükreş Üniversitesi Hastanesi).....	31
Resim 30. Meksika, Meksiko City Üniversitesi'nden tipik bir hastanın yan kafa görünümü ve olağan dışı maksiller protrüzyonu.....	31
Resim 31. Çin-Pekin'de China-Japan Friendship hastanesinden tipik bir yan kafa görünümlü Sağlıker Sendromu hastası	31
Resim 32. İlk fark edilen Sağlıker Sendromu hastalarından bazıları	32
Resim 33. Sağlıker Sendromu grubundan bazı hasta örnekleri	33
Resim 34. Dünya genelinden hasta örnekleri	34
Resim 35. Sağlıker Sendromu'nda görülen Ağır Klas II Maloklüzyonlar-1	36
Resim 36. Sağlıker Sendromu'nda görülen Ağır Klas II Maloklüzyonlar-2.....	37
Resim 37 ve 38. Çalışmamıza katılan hastalardan bazıları	56
Resim 39,40,41 ve 42. Çalışmamıza katılan hastalardan bazıları	57
Resim 43,44,45 ve 46. Çalışmamıza katılan hastalardan bazıları	58
Resim 47,48,49 ve 50. Çalışmamıza katılan hastalardan bazıları	59
Resim 51,52 ve 53. Çalışmamıza katılan hastalardan bazıları ve bir tanesindeki belirgin parmak ucu değişiklikleri.....	60

KISALTMALAR LİSTESİ

- KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı
SHPT: Sekonder Hiperparatiroidizm
SS: Sağlık Sendromu(Sağlık Syndrome)
FGFR3: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 3
SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
GFR: Glomerüler Filtrasyon Oranı
DM: Diyabetes Mellitus
HT: Hipertansiyon
HD: Hemodiyaliz
PD: Periton Diyalizi
Tx: Transplantasyon
Ca: Kalsiyum iyonu
P: Fosfor iyonu
PTH: Parathormon
DNA: Deksiribonükleik asit
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
USRDS: Amerika Birleşik Devletleri Renal Data Sistemi
KSÜ: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
ÜNİ: Üniversite
CaSR: Kalsiyum-duyarlı Reseptör
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism
PKD: Polikistik Böbrek Hastalığı
ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzimi
EEG: Elektroensefalografi
PTX: Paratiroidektomi
ALP: Alkalen Fosfataz
Hb: Hemoglobin
G6PD: Glukoz 6 Fosfat Dehidrojenaz
TFT: Tiroid Fonksiyon Testleri
FSH: Folikül Stimulan Hormon
LH: Luteinizan Hormon

GH: Büyüme Hormonu

Bç: Baz Çifti

ÖZET

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDAKİ SEKONDER HİPERPARATİROİDİ VE SAĞLIKER SENDROMU'NUN PATOGENEZİNDE FGFR3 GENİ 1138 G>A MUTASYONUNUN YERİ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), başta diyabet ve hipertansiyon olmak üzere etiyolojisinde birçok faktörün rol oynayabileceği, hastalık seyri boyunca da çok çeşitli morbidite ve hatta mortalitelere yol açabilecek, dünyadaki tüm toplumlar için çok önemli bir kronik hastalıktır. KBH seyri sırasında, eğer uygun zaman ve şekilde hastalığa müdahale edilmez ise; Sekonder Hiperparatiroidi (SHPT) gelişir. SHPT, başta kemikler olmak üzere, pek çok organ ve sistem üzerine KBH'nın kötü etkilerini arttıracak bir süreçtir.

Son 15 yılda yapılan araştırmalar neticesinde, KBH olan ve üzerine SHPT eklenen hastaların bir kısmında, boy kısalığı, yüz ve kafa kemiklerinde deformitelerle seyreden tipik bir durumun meydana geldiği tespit edilmiş ve bu durum Sağlıker Sendromu olarak adlandırılmıştır. Yapılan çok sayıda tetkik ve çalışmaya rağmen, sendromun ortaya çıkış nedeni hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Geline aşamada, etiyolojide genetik faktörlerin önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle yapılan bu çalışma, sendromun etiyolojisinde genetiğin rolünü araştırmak için yapılan çalışmalar zincirine eklenen yeni bir halkadır.

Genetik çalışmalarının başlangıcında, sitogenetik analizler yapılmış ve majör bir kromozomal anomali saptanmamıştır. Bir sonraki çalışma, CaSR geni ekzon 2 ve 3 ile ilgili olup, Sağlıker Sendromlu hastaların bu ekzonlarında yine anlamlı anomalilere rastlanmamıştır. Sonra birden, Dr. Sağlıker'in aklında "Hereditör Osteodistrofiler" parlamış ve rota; klinik özellikleri nedeniyle Sağlıker Sendromu'nu anımsatan bu hastalık grubuna çevirilmişdir. Mc Cune Albright Hastalığı, bu gruptaki hastalıklardan biriydi ve bu hastalıkla; GNAS1 geni arasında bir ilişki olduğu biliniyordu. Sıradaki çalışma açtı ve araştırmacılar, GNAS1 geni ekzon 1,4,5,7,10 ve 13'e baktılar. Ekzon 1,4,10 ve yine 4'te; toplam 4 tane missens mutasyonu buldular. Bu bir sonuçtu ama, sendromun meydana gelişini açıklamaya yeterli değildi.

Biz bu çalışmada, sıradaki Hereditör Osteodistrofi; yani Akondroplazide; en sık görülen genetik bozukluk olan "FGFR3 geni 1138 G>A mutasyonu"nu; Sağlıker Sendromlu hastalarda araştırmayı planladık.

Çalışma, spesifik bir hasta grubu ile icra edildiği için, oldukça yoğun ve zorlu bir süreç sonucunda tamamlanabilmiştir. Bu süreçte başta KSÜ Tıp Fakültesi Nefroloji ve Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bilim Dalları olmak üzere, Çukurova Üni. Tıp Fakültesi, Gaziantep Üni. Tıp Fakültesi'nden bir grup akademisyen tarafından oluşan bir ekip; Adana, Mersin, Antakya, K.Maraş, Malatya, Bingöl, Konya ve İzmit illerinde, toplam 17 Sağlık Sendromlu hastanın çalışmaya katılmasını sağlamıştır. Tüm hastaların evleri ziyaret edilmiş, kendileri ve ailelerinin tıbbi durumları gözden geçirilmiş, izinleri alınmak suretiyle gerekli örnekler alınmış ve önerilerde bulunulmuştur.

Alınan kan örneklerinden, KSÜ Tıp Fakültesi Genetik Laboratuvarında elde edilen DNA'lar, FGFR3 geni 1138 G>A mutasyonu açısından incelenmiş ve 17 hastanın hiçbirinde de bu mutasyon saptanmamıştır.

Hereditör osteodistrofiler olarak tanımlanan grubun, en sık görülen ve en çok araştırılmış üyesi olan Akondroplazilerde yaklaşık %95 oranında görüldüğü bilinen bu mutasyonun, Sağlık Sendromlu hastalarda görülmemesi, Sağlık Sendromu'nun büyük ihtimalle Akondroplazilerden farklı bir hastalık veya durum olduğunu düşündürmektedir.

Sağlık Sendromu ile ilgili şimdiye kadar yapılan tüm çalışmalar gibi bu çalışma da; bu sendromun nedenlerini öğrenmeye giden yolda sadece bir adımdır. Bu konuda da yeni ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

THE POSSIBLE EFFECTS OF FGFR3 GENE 1138 G>A MUTATION ON SAGLIKER SYNDROME -A UNIQUE ENTITY OF CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH SECONDER HYPERPARATHYROIDISM-

Chronic Renal Disease (CRD); is a disease which is caused by a lot of determinant, particularly diabetes (DM) and hypertension (HT). In the course of this important disease for all populations in the world, a number of morbidities; even mortalities may be happen.

If CRD is not been in interfered as early as possible with the proper medications, the occurrence of Seconder Hyperparathyroidism (SHPT) is going to be inevitable. SHPT is a period, that aggravates the CRD's worse effects on many organs and systems, particularly the bones, on the body.

By the efforts in the last 15 years, in some of the patients who have CRD and also SHPT, observers have found a typical situation with short stature, severe face and cranial bone defformities; and it is called "Sagliker Syndrome".

Despite the plenty of examinations and studies, reason for the emergence of this syndrome is stil not elucidated completely. At the present stage, it is strongly thought that, Genetics may be the major factor in the etiology. For this reason; this study is the newest ring of chain; that tries to find out the answer in the Genetics.

In the beginning of the genetic studies, sitogenetical analysis were performed. No major chromosomal abnormalities have been found. The next study was about CaSR gene exon 2 and 3. Also there was no significant abnormalities about this exons of the Sagliker Syndrome patients.

Due to similarity between Sagliker's syndrome and "Hereditary Osteodystrophies's Mc Cune Albright Disease -which has been known to be a relationship between this disease and the gene GNAS1- the researchers searched for the mutations in the GNAS1 gene exon 1,4,5,7,10 and 13. They have found 4 missense mutations in exons 1,4,10 and again 4. It was a result but unfortunately that result was not able to explain the syndrome's occurrence.

We have planned to search the next Hereditary Osteodystrophy- so The Achondroplasia Disease's most seen genetic disorder: "FGFR3 gene 1138 G>A mutation."

Due to the study group was really a spesific patient group, it has been completed barely, after a hard and intensive effort. In the study period, a team consist of kind observers from Kahramanmaras Sutcu Imam University (Nephrology and Genetics Departments), Cukurova University (Nephrology Department), Gaziantep University (Genetics Department), went to some cities in Turkey (Adana, Mersin, Antakya, K.Maras, Malatya, Bingol, Konya and Izmit), and helped 17 patients who have Sagliker Syndrome to join the study. All of the patients have been visited at their home, they were kindly examined medically, the samples were collected with their own consent and they have been given medical information about medical issues, either the study or whatever they asked.

The samples that are collected from the patients processed to get the DNA at KSU Medical Faculty Genetics Department and then the DNA's have been analyzed for wether any FGFR3 gene 1138 G>A mutation exists or not. At the end, it has been seen that; none of the 17 Sagliker Syndrome patients have this mutation.

Achondroplasia, is one of the most common member of the disease group "Hereditary Osteodistrophies". FGFR3 gene 1138 G>A mutation ratio is nearly 95% in Achondroplasia disease. The fact that the absence of this mutation in Sagliker Syndrome; suggests that Sagliker Syndrome and Achondroplasia are probably different diseases or situations.

Just like the previous studies on Sagliker Syndrome; this study is also just one step, on the long long way to comprehend the syndrome and its causes. It is a "should" even a "must"; to go further with new projects.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) hastalarının çoğunda; hastalığın erken dönemlerinde doğru şekilde tedavi edilmez ise; Sekonder Hiperparatiroidizm (SHPT) gelişmekte ve takip eden dönemde -Renal rikets, çocuklarda büyüme noktası değişiklikleri, subperiostal değişiklikler, osteosklerozis, düzensiz paralel kemik değişiklikleri, yumuşak doku birikimleri (Brown Tümörü), tuz-biber kafatası gibi-birtakım iskelet değişiklikleri gelişmektedir.

2000 yılında, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji B.D.'de görev yapmakta olan Prof. Dr. Yahya Sağlıker ve arkadaşları; KBH ve SHPT olan hastaların bir kısmında meydana gelen; maksiller, mandibuler, dental ve nazal kemik değişiklikleri ve destrüksiyonlarının neden olduğu, bu çeşit; tuhaf ve eşsiz, çirkinleşen yüz görünümünden oluşan ve o ana kadar hiç tanımlanmamış olan bu duruma; "SAĞLIKER SENDROMU" ("Sağlıker Syndrome - Uglifying Human Face Appearance") adını vermiş ve Dünya Tıp Literatürüne kazandırmıştır.¹

Sendromun tanımlanmasından sonra, yurtiçinde ve özellikle yurtdışında konuya ilgi artmıştır. Bir yandan konu ile ilgili ulusal ve uluslararası kongrelerde bilim adamları ve toplum bilinçlendirilip; bu çok yıkıcı sonuçlara neden olan sendromdan korumanın ve korunmanın önemi anlatılmaya çalışılmış, diğer yandan da bu konu ile ilgili kısıtlı bilgilerimizin genişletilmesi için projeler üretilmeye başlanmıştır.

Sağlıker Sendromu ile ilgili yapılan biyokimyasal ve hormonal çalışmalarda elde edilen sonuçların; doğal olarak KBH ve Sekonder Hiperparatiroidi ile uyumlu gelmesinin ardından; 'Neden her KBH ve Sekonder Hiperparatiroidi'si olan hastada değil de; yalnızca bir kısmında Sağlıker Sendromu gelişiyor?' sorusunun cevabı ve etiyopatogeneizde genetiğin rolü ciddi anlamda sorgulanmaya başlamıştır.

Bu alanda daha önce, Sitogenetik analizler yapılmış ve CaSR geninin 2. ve 3. ekzonları taranmıştır. Ardından; klinik benzerlikleri nedeni ile; Herediter Osteodistrofilerdeki genler ön plana çıkmıştır. Bunlardan bir tanesi olan GNAS1 geninin 1. 4. 5. 7. 10. ve 13. ekzonları araştırılmış; anlamlı missense mutasyonları tespit edilmiş ve umutlanılmıştır.²

FGFR3 geni, 4. kromozom üzerinde bulunan, kondrosit proliferasyonu ve büyüme plağının diferansiasyonunu regüle eden bir gendir. En yaygın görülen ve en iyi bilinen iskelet displazisi olan Akondroplazi hastalarında; FGFR3 geni 1138 G>A (G308R) mutasyonu sıklığı %95'in üzerinde saptanmış olup, bu mutasyon sonucunda;

kısa boy, kraniyofasiyal değişiklikler, çeşitli diğer iskelet sistemi bozuklukları başta olmak üzere birçok dokuda patolojiler meydana gelmektedir.^{3,4,5}

Biz, klinik özelliklerinin Akondroplazi hastalığına benzemesi nedeni ile, Sağlıker Sendromlu hastalarla 1138 G>A mutasyonu arasında ilişki olabileceğini düşündük ve projemiz kapsamında; Sağlıker Sendromlu hastalarda; bu mutasyonun olup olmadığını araştırmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Genel Bilgiler

KBH, nefron sayısı ve nefron fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) götüren, pek çok etyolojik sebebi olan patofizyolojik bir süreçtir. Üremi, tedavi altındaki veya tedavi edilmemiş akut veya kronik böbrek yetmezliğinin seyri sırasında oluşan, tüm organlardaki fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik ve laboratuvar anormalliklerin bütününe kapsayan bir terimdir.⁶

GFR'nin zaman içerisinde progresif ve irreversibil azalması, gelişmekte olan KBH'nin en önemli göstergelerinden biridir.⁷ Böbrek yetmezliği olduğu bilinen bir hastada; üç aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silendirler ve radyolojik incelemede bilateral küçük böbrekler; kronik hastalık göstergeleridir.⁸

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi

Ülkemizde KBH prevalansı, 18 yaş üstü için evre 1 %5,43, evre 2 %5,15, evre 3 %4,67, evre 4 %0,27, evre 5 %0,15 olmak üzere toplam prevalans %15,7'dir.⁹ Türk Nefroloji Derneği 2011 registry raporlarına göre, renal replasman tedavisi gerektiren KBH prevalansı, milyon nüfus başına 809, renal replasman tedavisi insidansı ise 236 olarak bulunmuştur.¹⁰

ABD'de ise KBH insidansı, milyon başına 1700, prevalansı stage 1 %1,8, stage 2 %3,2, stage %7,7, stage 4 %0,35, stage 5 %2,4' tür.^{11,12}

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi

2011 Türk Nefroloji Derneği verilerine göre ülkemizde; ilk kez hemodiyalize başlanıp, kronik diyaliz programına alınan hastalar arasında; KBH nedenlerinden ilk sırada DM, 2. sırada HT, 3. sırada glomerülonefrit yer almaktadır.¹⁰(Tablo 1). USRDS 2013 verilerine göre ise A.B.D'de KBH nedenleri, Tablo 2'de belirtilmiştir.

Etyoloji	Sayı	%
DM	4387	36.2
Tip 1DM	3534	27.2
Tip 2DM	853	7
HT	3433	28.3
Glomerülonefrit	710	5.9
Polikistik böbrek hastalıkları	374	3.1
Pyelonefrit	247	2
Amiloidoz	184	1.5
Renal vasküler hastalık	123	1
Diğer	954	7.9
Etyolojisi bilinmeyen	621	13.4
Kayıp bilgi	84	0.7
Toplam	12117	100

Tablo 1. Türkiye’de KBH etiyolojisi¹⁰

	Hasta sayısı			Milyonda oranı		
	HD	PD	Tx	HD	PD	Tx
Diyabet	174,262	10,758	42,289	547.9	33.9	133.8
Hipertansiyon	113,108	8,214	29,528	356.3	26.0	93.3
Glomerülonefritler	34,992	4,958	45,980	110.9	15.8	146.3
Kistik Böbrek	9,211	1,587	18,006	29.2	5.0	56.9
Diğer ürolojik	6,466	564	5,787	20.4	1.8	18.5
Diğer nedenler	35,460	3,867	27,569	112.3	12.3	87.9
Bilinmeyen/kayıp	14,415	1,252	11,158	45.5	4.0	35.4
Toplam	387,914	31,200	180,317	1,222.5	98.8	572.1

Tablo 2. A.B.D.’de KBH etiyolojisi

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Patofizyolojisi

Kronik böbrek hastalığında, orjinal böbrek hastalığı ne olursa olsun, histolojik incelemede glomerüler skleroz, ekstraselüler matriks artışı, periglomerüler ve interstisyel fibrozis, tübüler atrofi gözlenir. Bu durum; primer hastalıktan bağımsız olarak; ilerleyici böbrek hasarında ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Deney hayvanlarında, böbrek dokusunun belirli oranlarda çıkartılmasıyla yapılan çalışmalar, fonksiyon gören nefron sayısında azalmanın,

ilerleyici nefron kaybı için tek başına yeterli bir neden olduğunu göstermiştir. İlerleyici böbrek hasarı, farklı araştırmacılar tarafından; glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertansiyon, hızlanmış lokal ateroskleroz, hipertrofi ve büyüme faktörleri ile açıklanmaya çalışılmıştır. Sistemik hipertansiyon, glomerüler hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi, diyetle yüksek fosfor ve protein alınması, glomerül içi pıhtılaşma ve interstisyel nefrit varlığı gibi faktörler de, kronik böbrek hastalığının ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.¹³

Üremik semptomların patogenezinde ise, üremide vücutta biriken; özellikle düşük (<300 dalton) ve orta (300-12.000 dalton) molekül ağırlıklı solütlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu maddelerin birikmesinin nedeni ise, bu maddelerin böbrek aracılığı ile atılması ve/veya böbrekte yıkılmasıdır. Üre (60 dalton), kreatinin (113 dalton), fosfat (96 dalton), parathormon (9425 dalton) bunlardan bazılarıdır.¹³

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi

GFR, genel olarak böbrek fonksiyonlarını göstermede iyi bir marker olarak kabul edilir. GFR ölçümünde eksojen markerler olan inulin, iotalamid gibi markerler de kullanılabilir ancak, bunların kullanımı pratik değildir. Bu yüzden, GFR ölçümünde, genellikle endojen bir marker olan kreatinin kullanılır.

KBH hastalarında mortalite ile ilişkili olması nedeniyle, yakın zamanda albuminüri de, KBH evrelemesine dahil edilmiştir.¹⁴

GFR Evre	GFR (mL/dk/1.73m ²)	
G1	>90	Normal
G2	60-89	Hafif azalma
G3a	45-59	Hafif orta derecede azalma
G3b	30-44	Orta şiddetli derece azalma
G4	15-29	Şiddetli azalma
G5	<15	Son dönem böbrek yetmezliği
Albuminüri Evre	Albumin/Cre (mg/gün)	
A1	<30	Normal-yüksek
A2	30-300	Orta derecede artış
A3	>300	Şiddetli artış

Tablo 3. KBH evrelemesi¹⁴

2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığı Kliniği

Hastaların klinik semptom ve bulguları, böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Kronik böbrek hastalığından etkilenmeyen organ veya sistem yok kabul edilebilir. GFR değeri 35-50 ml/dk.nin altına inmedikçe hastalar

semptomsuz olabilir. İlk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. GFR değeri 20-25 ml/dk olunca, hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. GFR 15 ml/dk.ya inince, son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar.¹³

Üremide görülebilecek klinik anormallikler Tablo 4’te belirtilmiştir.

Üremide Klinik Anormallikler		
Sıvı elektrolit bozuklukları Volüm artması ve azalması Hipernatremi ve hiponatremi Hiperkalemi ve hipokalemi Metabolik asidoz Hiperfosfatemi Hipokalsemi Endokrin-metabolik bozukluklar Sekonder hiperparatiroidizm Adinamik osteomalazi Vit-D eksikliği osteomalazi Karbonhidrat intoleransı Hiperürisemi Artmış Lp(a) seviyesi HDL’nin azalması Protein-kalori malnutrisyonu Bozuk büyüme ve gelişme İnfertilite ve seksüel disfonksiyon Amenore Hipotermi Diyaliz Beta2 mikroglobulini Amiloidoz	Nöromusküler bozukluklar Yorgunluk Uyku bozuklukları Mental bozukluk Letarji Asteriksiz Musküler instabilite Periferik Nöropati Huzursuz bacak sendromu Paralizi Miyoklini Epilepsi Koma Adale krampları Diyaliz Disekilibrium sendromu Miyopati Kardiyovasküler ve Pulmoner Bozukluklar Arteriyel hipertansiyon Konjestif kalp yetmezliği veya Pulmoner ödem Perikardit Kardiyomiopati Üremik Akciğer Hızlanmış Ateroskleroz Hipotansiyon ve Aritmi Damar kalsifikasyonu	Dermatolojik Bozukluklar Solukluk Hiperpigmentasyon Kaşıntı Ekimoz Üremik yüz Gastrointestinal Bozukluklar İştahsızlık Bulantı-Kusma Üremik ağız kokusu Gastroenterit Peptik ülser Hepatit İdiyopatik assit Peritonit Hematolojik ve İmmunolojik Bozukluklar Anemi Lenfopeni Kanama bozukluğu Enfeksiyona meyil Splenomegali-Hipersplenizm Lökopeni Hipokomplementemi

Tablo 4. Üremide Klinik Anormallikler⁶

2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisinde Temel Prensipler

KBH hastalarını; henüz son dönem böbrek hastalığı oluşmayanlar ve son dönem böbrek hastalığı gelişenler olarak; kabaca 2’ye ayırabiliriz. Henüz son dönem böbrek hastalığı gelişmeyenlerde konservatif tedavilerden faydalanılır iken, son dönem böbrek hastalığı olan hastalardaki ana tedavi şekli; diyaliz (hemodiyaliz ve periton diyalizi) veya renal transplantasyondan oluşan; renal replasman tedavileridir.

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation) tarafından hazırlanan kılavuzda belirtilen tedavi planı ve tedavi prensipleri aşağıdaki tablolarda belirtilmektedir.

Kronik böbrek hastalığı tedavi planı	
Evre	Plan
-	Tarama, KBH risk azaltılması
1	Tanı ve tedavi Eşlik eden sorunların tedavisi İlerlemenin yavaşlatılması
2	Kardiyovasküler risk azaltılması
3	İlerleme hızının hesaplanması Komplikasyonların değerlendirilmesi ve tedavisi (Anemi, malnütrisyon, üremik kemik hastalığı, nöropati, hipertansiyon, psikososyal sorunlar vs)
4	Renal replasman tedavisi için hazırlık Nefroloji konsültasyonu
5	Renal replasman tedavisi (üremi varsa)

Tablo 5. Kronik böbrek hastalığı tedavi planı¹³

Kronik Böbrek Hastalığı Tedavi Prensipleri
Uygun diyet Uygun sıvı Hipertansiyon tedavisi Kardiyovasküler riskin azaltılması Anemi tedavisi Üremik kemik hastalığının önlenmesi ve tedavisi Aşılama Malnütrisyonun önlenmesi ve tedavisi, vitamin kullanımı Ortaya çıkmış sorunların tedavisi Nefrotoksik ilaçlardan kaçınma ve ilaç dozlarını böbrek yetmezliğinin derecesine göre ayarlama Egzersiz

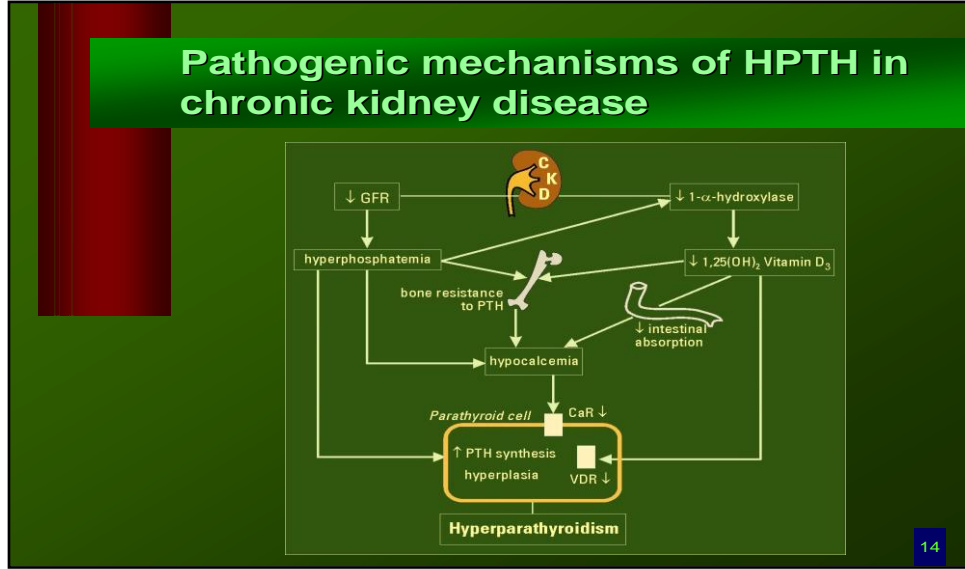
Tablo 6. Kronik Böbrek Hastalığı Tedavi Prensipleri¹³

KBH, hemen tüm organ ve sistemleri etkileme potansiyeline sahip, çok ciddi bir hastalıktır. Bu nedenle, takip ve tedavisi de çok ciddi yapılmalıdır. KBH'dan kaynaklanan veya ona eşlik eden tüm problemlere, güncel bilgiler eşliğinde uygun tedavi modalitelerine göre yaklaşılmalı, mümkün olduğunca erken ve hasta için optimal şekillerde müdahale edilmelidir.

2.2. KBH'da Ca, P, Vitamin D ilişkisi ve Gelişen Sekonder Hiperparatiroidinin Etkileri

Böbrekler, kemik bütünlüğü ve bununla ilgili minerallerin dengesi açısından hayati öneme sahiptir. KBH seyrinde progresif olarak meydana gelecek olan GFR'deki düşüş nedeniyle, özellikle GFR 20'nin altına düştüğü zaman, renal tübüllerden fosfor atılımı giderek azalacaktır. Kanda fosfor artınca serum kalsiyum değeri düşerek

kalsiyum ile fosfor arasındaki denge korunmaya çalışılacaktır. Fosfordaki yükselme, kalsiyumdaki düşüş ve bunların yanında meydana gelen kalsitriol yapımındaki azalma ile birlikte, PTH salgılanması uyarılacak ve süreç devam eder ise kaçınılmaz olarak Sekonder Hiperparatiroidi (SHPT) meydana gelecektir.^{6,7}



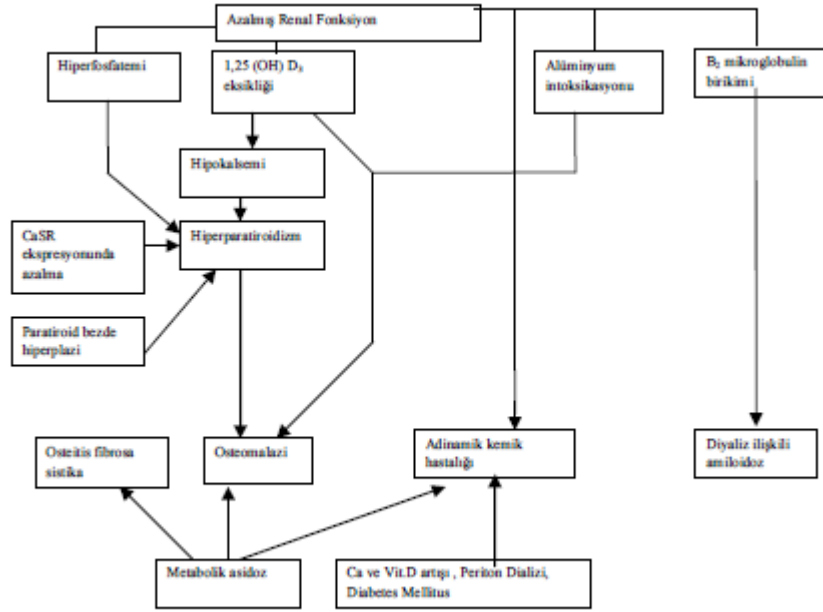
Şekil 1. KBH’da gelişen SHPT’nin muhtemel gelişim mekanizmaları.¹⁵

PTH’nin aşırı yapımı, Vitamin D sentezinin azalması ve kronik metabolik asidozun varlığı, hastalarda kemik sorunlarının oluşmasına neden olur. Paratiroidlerin aşırı uyarılması sonucu, paratiroid bezlerde hiperplazi olur ve daha ileri dönemlerde adenomlar oluşur. Böbrek yetmezliği ilerledikçe, PTH’ye karşı rezistans da gelişir. SDBY hastalarında başlıca iki tip kemik hastalığı görülür. Birincisi, osteitis fibroza olarak da bilinen yüksek döngülü (high–turnover) kemik hastalığı, ikincisi ise başlangıçta osteomalazi sonradan adinamik kemik hastalığı ile karakterize olan düşük döngülü (low-turnover) kemik hastalığıdır.

En sık karşımıza çıkan sorun, PTH’nun etkisine bağlı olarak aşırı kemik yıkımı nedeni ile oluşan renal osteodistrofidir.

Yüksek döngülü kemik hastalığında (osteitis fibroza), osteoklastik rezorbsiyon boşluklarının derinlik ve sayısındaki artış gibi, osteoklastların sayı ve büyüklükleri de artmıştır. Kollajen birikimi azalmış ve kemik dönüşüm hızı belirgin olarak artmıştır. Histolojik incelemelerde hem osteoblastik, hem osteoklastik aktivitede artış, fibrozis ve kist formasyonu gözlenebilir.^{6,7,13}

Düşük döngülü kemik hastalığı, genellikle, diyaliz tedavisi altındaki hastalarda görülür ve başlıca iki tipi vardır: 1- Alüminyum osteomalazisi; alüminyum içeren fosfat bağlayıcıları nedeniyle uzun süreli alüminyum birikimi nedeniyledir. 2- Adinamik kemik hastalığı; daha ziyade alüminyum toksisitesi veya total paratiroidektomi ile ilgili olarak kronik diyaliz tedavisi döneminde ortaya çıkan ve kemik aktif hücre sayısı ve yeniden yapılanmasında azalma, kemik kalsiyum alımında düşme ve osteopeni ile karakterizedir.^{6,7,13}



Şekil 2. KBH'da kemik, kalsiyum ve fosfor anormalliklerinin gelişim şeması.¹⁶

KBH ve Sekonder Hiperparatiroidi (SHPT) seyri sırasında görülen mineral ve kemik bozukluklarının klinik yansımalarını kabaca 3 başlık altında toplayabiliriz.

Bunlardan birincisi; hiperfosfatemi, hipokalsemi, kalsitriol yetersizliği, PTH yüksekliği ve alkalin fosfataz artışını içeren laboratuvar bulguları, ikincisi; başlıca osteitis fibroza sistika (klavikula ve distal falanklarda subperiosteal rezorbsiyon, neostozis), osteomalazi, vertebra kenarlarını tutan osteoskleroz ve bilhassa çocuklarda görülen kemik büyümesinde bozulma (renal raşitizm) gibi kemik problemleri, üçüncü olarak da ektopik kalsifikasyon bulgularıdır. (band keratopati, konjonktivit, psödogut, tebeşirle çizilmiş gibi görünen orta boy arterler, miyokard, yumuşak doku ve deride birikim, nadiren nefrokalsinoz)⁷

2.3. Kronik Böbrek Hastalığı ve Genetik

Tek genli geçiş gösteren hastalıklar (monogenik), kronik böbrek yetmezliğine sürükleyen etmenler arasında az ama önemli bir grubu oluştururlar. Bu hastalıklar arasında en sık görülen form, otozomal dominant kalıtım gösteren; polikistik böbrek hastalığıdır. Daha az sıklıkla görülen bir diğer hastalık; genellikle X'e bağlı geçiş gösteren Alport'un herediter nefritidir.⁶

Otozomal dominant kalıtım gösteren Polikistik Böbrek Hastalığı

Genetik olarak heterojenite gösteren bu hastalığın en az üç farklı gende meydana gelen mutasyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu genler; PKD1, PKD2 ve henüz bilinmeyen üçüncü bir gen şeklindedirler. PKD1 geni mutasyonları, otozomal dominant kalıtım gösteren polikistik böbrek hastalığı vakalarının %90'undan sorumludurlar. Bu gen, 16p13.3 bölgesine lokalize olmuştur. Olguların geriye kalanlarından, 4q21-23 bölgesine lokalize olmuş PKD2 geninde meydana gelen mutasyonlar sorumludur. Her iki gene ait mutasyonların da saptanmadığı olgularda, üçüncü bir gendeki mutasyonların hastalığın gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir.^{6,17}

Alport'un herediter nefriti

Alport sendromu, ilerleyici renal yetmezlik ile karakterize ve en sık görülen kalıtsal nefrit özelliğinde bir hastalıktır. X kromozomuna bağlı kalıtım gösterir. Glomerüler membranda eksprese edilen tip IV kollajeni oluşturan alt ünitelerden birini kodlayan gen olan COL4A5'te meydana gelen mutasyonlar, bu klinik tabloda sorumludur. COL4A5 geni, Xq22 bölgesine lokalize olmuştur. Bunun dışında tip IV kollajenin yapısını katılan iki farklı kollajen proteini daha bulunmaktadır. Bu proteinler, otozomlar üzerine lokalize olmuş COL4A3 (2q36-37) ve COL4A4 (2q35-q37) genleri tarafından kodlanırlar. Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar da alport sendromuna yol açarlar, ancak bu genlerdeki mutasyonların yol açtıkları alport sendromu vakalarına oldukça ender rastlanmaktadır.^{18,19}

Kronik böbrek hastalığının en sık iki nedeni olan Tip I,II diyabetes mellitus ve esansiyel hipertansiyon hastalıkları ise, poligenik kalıtım modeline uyarlar. Bu hastalıkların gelişim süreçlerine katılan genlerin belirlenmesi için, hem ilgili aday bölgelerle hem de genomdaki diğer bölgelerle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Son zamanlarda reflü nefropatisinin de genetik yolla aktarılabilir bir hastalık olabileceği yönünde kanıtlara ulaşılmıştır.

Ancak her durumda, hastalık genetik geçiş göstersin veya göstermesin, genel etiyolojik faktörlerden bağımsız olarak hasta bireylerde hastalığın gelişim seyri çeşitlilik göstermektedir. Bu kişisel çeşitliliğin temelinde genetik farklılıkların yattığı düşünölmektedir ve bu genetik farklılıkların anlaşılması hastalara uygulanacak tedavi protokolleri bakımından yönlendirici olacaktır.

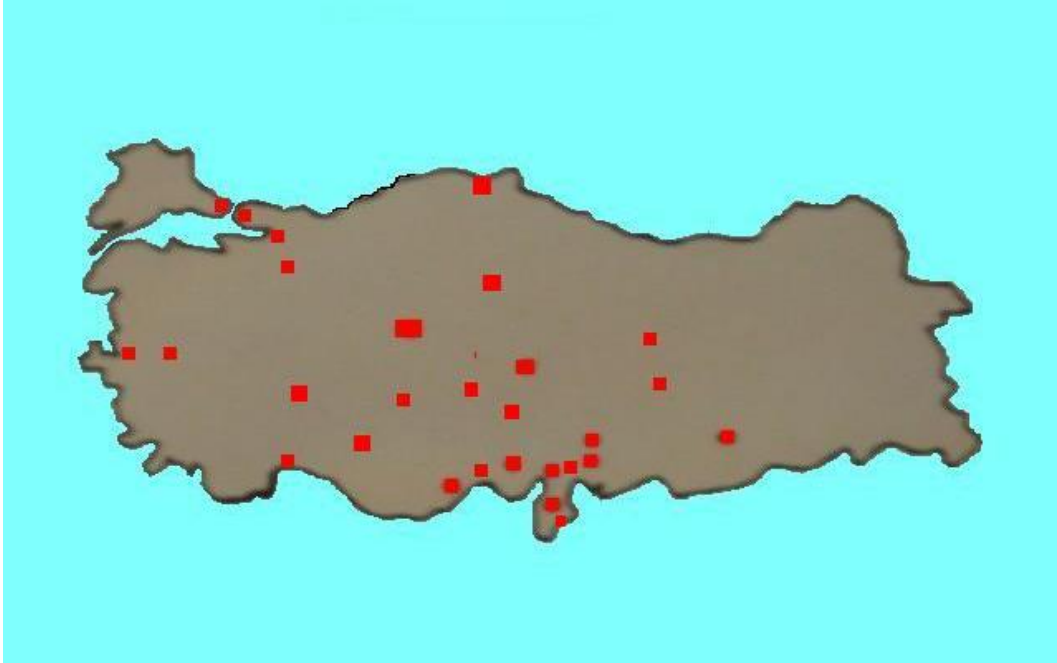
Kronik böbrek hastalığının gelişimine katkıda bulunan pek çok gen lokusu belirlenmiştir. Daha önce kardiyovasköler hastalık riskine de katkıda bulunduğu gösterilmiş olan; 17. kromozomun p23 bölgesinde bulunan ACE genindeki bazı problemlerin; diyabetik nefropati, glomerölonefritler, polikistik böbrek hastalığı, ürolojik anormallikler gibi etiyolojileri de kapsayan KBH hastalarında, renal fonksiyonun progresif olarak bozulmasında önemli katkıları olduğu anlaşölmüştür. Bu gen, anjiyotensin 1'in anjiyotensin 2'ye evirilmesini sağlayan enzimi (Angiotensin converting enzyme, ACE) kodlayan gendir. Bu genin allelerinde gözlenen polimorfizmler kodlanan enzimin aktivitesinde değişimlere yol açarlar. ACE geninin her iki allelini de etkileyen homozigot delesyonların, kronik böbrek hastalığının gelişimi için büyük risk oluşturdıkları saptanmıştır.^{6,20}

2.4. Sağlıker Sendromu (Sağlıker Syndrome)

Sağlıker Sendromu, Kronik Böbrek Hastalığı ve sonrasında gelişen Sekonder Hiperparatiroidi'nin, ileri derecede ağır ve geç dönem sonuçlarından meydana gelmektedir. Daha ziyade; gelişmekte olan ve geri kalmış ölkelerde görölür. Çünkü bu ölkelerde; ekonomik problemler ve parasal desteklerin yetersizliği nedeni ile; etkin tedavi modalitelerinin uygulanması daha zordur.

Görölme sıklığı, KBH ve SHPT tanıları bulunup hemodiyalize giren hastalarda %0.5 civarındadır. Bu sayı, sendromun ortaya konduğu zamanda ölkemizde yaklaşık 8000 hemodiyaliz hastası olması ve aynı anda sendromun özelliklerini taşıyan 38 hasta saptanmasından türetilmiştir.

8000 38
% 0.5



Şekil 3. Sağlıker Sendromu'nun Türkiye'de şimdiye kadar görüldüğü bölgeler. (Kırmızı kareler, Sağlıker Sendromu araştırması için Türkiye'de bizzat gidilen ve ziyaret edilen il ve ilçeleri göstermektedir)²¹

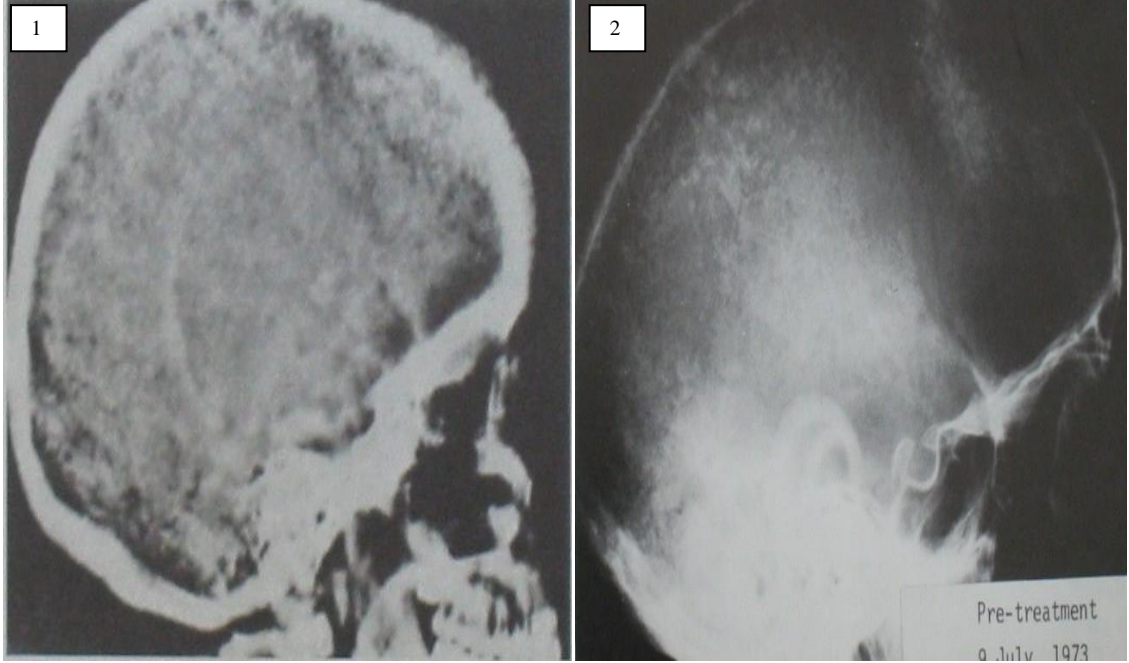
Elbette ki, bu çok yoğun ve çok merkezli araştırmada; özellikle de daha önce dünyada hiç kimsenin işaret etmemiş olduğu bir konu olduğu düşünülürse ve tanı için mutlaka hekimin de Sağlıker sendromu hakkında fikir sahibi olması gerektiğinden; gözden kaçmış ve tespit edilememiş vakalar olabilir. Bu nedenle, %0.5 olarak belirtilen görülme sıklığının, aslında daha yüksek olması olasıdır.

2.4.1. Sağlıker Sendromu'nun Keşfi ve Temelleri

Hemen her Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) hastasında; hastalığın erken dönemlerinde doğru şekilde tedavi edilmez ise Sekonder Hiperparatiroidizm (SHPT) gelişmekte, bunun sonucunda da, aşağıda bahsedilen iskelet sistemi değişiklikleri meydana gelmektedir:

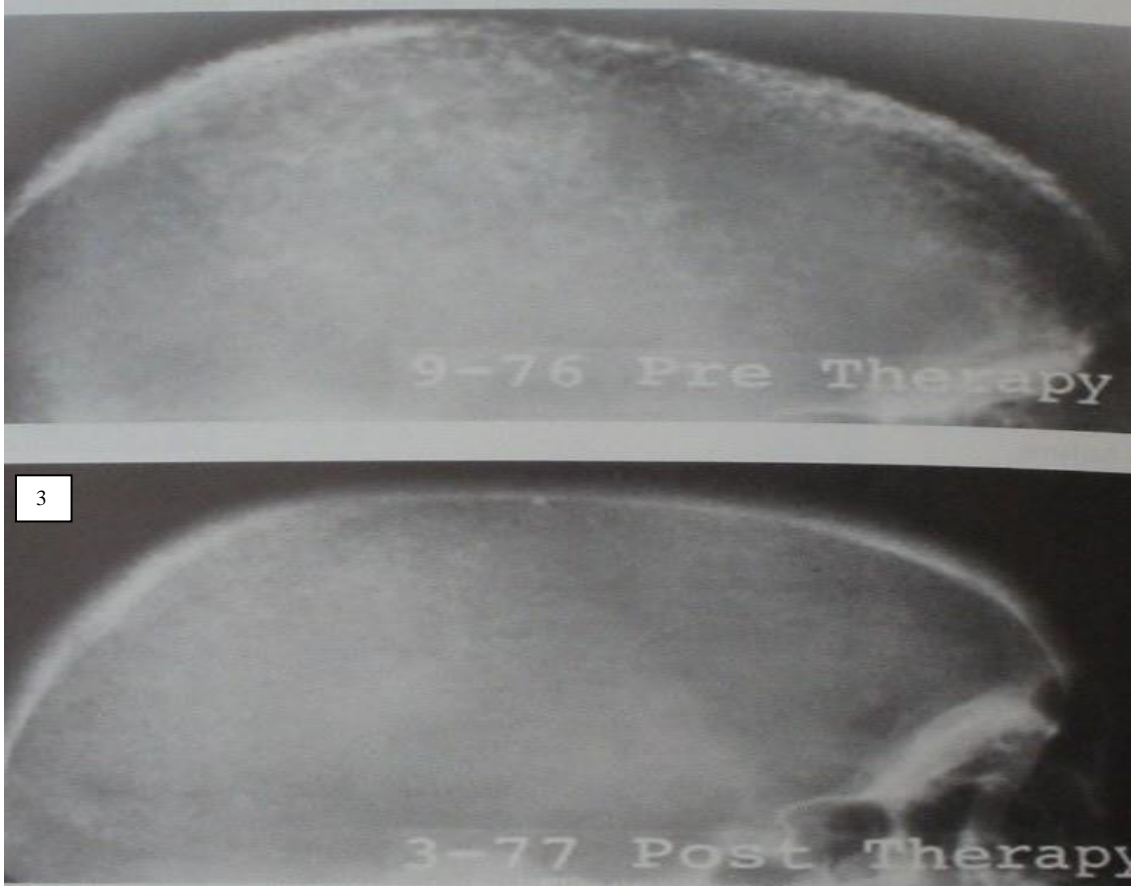
- Renal rikets
- Çocuklarda büyüme noktası değişiklikleri
- Subperiostal değişiklikler
- Osteosklerozis

- Kolsuz kıyafetler giyildiğinde farkedilebilir düzensiz paralel kemik değişiklikleri
- Yumuşak doku birikimleri (Brown Tümörü)
- Tuz-biber kafatası vs

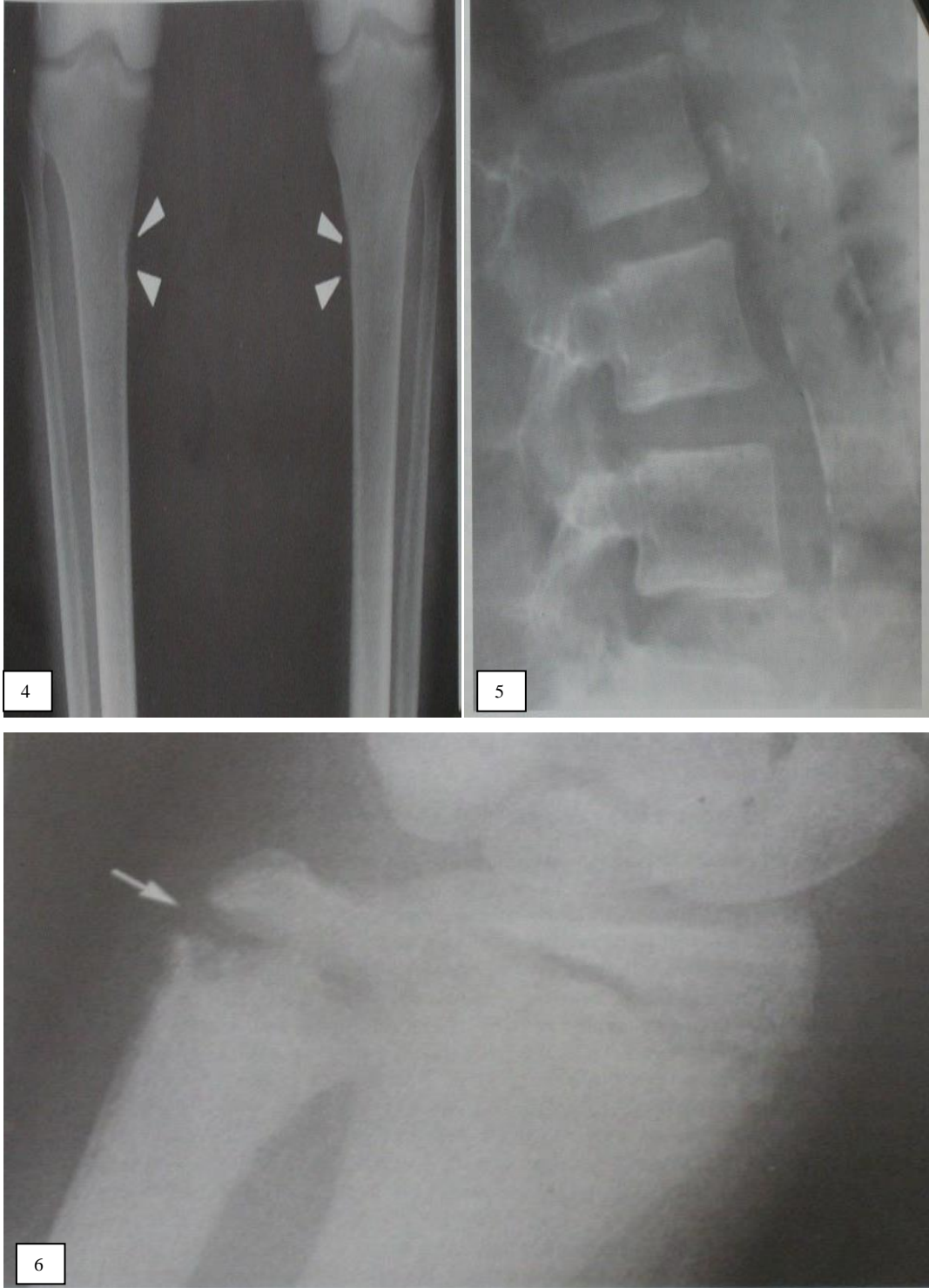


Resim 1. Kronik Böbrek Hastalığının son dönemlerinde (Evre IV-V) Sekonder Hiperparatiroidiye bağlı kafatasında görülen tuz ve biber görünümünü göstermektedir.
22

Resim 2. Kronik Böbrek Hastalığının son dönemlerinde (Evre IV-V) kafatasında görülen tipik Sekonder Hiperparatiroidi değişikliklerini göstermektedir.²³



Resim 3. Kronik Böbrek Hastalığının son dönemlerinde (Evre IV-V) görülen Sekonder Hiperparatiroidideki ağır kemik değişikliklerini gösteren bir başka; tedavi öncesi ile sonrasında karşılaştıran; resim.²⁴



Resim 4. Kronik Böbrek Hastalığının son dönemlerinde (Evre IV-V) görülen Sekonder Hiperparatiroidinin tipik başlangıç bulguları olan tibiyal subperiostal erozyonlar.²⁴

Resim 5. Kronik Böbrek Hastalığının son dönemlerinde (Evre IV-V) görülen Sekonder Hiperparatiroidinin, tipik ama ender görülen osteosklerozis

bulguları. Vertebral kemiklerin üst ve alt bölümleri arasındaki tipik dansite farklılıkları-
rugger jersey spine-atlet kazağı görünümü.²⁴

Resim 6. Kronik Böbrek Hastalığının son evrelerinin (Evre IV-V) ilk aşamalarında, özellikle çocuklarda ve büyüme evrelerinde görülen osteoid çekirdeklerin genişlemesini göstermektedir.²²

Yakın bir geçmişe kadar, tıp literatürlerinde, KBH ve SHPT’li hastalardaki iskelet sisteminin neredeyse her parçasındaki multiple tipte değişiklikleri gösteren, eski tarihli birçok rapor ve resim mevcuttu. Kafatası ve yüz değişiklikleri ile ilgili de birkaç vaka bulmak mümkündü. Ancak bilindiği kadarı ile; “Çirkinleşen Yüz Görünümü” (“Uglifying Human Face Appearance”) hakkında, çok zayıf ve yetersiz veri mevcuttu.

2000 yılında, ÇÜ Tıp Fakültesi Nefroloji-HT ünitesinde, arka arkaya gelen 2 ilginç hasta ile karşılaşıldıktan sonra, Prof.Dr. Yahya Sağlıker ve arkadaşları, bu konunun üzerine gitmeye karar verdiler.



Resim 7. Hindistan, Nagpur Eyaletindeki Aswini Kidney Center’da görülen tipik bir Sağlıker Sendromu vakasının, Dr.Sağlıker ve meslektaşları tarafından değerlendirilmesi. (Soldan sağa doğru hasta, Prof.Dr.R.Khanna-ABD,Prof.Dr.Vidya

Acharya-Hindistan, Prof.Dr.Yahya Sağlıker ve Nefrolog Dr.Dhananjay Ookalkar görülmektedir.).²¹

İleri derece ağır kafatası ve yüz değişiklikleri içeren bu tarz hastalardan veri toplamak üzere, Türkiye’deki neredeyse tüm Hemodiyaliz (HD) Merkezlerine; yaklaşık 1500 mektup ve e-mail gönderildi. Benzer e-mailler, başta Pakistan, Hindistan, İnan, Mısır ve Singapur gibi gelişmekte olan ülkeler olmak üzere; birçok Avrupa ülkesine ve ABD’deki bazı eyaletlerdeki HD merkezlerine de gönderildi.

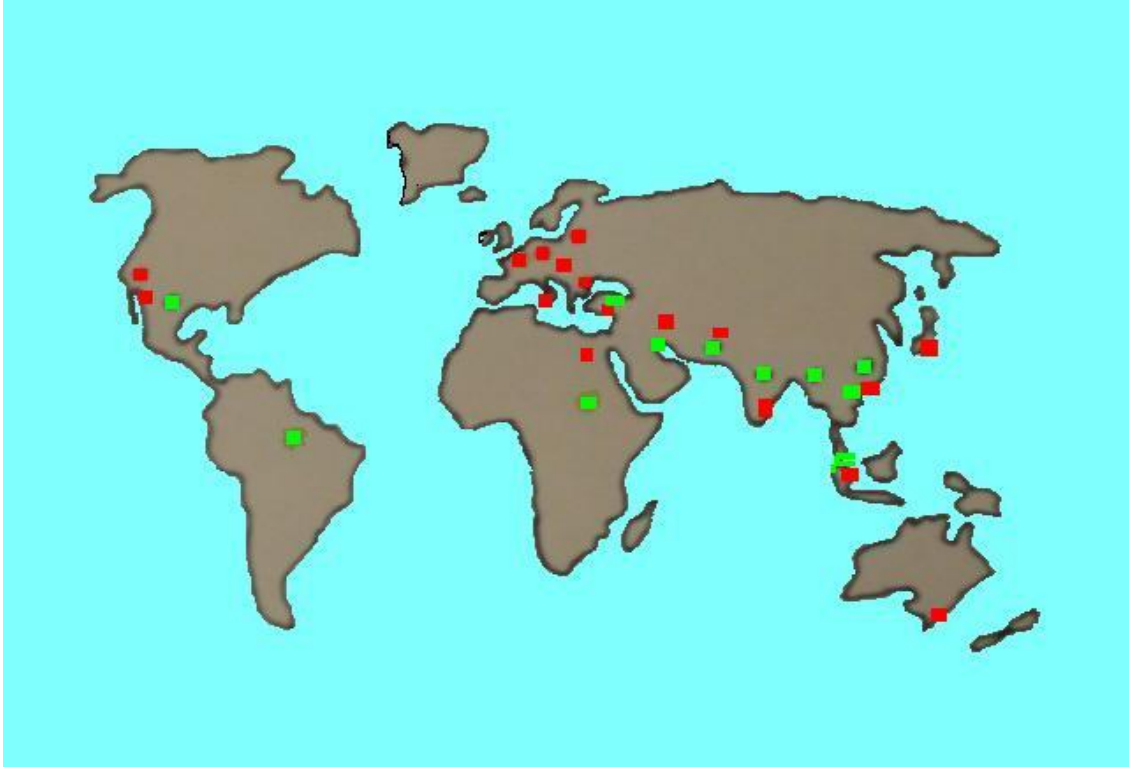
Yaklaşık 20 HD merkezinden, bu tarz ilginç ve eşsiz vakalarla karşılaşıldığını bildiren 20 yanıt alındı. Sağlıker ve arkadaşları tarafından, yanıt veren tüm HD merkezleri bizzat ziyaret edildi. Hastalar ayrıca, evlerinde de ziyaret edildi ve aile bireyleri ile de tanışıldı.

Hastaların, güncel yüz ve vücut fotoları çekildi, eski fotoları, aile foto albümleri rica edildi. Medikal hikayeleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı, ulaşılabilen medikal verileri istendi. Mevcut tedavi modaliteleri değerlendirildi.

Tüm bu eforlar, 25 hastanın; orta seviyeden-ağır seviyeye kadar olan; kemik deformitelerinin keşfini sağladı. İlk 4 hasta, ağır çirkinleşen yüz görünümüne sahipti ve yıllar önceki fotoları ile kıyaslandığında; inanılmaz derecede farklı yüz görünümüne sahipti.

KBH hastalarında uygun şekilde, erken tedavi verilmez ise; eninde sonunda literatürlerde tanımlandığı gibi kafatasında çeşitli derecelerde değişiklikler gelişecektir. Ancak, bu kafatası değişikliklerinin ulaşılabilir son fotoları ancak 1970’lerin ortalarında (1973-1977) yayınlanan textlerde bulunabiliyor ve bu fenomen, klinik nefroloji textlerinde geniş olarak ihmal edilmiş, önemsenmemiş ve unutulmuştu. Bilindiği kadarıyla, maksiller, mandibuler, dental ve nazal kemik değişiklikleri ve destrksiyonlarının neden olduğu, bu çeşit; tuhaf ve eşsiz, çirkinleşen yüz görünümü; “uglifying human face appearance”; kapsamlı olarak tanımlanmamıştı. Bu tanımlamayı yapmak da, bir Türk Doktoru olan Prof.Dr.Yahya SAğLİKER’e düşecekti.

2000 yılında başlayan bu zorlu yolculukta, sendromun dünyaca kabulünden ve tıp literatrlerine girmesinden sonra, Sağlıker ve arkadaşları çalışmalarına aynı istek ve kararlılıkla devam ederek, sürekli yeni çalışmalar ürettiler. Bunun yanında, gerek yurtiçinden, gerekse yurtdışından gelen davetler ve konuya olan ilgi, farklı çalışmaların yapılmasına ve araştırma ekibinin daha da büyüyüp, durumun enternasyonel bir boyut kazanmasına olanak sağlamıştır.



Şekil 4. Sağlıkler Sendromu'nun dünyada şimdiye kadar görüldüğü bölgeler.²¹

(Yeşil kareler; Sağlıkler Sendromu araştırması esnasında bizzat gidilen ve bu konuda konferans verilen yerleri göstermektedir. Kırmızı kareler; bizzat gidilen, konferans verilen ve orada Devlet veya Üniversiteleri tarafından madalya-sertifika alınan yerleri göstermektedir.)

2.4.2. Sağlıkler Sendromu Tanı Kriterleri ve Evrelemesi

Bir kişide, Sağlıkler Sendromu'ndan bahsedebilmek için, öncelikle hastanın Kronik Böbrek Hastası olması ve ilerleyen dönemde Sekonder Hiperparatiroidi gelişmiş olması gerekmektedir. Bu iki durumun da mevcut olduğu bir hastada, kısa boy ve karakteristik kemik eklem bozuklukları (özellikle kafatası ve yüz kemiklerinde) da mevcut ise; Sağlıkler Sendromu açısından araştırılmalıdır.

Sendromun bulunmasından bu yana, yapılan çalışmalar ve gözlemler sonucunda ortaya konulan güncel tanı kriterleri ve evreleme, aşağıdaki tablolarda belirtilmiştir.

Sağlıker Sendromu Tanı Kriterleri:	
1.	Kronik Böbrek Hastalığı (Kronik Böbrek Yetmezliği)
2.	Sekonder Hiperparatiroidizm
3.	Kısa boy
4.	İleri derecede ağır Kafatası değişiklikleri
5.	İleri derecede ağır Maksilla ve Mandibula değişiklikleri
6.	Ağız içinde görülen; patolojik olarak masum yumuşak doku birikimleri
7.	Ağır diş-dental anomaliler
8.	Parmak ucu değişiklikleri
9.	Ağır Psikolojik problemler ve depresyon (plastik ve rekonstrüktif cerrahi gereksiniminden dolayı)
10.	Maksilla ve mandibulanın ağır sefalometrik değişiklikleri
11.	Ağır ortopedik değişiklikler
a.	Dizler
b.	Skapula
12.	İşitmede ılımlı değişiklikler
13.	İlimli ve ağır Nörolojik değişiklikler

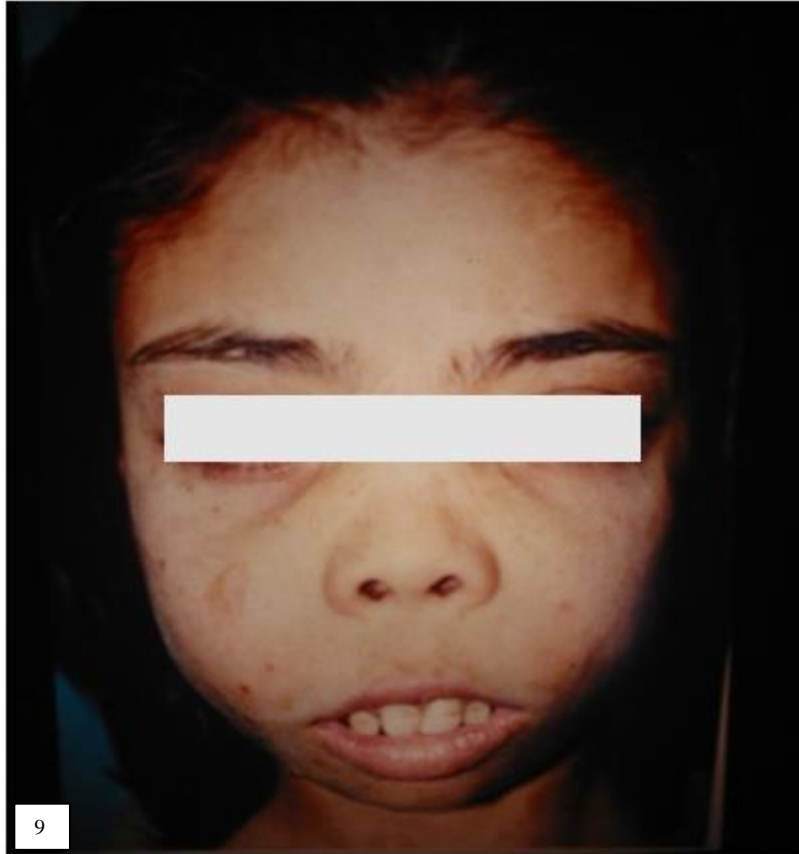
Tablo 7. Sağlıker Sendromu Tanı Kriterleri²¹

Sağlıker Sendromu'nun Evreleri	
EVRE	KLİNİK BULGULAR
Ağır- Grade III	Ağır derecede çirkinleşen yüz görünümü (UGLIFYING HUMAN FACE APPEARANCE) + kısalık + vücutta ağır değişiklikler
Orta- Grade II	Orta derecede çirkinleşen yüz görünümü (UGLIFYING HUMAN FACE APPEARANCE) + kısalık + vücutta orta derecede değişiklikler
Hafif- Grade I	Hafif derecede çirkinleşen yüz görünümü (UGLIFYING HUMAN FACE APPEARANCE) + kısalık + vücutta hafif derecede değişiklikler

Tablo 8. Sağlıker Sendromu'nun Evreleri²¹

2.4.3. Sağlıker Sendromu ile ilgili Görsel İpuçları

Aşağıda verilen resimler; Sağlıker Sendromu hastalarını görsel olarak hafızalara yerleştirmeyi ve kliniklerde bu tür hastalarla karşılaşıldığı zaman, mümkün mertebe gözden kaçırılmamasını sağlamayı amaçlamaktadır.



Resim 8 ve 9. Mersin’de tespit edilen bir Sağlıker Sendromu (SS) hastasının, sendromdan önceki (8) ve sonraki (9) fotoğrafları.



10



11

Resim 10 ve 11. Mersin’de tespit edilen başka bir Sağlıker Sendromu (SS) hastasının, sendromdan önceki (10) ve sonraki (11) fotoğrafları.



12



13

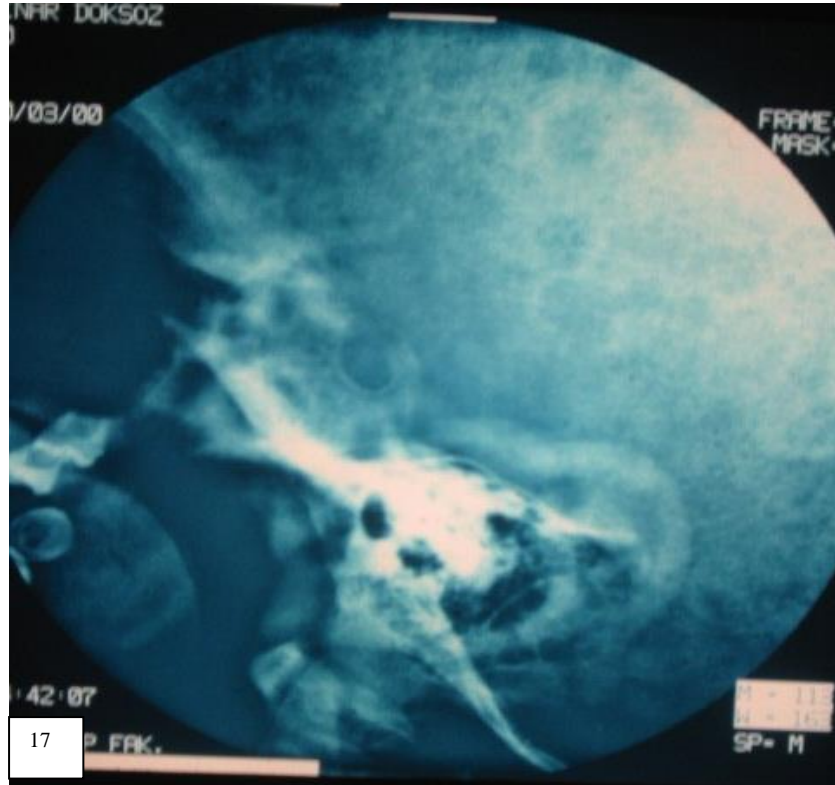
Resim 12 ve 13. Çorum'da tespit edilen bir Sağlıker Sendromu (SS) hastasının, sendromdan önceki (12) ve sonraki (13) fotoğrafları.



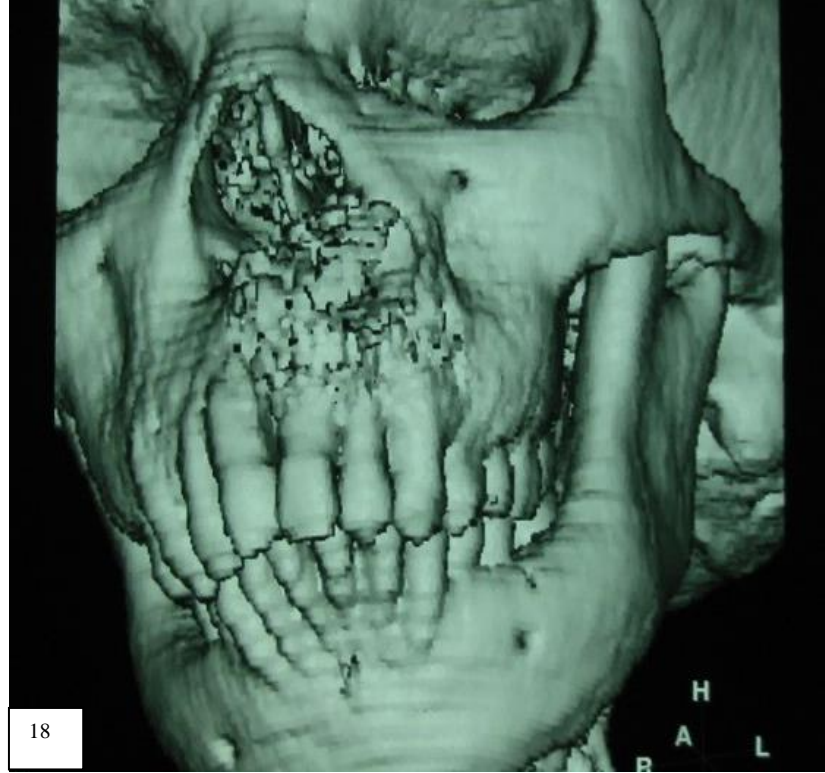
Resim 14 ve 15. Düzce’de tespit edilen bir Sağlık Sendromu (SS) hastasının, sendromdan önceki (14) ve sonraki (15) fotoğrafları.



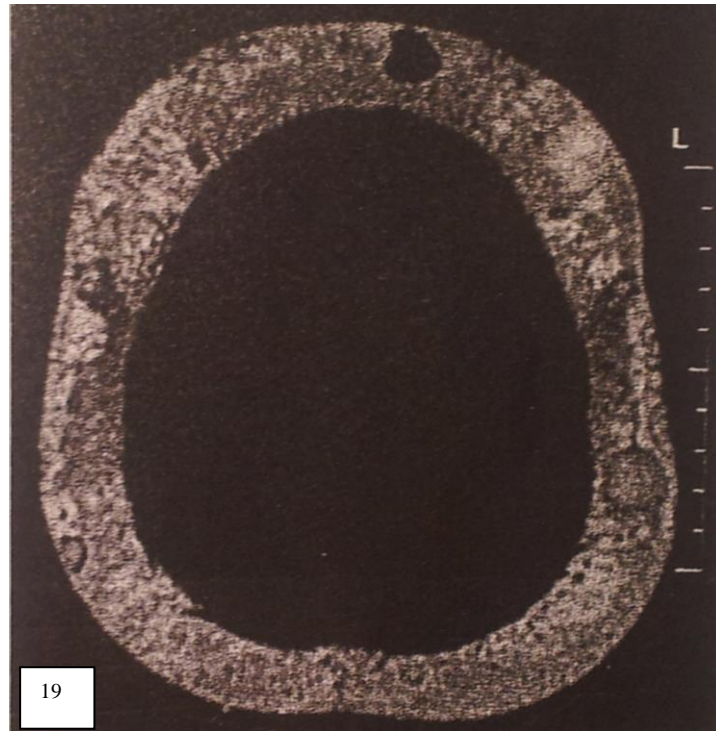
Resim 16. Sağlıker Sendromu'nda görülen ciddi boy kısalığı. Hastanın (en solda), yanındaki, kendinden yaşça küçük 3 kardeşinden de kısa olduğuna dikkat ediniz.



Resim 17. Evre V Kronik Böbrek Hastalığı ve Sekonder Hiperparatiroidisi olan ve de tipik bir Sağlıker Sendromu olan Malatya'lı bir hastadaki tipik Brown tümörleri.



Resim 18. Sağlıker Sendrom'lu bir hastanın modern teknoloji ile çekilen tomografisinde; nazal ve sol maksiler destrüksiyon görölmekte.



Resim 19. Sağlıker Sendromlu bir hastanın kafatası tomografisinde; düzensiz yerleşimli, küçük ve büyük, oval veya yuvarlak kemik dansite anomalileri (Brown tümörleri) görölmekte.



20

Resim20. Sağlıker Sendromu'nda görülen; dişlerde düzensizlikle karakterize diş anomalileri



21

Resim 21. Sağlıker Sendromu'nda görülen; ağız içinde; özellikle ağız tavanında karşılaşılan patolojik olmayan yumuşak doku birikimleri.



22

Resim 22. Sağlıker Sendromu'nda görülen parmak ucu değişiklikleri.



23

Resim 23. Sağlıker Sendromu'nda görülen skapula değişiklikleri.



Resim 24. Sağlıker Sendromu'nda görülen diz değışiklikleri. (X bacak)



Resim 25 ve 26. Sağlıker Sendromu gelişen İzmirli bir kız çocuğunda görülen yüz ve üst ekstremitte anomalileri. (Kafanın üst kısmındaki düzensizliğe ve de kızın kartal kanadı gibi açılmış kollarına lütfen dikkatlice bakınız)



Resim 27. Tipik bir Sağlıker Sendromu hastasının, ön-arka kafa görünümü.
(Çin,Pekin)



Resim28. Başka bir tipik Sağlıker Sendromu hastasının, ön-arka yakın kafa görünümü. (Çin,Pekin)



Resim29. İleri derecede kemik değişiklikleri nedeni ile tekerlekli sandalyeye bağımlı yaşayan tipik bir Sağlıker Sendromu hastası ve onun ciddi boy kısalığı. (Romanya, Bükreş, Bükreş Üniversitesi Hastanesi)

Resim 30. Meksika, Meksiko City Üniversitesi'nden tipik bir hastanın yan kafa görünümü ve olağan dışı maksiller protrüzyonu.

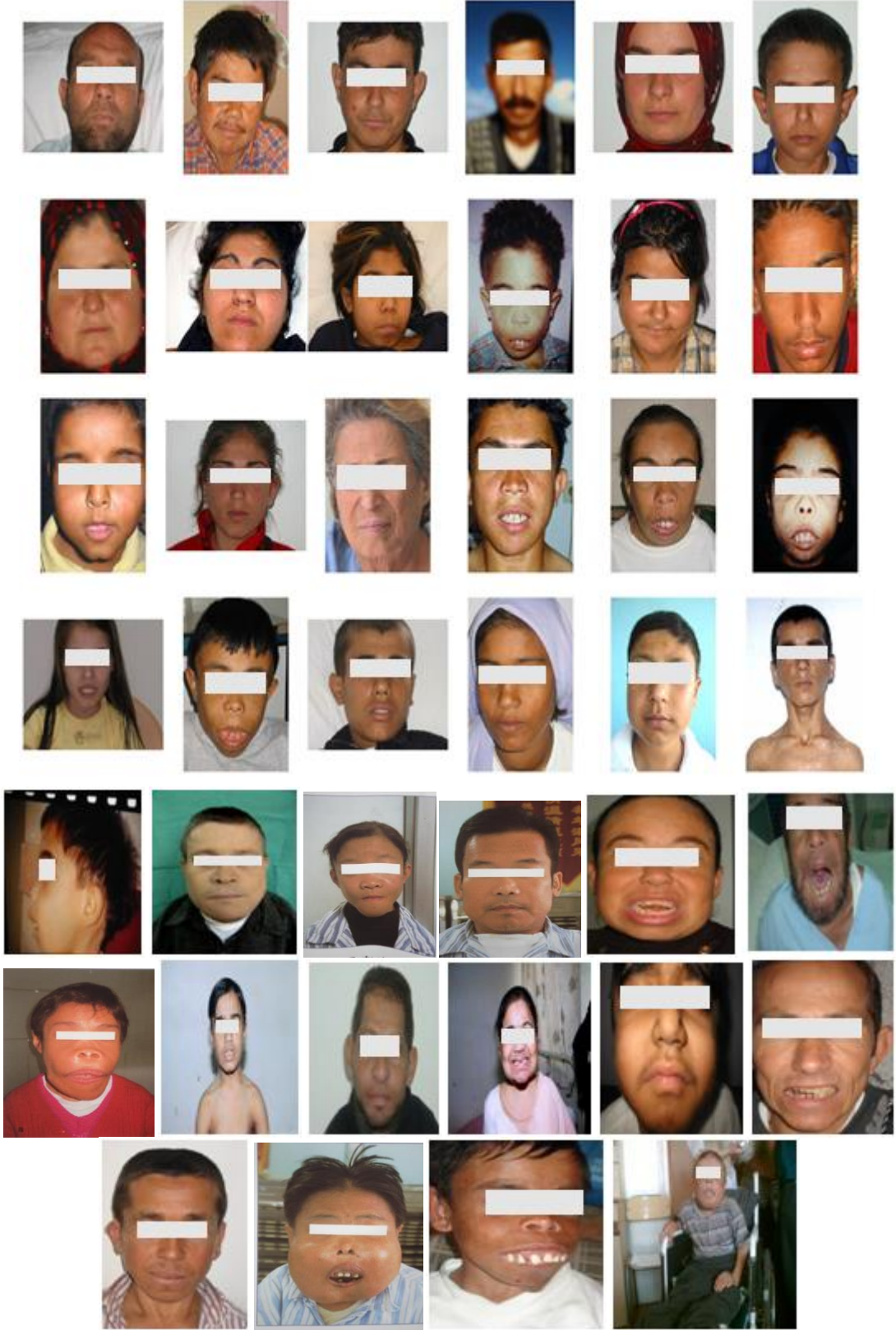
Resim 31. Çin-Pekin'de China-Japan Friendship hastanesinden tipik bir yan kafa görünümlü Sağlıker Sendromu hastası.



Resim 32. İlk fark edilen Sağlıker Sendromu hastalarından bazıları.



Resim 33. Sağıker Sendromu grubundan bazı hasta örnekleri.



Resim 34. Dünya genelinden SS hasta örnekleri.

2.4.4. Sağlıker Sendromu'nda Sefalometrik Değerlendirme

Dental kriterlere göre SS'lilerde kraniyofasiyal özellikleri sefalometrik olarak değerlendirmek için, yaşları 18-28 arasında olan, 6'sı erkek, 3' kadın olmak üzere 9 hasta ile bir çalışma yapıldı. Hastaların hepsi hastaneye başvurudan 3-4 yıl önce ve hepsi ocukken KBH'ye yakalanmış ve Güney Türkiye'de HD tedavisi altında idi.

Çalışmada X-ray, tomografi ve çizim teknolojisi kullanıldı. 35 adet skeletal ve dental sefalometrik ölçüm yapıldı. ıkan sonuçlara göre sagittal maloklüzyon sınıflaması yapıldı.²⁵

Sagittal Maloklüzyon			
	Klas I	Klas II	Klas III
Tanımlama	Normal ene ilişkisi	Maksiller ne ıkış Mandibular gerileme	Maksiller gerileme Mandibular ne ıkış
Hasta sayısı	2	Toplam 6 4 (ağır) 2 (hafif)	1 (hafif)

Tablo 9. Sağlıker Sendromlu Hastalarda Maloklüzyon Tipleri.²⁵



Resim 35. Sağlıker Sendromu'nda görülen Ağır Klas II Maloklüzyonlar-1.



Resim 36. Sağlıker Sendromu'nda görülen Ağır Klas II Maloklüzyonlar-2.

2.4.5. Sağlıker Sendromu'nda Nörolojik Manifestasyonlar

15-36 yaşları arasında 8'i erkek, 4'ü kadın 12 SS hastasında yapılan bir çalışmada, tüm hastalar, aynı nörolog tarafından klinik nörolojik muayeneye tabi tutuldu. 10 hastada, sinir ileti çalışmaları yapıldı.²⁶

Yaygın Semptomlar	% (n)	Yaygın Bulgular	% (n)
Baş ağrısı	50 (6)	Azalmış/kaybolmuş	
Yorgunluk	41.6 (5)	derin tendon refleksi	58.1(7)
Uyku bozukluğu	16.6 (2)		
Miyalji	25 (3)	Distal simetrik hipoestezi	33.3 (4)
Üriner urgency	8.3 (1)	Parestezi/disestezi	33.3 (4)
Kabuslar	25 (3)	Nistagmus (horizontal)	16.6 (2)
İrritabilite	25 (3)	Derin duyu bozukluğu	8.3 (1)
Sağırılık	33.3 (4)	Tandem gait bozukluğu	16.6 (2)
Dikkatsizlik	16.6 (2)		
Unutkanlık	25 (3)		

Tablo 10. SS hastalarında yaygın görülen Nörolojik semptom ve bulgular.²⁶

12 SS hastasında da nöropsikiyatrik belirti ve bulgular mevcuttu. (%100) En sık saptanan belirti ve bulgular şunlardı:

- Baş ağrısı
- Polinöropati
- Kraniyel nöropati
- Yorgunluk
- Psikiyatrik bozukluklar

KBH tanısından itibaren sinir sistemi problemlerinin oluşması için geçen ortalama süre ise 2.8 yıl idi.

Spesifik Nörolojik Komplilasyonlar	Yaygın Manifestasyonlar	% (n)
Polinöropati	Sensöriyel	25 (3)
	Motor ve sensöriyel	8.3 (1)
Mononöropati	Ulnar sinir	8.3 (1)
	Median sinir	16.6 (2)
Kraniyel Nöropati	Sekizinci kraniyel sinir	33.3 (4)
Epilepsi	Kompleks parsiyel	8.3 (1)
	Jeneralize	16.6 (2)
Psikiyatrik bozukluklar	Duygu-durum bozuklukları	25 (3)
	Anksiyete	16.6 (2)
	Hafif kognitif bozukluk	8.3 (1)
Serebellar ataksi	Gait ataksisi (tandem gait)	16.6 (2)

Tablo 11. Sağlıker Sendromu'ndaki Spesifik Nörolojik Komplikasyonların Bireysel Karakteristikleri.²⁶

2.4.6. Sağlık Sendromu'nda Psikiyatrik manifestasyonlar ve EEG bulguları

KBH+SS (çalışma) olan 13 hasta ve yalnızca KBH olan 13 hastayı içeren 26 hastalık bir çalışmada SS'nin psikiyatrik manifestasyonları araştırıldı.²⁷

Ortalama yaşları 25.07 ± 5.33 ve 8'er erkek ile 5'er kadın hastada oluşan gruplarda tüm hastalar minimum 4 yıl HD tedavisi almıştı.

Tüm hastalara aşağıdaki değerlendirme ölçekleri uygulandı:

- Structure Clinical Interview (SCID-I)
- Beck Depression Inventory (BDI)
- Beck Anxiety Inventory (BAI)
- Social Comparison Scale (SCS)
- Hopelessness Scale (HS)
- Mini Mental State Examination (MMSE)
- EEG

Sonuçta çalışma grubunda 9 kişide mental hastalık (%69.2) olduğu görüldü. Bunların 6'sında depresyon bozukluğu, 3'ünde yaygın anksiyete bozukluğu mevcuttu. Buna karşın kontrol grubunda, 3 hastada mental hastalık (%23.1); bunların da 2'sinde yaygın anksiyete bozukluğu, 1'inde major depresyon saptandı.

EEG'de yavaş aktiviteler ve background düzensizlikleri gözlemlendi. Hiçbir hastada elektriksel nöbet aktivitesi gözlenmedi. EEG anomalileriyle psikiyatrik tanılar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

Çalışma grubu hastaları kendilerini

- İçer kapanık
- Yetersiz
- Başarısız
- Diğer insanlara göre antipatik bulmaktaydı.
- KBH + SS olan hastalar; sadece KBH olan hastalara göre; çok daha kötü

psikolojik sağlığa sahiplerdi.

2.4.7. SS Hastalarında Odiyolojik Bulgular

Hepsi HD tedavisi altında olan 10 SS hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, tüm hastalara kulak-burun-boğaz muayenesi, otoskopik muayene, odiyometri testleri, impedans odiyometri ölçümü, otoakustik emisyon ölçümü ve Auditory brainstem responses (ABR) testleri yapıldı.²⁸

%60 hastada, sensörinöral işitme kaybı bulundu. Hiçbirinde; orta kulak hastalığı, ototoksik ilaç kullanımı ya da travma öyküsü yoktu. Bu 6 hastadaki işitme kaybının nedeni bilinmiyordu.

KBH hastalarında yaygın olan işitme kaybının olası nedenleri üzerinde duruldu. Bunlar; santral veya periferik nöropatiler, üremideki sıvı elektrolit metabolizma bozuklukları, böbrek ve kohlea antijenlerindeki benzerlik, 8. sinirin üremik nöropatisi olarak sayılabilir.^{29,30}

2.4.8. Sağlık Sendromu tedavisinde Total paratiroidektomi

SH ve SS olan hastaların tedavisinde paratiroidektominin etkisini değerlendirmek için 10 vakadan oluşan bir seri, 3 yıldan uzun olan postop verileri ışığında retrospektif olarak incelendi.³¹

4'ü erkek, 6'sı kadın ve ortalama diyaliz süresi 142 ay olan hastaların yaş ortalaması 39.3 ± 10.4 idi. Hepsinde kemik-eklem problemleri ve progresif fasiyal bozukluklar mevcuttu.

PTX sonrası, hastaların kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü, kaşıntı, insomnia şikayetleri büyük ölçüde iyileşti. Tüm hastalarda iPTH, önemli derecede azaldı. Postop 1. ayda, ortalama iPTH: 55.5 (10-967) ng/L [$p < 0.001$] 3. yılda, iPTH seviyeleri: 135 (28-390) ng/L [$p < 0.001$] seviyelerinde ve serum Ca-P-ALP seviyeleri normal sınırlarda seyretti.

8 hastada → kür

1 hastada → anlamlı etkin

1 hastada → etkin

2 hastada → persistan SHPT

Sonuçta görüldü ki; total PTX, kemik ağrılarını geçirip, kemik deformitelerini durdurabilmekte, malnutrisyonu ve prognozu iyileştirebilmekte ve de Sağlık Sendromu'nu etkili bir şekilde tedavi edebilmektedir.

Ancak; iPTH seviyeleri, bazı hastalarda ilerleyen zamanlarda tekrar artabildiği için, yakın takip gerektirmektedir.

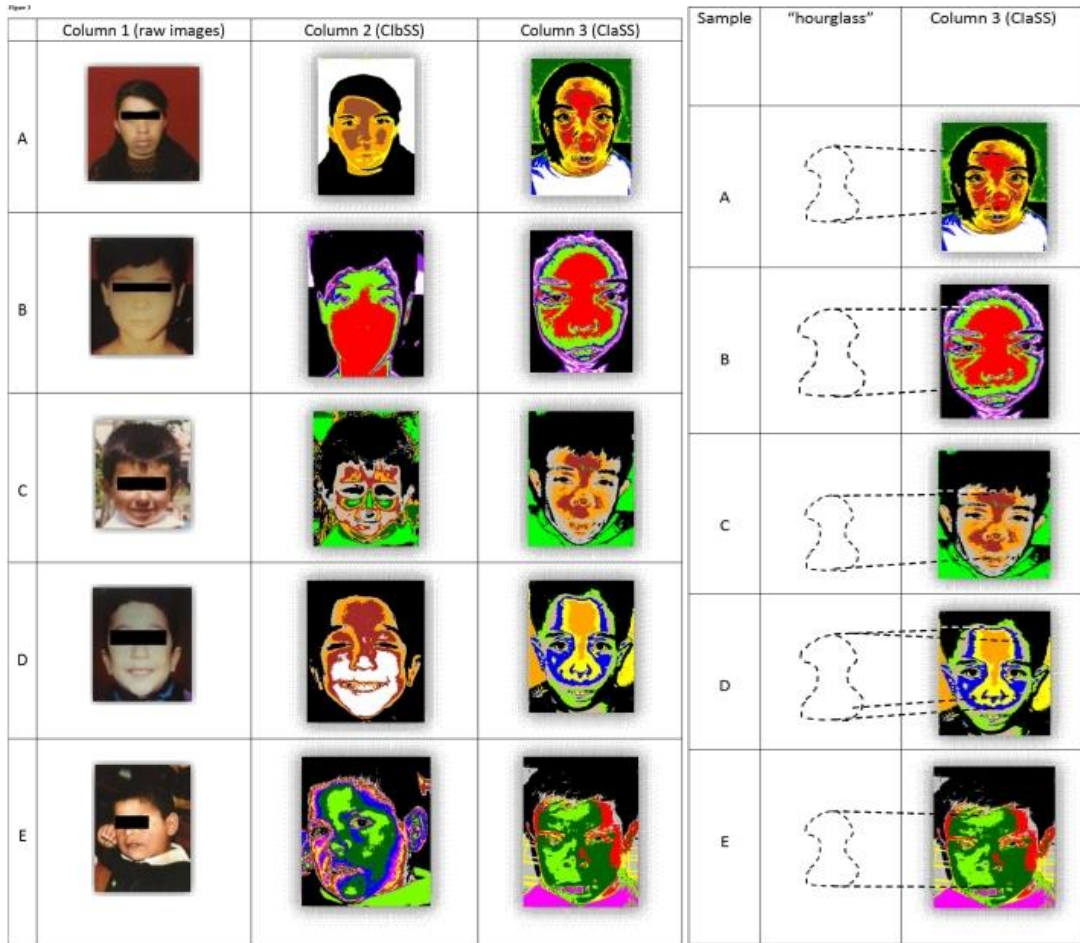
2.4.9. Kum Saati (Hour Glass) Fenomeni

Sağlık Sendromu ile ilgili yapılan en son çalışmalardan birisinde, tanı konulmuş olan 5 hastanın önceki ve sonraki fotoğrafları değişik bir teknik ile

incelenmiş ve sendrom sonrasındaki görünülerinin benzemesi nedeniyle bu görünüm; ‘Kum Saati-Hour Glass’ Fenomeni olarak adlandırılmıştır.^{32,33}

Bu teknik; arazi haritalamalarında kullanılan; uydu fotoğraflarının birtakım işlemlere tabi tutularak, farklı katmanlı görüntüler ortaya çıkartılması prensibine dayanmaktaydı.

Bahsedilen teknikle incelenen 5 hastanın fotoğrafları ve sendrom sonrası ortaya çıkan ‘Kum Saati-Hour Glass’ Fenomeni, aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir.



Şekil5

Şekil 6

Şekil 5 ve 6. Sağlıker Sendromu’nda “Kum Saati”-“Hour Glass” Fenomeni.^{32,33}

Şekil 6’deki imajlarda, kum saatine olan benzerliğe dikkat ediniz.

2.4.10. Sağlıker Sendromu ve Genetik

Sağlıker Sendromu, temelde; kronik böbrek hastalığı ve devamında gelişen sekonder hiperparatiroidi zemininde ortaya çıkan, yüksek turnover’lu dinamik kemik

hastalığının, ciddi ve ağır bir formuydu. Ama, neden KBH ve SHPT gelişen her hastada değil de; yalnızca bir kısmında meydana geliyordu?

Bu hastalarda birçok parametre değerlendirildi. Hastaların Ca,P,ALP gibi biyokimyasal tetkikleri ve PTH; tipik KBH ve SHPT değerlerindeydi. Vit. D eksikliğinin ve kalsitonin seviyelerinin SS'deki kemik deformitelerinden sorumlu olduğuna dair anlamlı sonuçlar çıkmadı. Hgb elektroforezi, G6PD seviyeleri ve TFT normaldi. Kısıtlı açıklayacak kadar çarpıcı GH değişiklikleri saptanmadı. Hatta, en kısa hastalar, en yüksek GH seviyelerine sahiplerdi. FSH, LH ve total testosteron ölçümlerinde, erken epifiz skatrizan sendromuna yol açabilecek herhangi bir bozukluğa rastlanmadı.

Gelinen bu noktada, sendromun genetik bir temelinin olabileceği şüphesi ön plana çıktı ve ardından üretilen projelerde genetik bilimine odaklanıldı.

2.4.10.1. SS ve Sitogenetik Çalışmalar

Sağlıker Sendromu'nun etiyolojisinde genetiğin rolünü araştırmak için yapılan çalışmaların başlangıcı; majör kromozom anomalilerini taramak amacıyla yapılan sitogenetik çalışmalardı. 23 SS hastası ve 23 kişilik kontrol grubu ile yapılan karyotip analizinde; 5 hastada (%21.8) metafazda normal karyotipe rastlandı. 23 hastada 639 metafaz plağı değerlendirildi ve %88'i yapısal %12'si numerik anomali olmak üzere 241 kromozom anomalisi saptandı. Kontrol grubunda toplam 1150 metafaz plağı incelendi ve 182 (%15.8) kromozom anomalisi saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kromozomal anomali oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulundu. ($p<0.05$). Ancak, yapılan bu çalışmalarda bazı küçük kromozomal anomaliler olmakla birlikte (gap,break vs.); çarpıcı kromozomal anomaliler bulunmadı.²

2.4.10.2. SS ve CaSR Geni

Bir çalışmada, vücuttaki kalsiyum homeostazisi açısından kritik bir öneme sahip olan CaSR proteini ile ilgili olası bir genetik bozukluk üzerinde duruldu ve bu proteini kodlayan CaSR geni ekzon 2 ve ekzon 3 sekanslandı. Sonuçlar normal olarak değerlendirildi.^{2,34}

CaSR proteini, 1078 aminositten oluşan, G proteini üzerinden fonksiyon gösteren ve membranı 7 kez kateden, protein super familyasından bir reseptördür. Özellikle paratiroid bezi hücreleri, tiroid C hücreleri ve böbrek tarafından eksprese

edilir. CaSR geni, 3q13.3-21 kromozom bölgesinde lokalize olup 103 kb ve 8 ekzondan oluşmaktadır. Yapılan çalışmada, 23 hastanın CaSR geni ekzon 2 ve 3 sekanslandı.

Ekzon 2 için, 3 hastada, 70239 pozisyonunda adenin baz delesyonu saptadı. İki hastada, 70471 pozisyonunda A>G heterozigot alterasyonu ve 1 hastada 70622 pozisyonunda T>C heterozigot alterasyonu bulundu.

Ekzon 3 için, 11 hastada 73724 pozisyonunda G>A homozigot alterasyonu ve 1 hastada 73724 G>A heterozigot alterasyonu saptandı.

Ekzon 2 için, 70622 pozisyonunda, T, C'ye değiştiği ve sonuç olarak TTT kodonu TTC kodonuna değiştiği gözlemlendi; ancak her ikisi de fenilalanin aminoasidini kodladığı için, protein sekans değişikliği ile sonuçlanmamaktaydı.

Elde edilen bulgulara göre, Sağlıker Sendromu'nun etiyojisi ve progresyonu ile CaSR geni ekzon 2 ve 3'te bulunan nükleotid değişimleri arasında herhangi bir ilişki bulunamadı.^{2,34}

2.4.10.3. SS ve Herediter Osteodistrofiler

Araştırılan SS hastalarında, majör bir kromozom anomalisi bulunamamıştı. Sonrasında bakılan CaSR geni ekzon 2 ve ekzon 3'te de, majör bir bozukluk saptanamamıştı. Genetik bilimi ve genler; çok geniş bir araştırma alanıydı ve eğer hedef daraltılmazsa tüm bu uğraşlar; samanlıkta iğne aramaktan öteye geçemezdi. Bunun üzerine Sağlıker ve arkadaşları; boy kısalığı, iskelet sistemi bozukluğu gibi fenotipik özellikleri benzerlik arzeden bir gruba; herediter osteodistrofilere yöneldi. Bu grupta başlıca, aşağıdaki hastalıklar yer almaktaydı.

- Paget Hastalığı (SQSTM1 geni bozuklukları)
- Akondroplaziler (FGFR3 geni bozuklukları)
- Mc Cune Albright Hastalığı (GNAS1 geni bozuklukları)
- Osteopetrozis vb.

Tüm bu hastalıklarda genellikle fosfor, kalsiyum, ALP ve PTH anomalileri bulunmakta ve hastalarda kısalık, iskelet sistemi anomalileri ve diğer bazı biyokimyasal anomaliler olabilmektedir.

Sağlıker Sendromu, bu sendromların hiç birine tıpatıp benzememekle birlikte, bu nadir görülen bozuklukların arasında sayılabilecek başka bir tür bozukluk olabilirdi. Araştırmalara bu yoldan devam edilmesi planlandı ve ilk hedef olarak GNAS1 geni belirlendi.

2.4.10.4. SS ve GNAS 1 Geni

Kromozom haritasında 20q13.2 bölgesinde bulunan GNAS1 geninin mutasyonları, herediter osteodistrofiler arasında bulunan Mc Cune Albright Hastalığının etiyolojisinde sorumlu tutulmaktadır. Bu bilgiden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada, bu genle ilgili, 23 kişilik hasta ve 23 kişilik kontrol gruplarından oluşan bir çalışmada; 13 ekzonlu GNAS1 geninin ilk aşamada 6 ekzonu incelendi. Bu çalışmada, SS'li 23 hasta, GNAS1 geni ekzon 1, 4, 5, 7, 10 ve 13 için PCR amplifikasyon ve DNA sekanslama yöntemleriyle mutasyon açısından tarandığında; 6 hastada tekli nükleotid değişiklikleri (26%), dört hastada missens mutasyonu olduğu bulunmuştur. (17.4%) {Ekzon 1 (AGC/ACC, kodon 284), ekzon 4 (ATT/ACT, kodon 750), ekzon 4 (TTC/TGC, kodon 769) ve ekzon 10 (ATG/ATA, kodon 885)}. Ayrıca 3 hastada, ekzon 4 ve ekzon 10'da iki yeni polimorfizm olduğu saptanmıştır. Ekzon 3, 5 ve 7'de nükleotid değişiklikleri saptanmamıştır.²

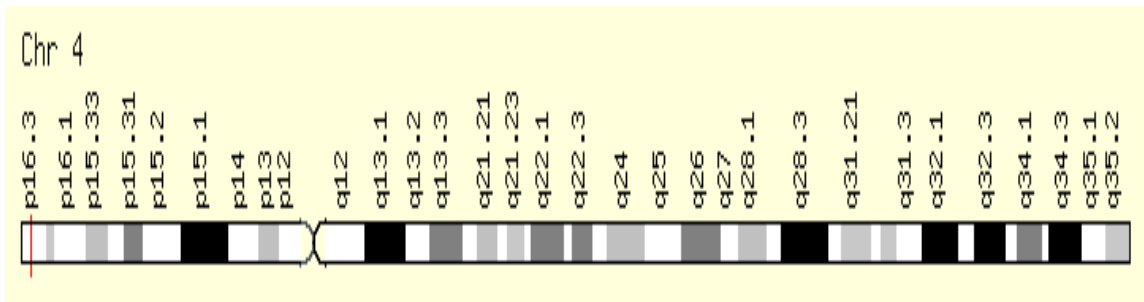
Hasta	Exon	Kodon	Nükleotid sekansı	Aminoasit değişikliği
1	1	284	AGC	ACC (Ser→Thr) Missens mutasyon
1	10	878	GCC	GCA Nonsens mutasyon
6	4	765	CCC	CCA Nonsens mutasyon
12	4	750	ATT	ACT (Ile→Thr) Missens mutasyon
20	10	885	ATG	ATA (Met→Ile) Missens mutasyon
22	10	854	GGT	GGC Nonsens mutasyon
23	4	769	TTC	TGC (Phe→Cys) Missens mutasyon

Tablo 12. SS'de GNAS1 gen mutasyonları.²

Araştırmacılar, GNAS1 Missense mutasyonlarının SS'ye nasıl öncülük ediyor olabileceğini net olarak ortaya koyamamış olmalarına rağmen, mutasyonlar ile bu sendrom arasında araştırmaya değer bir ilişki olabileceğini öne sürmüşlerdir.²

2.4.10.5. SS ve FGFR3 Geni

FGFR3; fibroblast büyüme faktörleri için hücre yüzey reseptörü olarak işlev gören bir Tirozin-protein kinazdır. Hücre ve kondrosit proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptozisin regülasyonunda hayati rol oynar ve normal iskelet gelişimi için gereklidir. Hem osteogenezisi hem de postnatal kemik mineralizasyonunu osteoblastlar vasıtasıyla düzenler. Kondrosit apoptozuna yardım ettiği gibi, kanser hücre proliferasyonuna da destek olabilir. Bu genin mutasyonları, kraniyosinotize ve çok çeşitli tiplerde iskelet displazilerine neden olabilir. FGFR3 geni, 4. Kromozomun p16.3 bölgesinde bulunan, 18 ekzonu olan, kondrosit proliferasyonu ve büyüme plağının diferansiyasyonunu regüle eden bir gendir.^{35,36}



Şekil 7. FGFR3 gennin 4. Kromozom üzerindeki lokasyonu.³⁶

Exon table for mRNA NM_001163213.1 and protein NP_001156685.1				
Interval (exons 5' to 3')		Length (bp)		
Exon	Coding	Exon	Coding	Intron
1795039-1795192		154		367
1795560-1795770	1795662-1795770	211	109	5210
1800981-1801250	1800981-1801250	270	270	223
1801474-1801539	1801474-1801539	66	66	1554
1803094-1803263	1803094-1803263	170	170	83
1803347-1803470	1803347-1803470	124	124	91
1803562-1803752	1803562-1803752	191	191	888
1804641-1804791	1804641-1804791	151	151	1265

Tablo 13. FGFR3 geni ekzonları.³⁶

1806057-1806247	1806057-1806247	191	191	303
1806551-1806696	1806551-1806696	146	146	385
1807082-1807203	1807082-1807203	122	122	82
1807286-1807396	1807286-1807396	111	111	80
1807477-1807667	1807477-1807667	191	191	110
1807778-1807900	1807778-1807900	123	123	83
1807984-1808054	1807984-1808054	71	71	218
1808273-1808410	1808273-1808410	138	138	145
1808556-1808661	1808556-1808661	106	106	181
1808843-1810599	1808843-1808989	1757	147	

Tablo 13. FGFR3 geni ekzonları(Devamı).³⁶

En yaygın görülen ve en iyi bilinen iskelet displazisi olan Akondroplazi hastalarında; FGFR3 geni 1138 G>A (G308R) mutasyonu sıklığı %95'in üzerinde saptanmış olup, bu mutasyon sonucunda; kısa boy, kraniyofasiyal değişiklikler ve çeşitli diğer iskelet sistemi bozuklukları başta olmak üzere birçok dokuda patolojiler meydana gelmektedir.^{3,4,5}

Bu çalışmada, klinik özelliklerinin Akondroplazi hastalığına benzemesi nedeni ile, Sağlıkler Sendromlu hastalarla G308R mutasyonu arasında ilişkiyi araştırmak amacıyla Sağlıkler Sendromlu hastalarda; FGFR3 GENİ 1138 G>A mutasyonunun varlığı araştırılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Nadir görülen ve tanı kriterleri KBH hastaları ile uğraşan bir çok klinisyence tam olarak bilinmeyen bir sendrom araştırma konusu olarak belirlenmiş olduğundan, ancak ulaşılabilen hastalardan bazıları bu çalışmaya alınabilmiştir. Başta KSÜ Tıp Fakültesi Nefroloji ile Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bilim Dalları olmak üzere, Çukurova Üni. Tıp Fakültesi ve Gaziantep Üni. Tıp Fakültesi'nden bir grup akademisyen tarafından oluşan bir ekiple; Adana, Mersin, Antakya, K.Maraş, Malatya, Bingöl, Konya ve İzmit illerinde, toplam 17 Sağlıker Sendromlu hastanın çalışmaya katılması sağlandı. Tüm hastalar, evlerinde ziyaret edildi, kendilerinin ve ailelerinin tıbbi durumları gözden geçirildi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar, aydınlatılmış onam formları imzalatılarak çalışmaya alındı.

Kan Örneklerinin Sağlanması

Çalışmaya Sağlıker Sendromu tanısı konmuş; 2'si kardeş ve 15'i aralarında akrabalık bağı bulunmayan olmak üzere; toplam 17 hasta dahil edildi. Hastalardan EDTA'lı tüplere 3'er cc olarak alınan kanlar hemen alt-üst edilerek pıhtılaşma önleni ve bu örnekler DNA ekstraksiyonu için kullanıldı.

Toplanan kan örnekleri KSÜ Tıp Fakültesi Genetik Laboratuvarında çalışıldı.

İstatistiki verilerin hesaplanmasında IBM SPSS Statistics Version 21 programından yararlanıldı.

3.1. Çalışmada Kullanılan Araç ve Gereçler

3.1.1. Cihazlar

- Soğutmalı masaüstü santrifüj (Sigma)
- Soğutmalı mikrosantrif (Sigma)
- Sınıf 2 steril kabin (ESCO)
- Dizi analizörü (Applied Biosystem)
- -90 °C Derin dondurucu (ESCO)
- Pastör fırını (Heraus)
- İnkübatör (Heraus)
- pH metre (Orion)
- Hassas terazi (Ohaus)

- UV Spektrofotometre (Shimadzu)
- Thermal Cyclers (Veriti, Applied Biosystem)
- Elektroforez güç kaynağı (Clever Scientific)
- Horizontal elektroforez sistemi (Clever Scientific)
- UV jel görüntüleme sistemi (UVIdoc)
- Isıtıcı blok (Eppendorf)
- Vorteks (Ohaus)
- Otomatik pipetler (Eppendorf)

3.1.2. Kimyasal Maddeler

- Agaroz (Sigma)
- Tris-base (Sigma)
- EDTA, sodium salt (Sigma)
- Boric acid (Sigma)
- Etil alkol (Sigma)
- NaOH (Sigma)
- Ethidium bromide (Sigma)
- Cresol red (Sigma)
- 10 X PCR buffer (Vivantis)
- Taq DNA polimeraz enzimi (Vivantis)
- Deoksinükleotid trifosfatlar, dNTP (Vivantis)
- PCR Primerleri (Invitrogen)
- Restriksiyon enzimi (Thermoscientificbio)

3.1.3. Yöntemler

Çalışmada Kullanılan Solüsyonların Hazırlanması

Cresol red

- 10 mg cresol red
- 1 ml bidistile H₂O içinde çözüldü
- Buzdolabında saklandı

Cresol red çalışma solüsyonu (loading dye)

- 400 µl bidistile H₂O

- 0.5 ml gliserol
- 100 µl, 10 mg/ml'lik cresol red
- iyice vortexlenerek homojen hale getirildi
- Buzdolabında saklandı

DNA Ekstraksiyon Solüsyonları (DNA izolasyon kiti, Invitrogen)

- Lizis/ Binding (Bağlama) solüsyonu
- Digestion (kesme) solüsyonu
- Yıkama solüsyonu-1
- Yıkama solüsyonu-2
- Elüsyon solüsyonu
- RNaz A (Tris-HCL, PH 9 ve 0.1 mM EDTA içinde)
- Proteinaz-K (20 mg/mL

Elektroforetik Analiz Solüsyonları

0.5M EDTA, pH 8.0

- 18.61 g disodyum EDTA
- 80 ml bidistile H₂O içinde çözüldü
- İçine 2 g NaOH tableti atarak eritildi
- PH 8 yapıldı (2 g NaOH pH'yı 8 yapmaya yeterli)
- Volüm bidistile H₂O ile 100 ml'ye tamamlandı
- Otoklavda steril edildi
- Oda ısısında saklandı

10X TBE (Stok solüsyon)

- 108 g Tris-base (0.9M)
- 55 g Boric acid (0.9M)
- 40 ml 0.5M EDTA, pH 8.0 (20 mM)
- Tris-base ve borik asit 700 ml bidistile H₂O içinde çözüldü
- EDTA eklendi
- Volüm bidistile H₂O ile 1000 ml'ye tamamlandı
- Oda ısısında, plastik bir şişe içinde muhafaza edildi

0.5X TBE (çalışma solüsyon)

- 50 ml 10X TBE
- 950 ml bidistile H₂O eklendi
- Elektroforez tankına konularak kullanıldı

Ethidium bromide solüsyonu (10 mg/ml)

- 0.1 g Ethidium bromide
- 10 ml bidistile H₂O içinde çözüldü
- Işık almayan bir cam şişe içinde buzdolabında muhafaza edildi

3.2. FGFR3 Geni 1138 G>A Mutasyonunun Belirlenmesi İçin Uygulanan Yöntemler

3.2.1. Genomik DNA izolasyonu

DNA izolasyonu için ticari olarak elde edilen genomik DNA izolasyon kiti kullanıldı (PureLink Genomic DNA Kit, Invitrogen, CA, USA).

- 1- Steril bir mikrosantrifüj tüpüne (1.5 mL) 200 µL EDTA'lı kan ve üzerine 20 µL proteinaz K (20 mg/mL) ile 20 µL RNase (20 mg/mL; 50 mM Tris-HCL, PH 8.0 ve 10 mM EDTA içinde hazırlanmış) ilave edildi ve vortekslendi.
 - 2- Karışım oda sıcaklığında 2 dakika (dk) inkübe edildi.
 - 3- Karışımın üzerine 200 µL lizis buffer eklendi ve karışım homojen hale gelene kadar vortekslendi.
 - 4- Proteinlerin sindirilmesi için ısı bloğunda 55 °C'de 10 dk. inkübe edildi.
 - 5- Tüpe 200 µL saf etanol (%96-100) eklenerek 5 saniye (sn) vortekslendi.
- Not: Bu arada PureLink Genomic Wash Buffer 1 (yıkama solüsyonu 1) ve PureLink Genomic Wash Buffer 2 (yıkama solüsyonu 1) şişelerine, şişenin üzerinde belirtilen miktar kadar %96-100'lük etanol eklenerek vortekslendi
- 6- Elde edilen 640 µL lizat, kit ile birlikte verilen, içerisinde spin kolon bulunan toplama tüpüne (collection tube, sarı renkli tüp) aktarıldı.

- 7- 10.000 g'de 1 dk. santrifüf edildi ve santrifüj sonrası toplama tüpüne filtre edilen kısım toplama tüpüyle birlikte atılarak uzaklaştırıldı ve spin kolon diğer bir toplama tüpü içerisine yerleştirildi.
- 8- Kolona 500 µL yıkama solüsyonu 1 konuldu ve oda sıcaklığında, 10.000 g'de 1 dk. santrifüj edildi.
- 9- Toplama tüpü filtre edilen kısım ile birlikte atıldı, spin kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
- 10- Kolona 500 µL yıkama solüsyonu 2 konuldu ve oda sıcaklığında, 15.000 g'de 3 dk. santrifüj edildi.
- 11- Santrifüj sonrası toplama tüpü filtre edilen kısım ile birlikte atıldı, spin kolon yeni bir steril toplama tüpüne yerleştirildi.
- 12- Kolona 25 µL elüsyon buffer konularak oda sıcaklığında 1 dk. inkübe edildi.
- 13- 15.000 g'de 1 dk. santrifüj edildi ve kolon uzaklaştırıldıktan sonra toplama tüpü içerisinde saf genomik DNA elde edildi.

DNA Konsantrasyonunun Ölçülmesi

Konsantrasyon ölçümü için 1 ml hacimli iki adet quartz tüp alındı. Bunlardan blank olarak kullanılacak olan 1. tüpe 1000 µl, ikinci tüpe ise 990 µl steril bidistile H₂O konuldu. İkinci tüpe ekstrakte edilen genomik DNA'dan 10 µl konulup iyice pipetlenerek homojen hale getirildi. Her iki tüp de spektrofotometre kullanılarak 260 ve 280 nm dalga boyunda ayrı ayrı okutuldu. DNA konsantrasyonu ve DNA'nın saflığı aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

DNA Konsantrasyonu = Absorbans (ABS)₂₆₀ X Sulandırma katsayısı X 50/1000

Örneğin ABS'in 0.013 okunduğunu farzedelim. Bu durumda konsantrasyon şöyle olacaktır:

$$\text{DNA Konsantrasyonu} = 0.013 \times 100 \times 50/1000 = 0.065 \mu\text{g}/\mu\text{L} \text{ (65 ng}/\mu\text{L)}.$$

Elde edilen DNA'nın saflığı ise şu şekilde bulunur: $\text{ABS}_{260} / \text{ABS}_{280}$

$\text{ABS}_{260} / \text{ABS}_{280} = 1.8- 2.0$ aralığında olmalıdır. Bu oran 2.0'in üzerindeyse RNA, 1.8'in altındaysa protein fazlalığı var demektir. Bu oran 1.5'in altındaysa protein fazlalığından ötürü PCR çalışmasında problemler ortaya çıkabilir.

Yukarıda izah edildiği şekilde ölçtüğümüz DNA'ların konsantrasyonları 0.05 µg/µl (50 ng/µl) olacak şekilde ayarlandıktan sonra çalışma gününe kadar -20°C'de muhafaza edildi.

3.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

FGFR3 Geni 1138 G>A mutasyonun tespiti için gerekli olan forward ve reverse primer çifti aşağıda verilmiştir.

Forward primer dizisi: 5'-AGGAGCTGGTGGAGGCTGA-3'

Reverse primer dizisi: 5'-GGAGATCTTGTGCACGGTGG-3'

PCR amplifikasyonu için tablo 14'de verilen PCR karışımı ve tablo 15'de verilen sıcaklık döngüleri uygulandı.

Reaksiyon Karışımı	Kullanılacak Miktar (µL)	Final Konsantrasyon
10X PCR tamponu	5	1X
Forward primer (5 pmol/µl)	1	5 pmol
Reverse primer (5 pmol/µl)	1	5 pmol
Deoksi NTPs (25 mM)	0.4	0.2 mM
MgCl ₂ (50 mM)	1.5	1.5 mM
Genomik DNA (50 ng/µl)	1	100 ng
Taq DNA polimeraz (5 U/µl)	0.2	1 U
Cresol red loading dye	1	
Steril bidistile su	38.9	
Total Hacim	50 µl	

Tablo 14. FGFR3 geni 1138 G>A mutasyonu için amplifikasyonun gerçekleştirildiği reaksiyon karışımı.

PCR karışımını içeren 0.2 mL'lik PCR tüpleri thermal cycler cihazına yerleştirilerek Tablo 15'de verilen PCR programı uygulandı.

Reaksiyon Aşaması	Sıcaklık °C	Süre	Döngü Sayısı
Initial (ilk denatürasyon)	94	2 dk.	1
Denatürasyon	94	30 sn.	35
Annealing (primer bağlanması)	65	30 sn.	
Extension (zincir uzaması)	72	30 sn.	
Final extension	72	7 dk.	1

Tablo 15. FGFR3 geni 1138 G>A mutasyonu için uygulanan PCR programı.

PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforezi

Agaroz jel elektroforezi Maniatis ve arkadaşlarının yöntemine göre yapıldı.³⁷

- 1- 3 g agaroz tartılarak 200 ml'lik bir Erlenmayere konuldu, üzerine 100 ml 0.5X TBE tamponu eklendi (% 3'lük agaroz) ve 10 mg/ml'lik ethidium bromid'den 4 µl ilave edildi.
- 2- Mikrodalga fırında 3-4 dk. kaynatıldı.
- 3- Bu arada elektroforez tarakları jel dökme kabına, tabanda 1mm boşluk kalacak şekilde ayarlanarak yerleştirildi.
- 4- Yaklaşık 60 °C'ye kadar soğutulan agaroz jeli, jel kabına dökülüp donması için oda sıcaklığında 30 dk. bekletildi.
- 5- Taraklar dikkatlice çıkartılarak jel kabı elektroforez tankına yerleştirildi.
- 6- Jeldeki açılmış olan kuyucuklara 10'ar µl miktarlarda sırasıyla uygun DNA marker ve PCR ürünleri aplike edildi.
- 7- Jele elektrik akımı (15Volt/cm) verilerek 15-30 dk. elektroforez işlemi uygulandı.
- 8- Oluşan bantlar jel görüntüleme sisteminde incelendi.

Agaroz jel elektroforezinde doğru ve keskin PCR bantları elde edilene kadar gerek PCR miksi ve gerekse de amplifikasyon döngüleri değiştirilerek PCR optimizasyonu sağlandı ve restriksiyon enzimi ile kesim işlemine geçildi.

3.2.3. PCR Ürünlerinin Restriksiyon Endonükleaz *Sfc1* Enzimi ile Kesimi

FGFR3 geni 1138 G>A mutasyonunun belirlenmesi için *Sfc1* restriksiyon enzimi kullanıldı. Kesim işlemi aşağıdaki Tablo 16'ya göre gerçekleştirildi.

Reaksiyon Karışımı	Miktar (µl)
Amplifiye ürün (PCR ürünü)	5
Steril bidistile su	13
10X Tampon	1.5
<i>Sfc1</i> restriksiyon enzimi(10 U/µl)	0.5

Tablo 16. FGFR3 geni 1138 G>A mutasyonu için kesim reaksiyonu karışımı.

Bu şekilde elde edilen karışım 37 C'de 1 gece inkübe edildikten sonra elde edilen kesim ürünleri %3'lük agaroz jelinde elektroforeze tabi tutuldu. Daha sonra UV

görüntüleme cihazında bantların moleküler ağırlıkları incelenip hastalarda FGFR3 geni 1138 G>A mutasyonunun bulunup bulunmadığı belirlendi.

3.3. PCR-RFLP İle Elde Edilen Sonuçların DNA Dizi Analizi Yöntemi İle Doğrulanması

PCR Ürünlerinin Pürifikasyonu

Yukarıda anlatıldığı şekilde amplifiye edilmiş PCR ürünleri steril PCR tüplerine alındı. Her 5 µl PCR ürünü için 2 µl ExoSAP-IT (GML ExoSap-IT, Switzerland) eklenerek hafifçe vortekslendi ve thermal cycler cihazında aşağıdaki sıcaklık ve sürelerde inkübe edildi.

İnkübasyon	Sıcaklık	Süre
Enzim inkübasyonu	37 °C	30 dk.
Enzim inaktivasyonu	80 °C	15 dk.
Bekleme	4 °C	∞

Tablo 17. PCR ürünlerinin pürifikasyonu için uygulanan sıcaklık ve süreler.

Dizi Analizi Reaksiyonunun Hazırlanması

1. Her hasta için 1'er tüp dizi analizi reaksiyon karışımı hazırlandı.
2. Her hasta için 1 adet steril PCR tüpü hazırlandı (reverse primer için).
3. Reverse reaksiyon için PCR tüplerine 2'şer µl PCR ürünü eklendikten sonra tüpler hafifçe vortekslenerek her bir tüp için reaksiyon karışımı Tablo 18'de belirtildiği gibi 10'ar µl hacime ayarlandı.

Reaksiyon karışımı	Her örnek için µl hacim
Dye terminator mix	2.0
Sekans tamponu	2.0
Forward veya reverse primer	2.0
Steril deiyonize su	2.0
Toplam hacim	8.0

Tablo 18. Reverse primer içeren her bir tüp için hazırlanan reaksiyon karışımı.

Yukarıda belirtildiği gibi hazırlanan tüpler thermal cycler cihazına yerleştirilerek Tablo 19'daki sıcaklık döngüleri uygulandı.

Reaksiyon Aşaması	Sıcaklık °C	Süre	Döngü Sayısı
Initial (ilk denatürasyon)	96	1 dk.	1
Denatürasyon	96	10 sn.	25
Annealing (primer bağlanması)	50	5 sn.	
Extension (zincir uzaması)	60	4 dk.	
Bekleme	4	Süresiz	1

Tablo 19. Reverse primer içeren her bir tüp için uygulanan PCR programı.

Dizi Analizi Ürünlerinin Saflaştırılması

1. 1 gr Sephadex G-50 (Sigma-Aldrich, Sweden) tartılarak 14 ml bidistile su içinde çözüldürüldü. Vorteksledikten sonra 30 dakika oda ısısında inkübe edildi.
2. Her örnek için kolonlu tüplere 600 µl Sephadex konuldu.
3. Tüpler 2 dakika 4600 rpm'de santrifüj edildi.
4. Kolonlu tüplerin aşağısında bulunan toplama tüplerine filtre edilen kısım atıldı.
5. Kolonda biriken ve kristalize olan Sephadex'in üzerine daha önce elde edilen dizi analizi ürünü eklendi.
6. Bu aşamada 3. adım tekrar edildi.
7. Kolonun aşağısında bulunan toplama tüpüne filtre olan saf PCR ürünü, dizi analizinde kullanılmaya hazır hale getirildi.

Dizi Analizi İşleminin Uygulanması

Saflaştırılan sekans ürünleri dizi analiz cihazına (Applied Biosystem Genetic Analyzer 3110, USA) uygun sırayla aktararak elektroforez işlemi gerçekleştirildi. Nükleotid dizileri incelenerek hastalarda mutasyon olup olmadığı belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmamız, 5'i kadın 12'si erkek toplam 17 Sağlıkler Sendromu hastası ile yapıldı. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 30.5882 (± 4.78355) ve ortalama KBH süreleri 19.8235 (± 6.55015) yıl idi. KBH tanısı aldıktan çok kısa bir süre sonra 15 hastada hemodiyaliz (HD), 2 hastada da periton diyalizi (PD) tedavisine başlanmıştı. Takip eden dönemde, PD yapan 1 hastada 3 yıl sonunda, HD tedavisine geçilmiş, 4 hastaya böbrek nakli yapılmış ve bunlardan 1 tanesinde rejeksiyon nedeniyle hemodiyaliz tedavisine geri dönmüştü. Çalışma sırasında, böbrek nakli olan 3 hasta ve PD yapan 1 hasta dışında tüm hastalar, haftada 3 kez/4'er saat hemodiyaliz tedavisi almaktaydı. 17 hastanın 6 tanesine PTX uygulanmış, bunlardan 1 tanesine daha sonra 1 kez daha, 1 tanesine de 2 kez daha tekrar PTX yapılmıştı.



Resim 37 ve 38. Çalışmamıza katılan hastalardan bazıları.



Resim 39,40,41 ve 42. Çalışmamıza katılan hastalardan bazıları.



Resim 43,44,45 ve 46. Çalışmamıza katılan hastalardan bazıları.



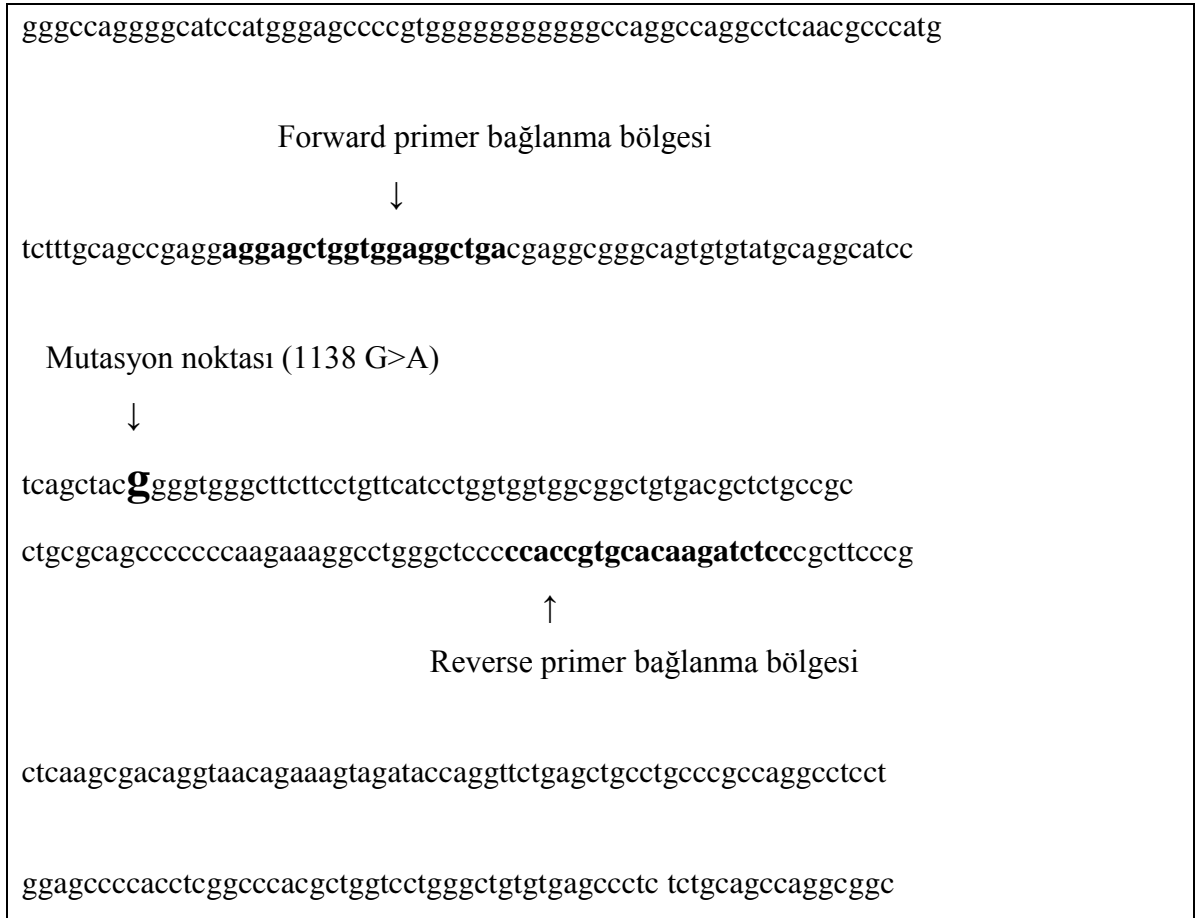
Resim 47,48,49 ve 50. Çalışmamıza katılan hastalardan bazıları.



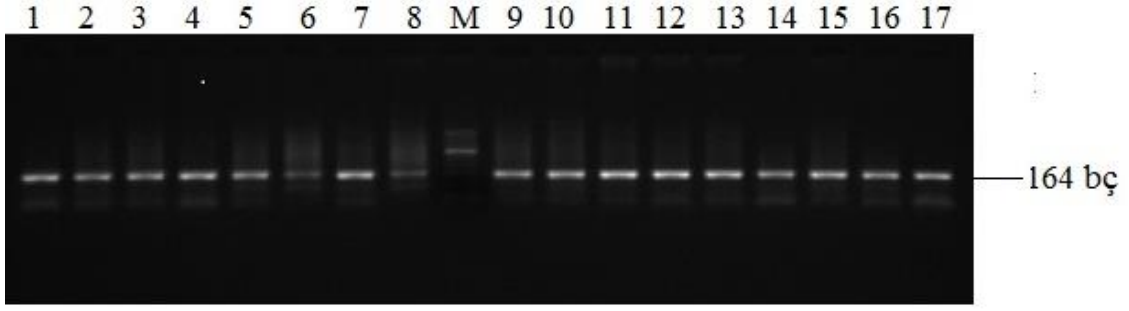
Resim 51,52 ve 53. Çalışmamıza katılan hastalardan bazıları ve bir tanesindeki belirgin parmak ucu değişiklikleri.

Çalışmamızda PCR-RFLP yöntemi ile 17 hastanın hiçbirisinde FGFR3 Geni 1138 G>A mutasyonu saptanamadı. Şekil 8’den de anlaşılacağı üzere, primerlerin bağlandığı nükleotid dizileri göz önüne alındığında, PCR amplifikasyonu sonucu oluşan ürün 164 baz çiftidir (bç). PCR ürünü *SfcI* restriksiyon enzimi ile muamele edildikten sonra elektroforez ve görüntüleme işlemi yapıldığında, FGFR3 geninde mutasyon yok ise yani 1138. nükleotid olan guanin, adenine dönüşmemiş ise enzim kesim yapamayacağı için jelde 164 bç’lik tek bir bant gözlenir. Mutasyon varlığında ise yani 1138. pozisyonda G>A değişimi var ise, enzim bu noktadan kesim yapacağı için 131 ve 33 bç’lik iki bant oluşacaktır. Çalışmamızda 17 hastanın tamamında da, enzim kesim yapmadığı için 164 bç’lik tek bir bant gözlenmektedir. (Şekil 9) Bu sonuç hastalarımızın tamamının, FGFR3 1138 G>A mutasyonu yönünden normal olduğunu göstermektedir.

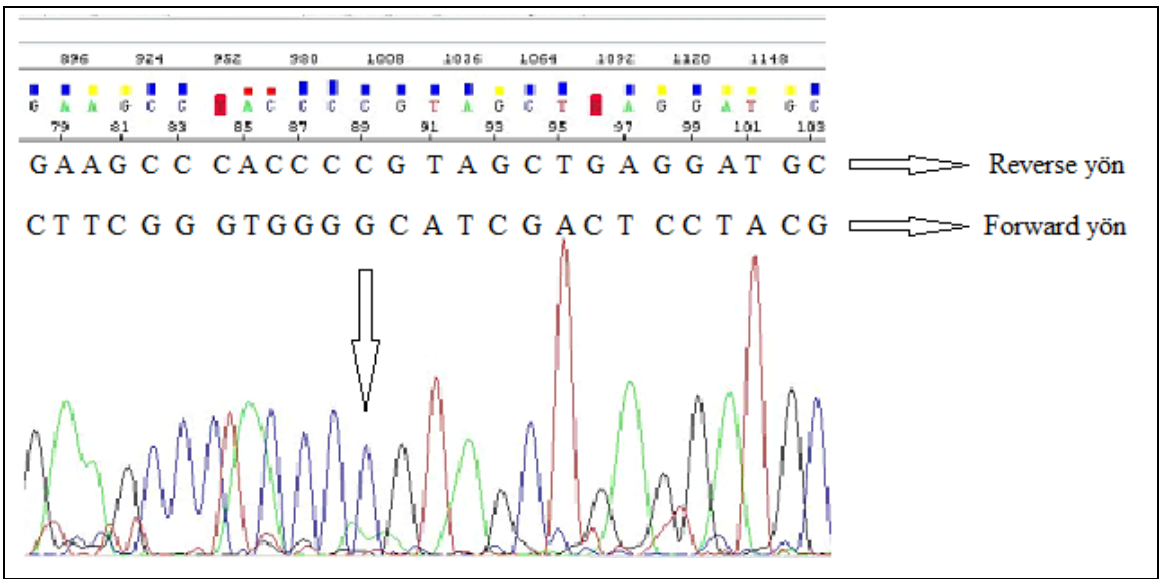
Çalışmamızda ayrıca, sonuçlarımızın doğruluğunu kanıtlamak için DNA dizi analizi yöntemi uygulanmıştır. Reverse primer kullanılarak yapılan dizi analizinde de, hastalarımızın hiçbirisinde FGFR3 1138 G>A mutasyonu gözlenmemiştir. (Şekil 10)



Şekil 8. FGFR3 gen segmenti.



Şekil 9. PCR-RFLP yöntemi ile çalışılan FGFR3 Geni 1138 GG genotiplerinin %3'lük agaroz jel elektroforezi görüntüsü. (M: 100 bç marker. (Rakamlar (1-17) hasta numaralarını göstermektedir)



Şekil 10. Revers primer kullanılarak elde edilen 164 bp'lik PCR ürününün bir kısmını gösteren DNA dizi elektroforegramı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sağlıker Sendromu, Kronik Böbrek Hastalığı olan ve üzerine Sekonder Hiperparatiroidi eklenen hastaların bir kısmında görülen bir sendromdur.

Sendromun ilk ortaya konulmasından bu yana, konu ile ilgili çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Tanı almış hastaların temeldeki ortak özelliği; sendromun son yıllarda tanımlanmış olan fenotipik özellikleridir. (Bkz. Tablo.7- sf. 19)

Daha önceki bir çalışmada, hastalardan alınan örnekler değerlendirilmiş ve bu hastaların gerek biyokimyasal, gerekse hormonal değerlerinde; KBH+SH kliniğinde görülmesi beklenen değerlerin ötesinde bir anormallik saptanamamıştır.²

Bu aşamada, sendromun neden sadece bazı KBH+SH olan hastalarda görüldüğünü, yani bir anlamda etiyolojik nedenini ortaya koymak için, çalışmalar, Genetik Bilimine doğru yöneltilmiştir.

Başlangıç genetik çalışmalarında, sitogenetik analizler yapılmış ve majör kromozom anomalileri taranmıştır. Bu bakılarda, klinik olarak anlamlı bozukluklara rastlanılmamıştır. Ardından, sendromun patofizyolojisi açısından çok önemli bir elektrolit olan kalsiyum ile ilgili; CaSR reseptörünün (kalsiyuma duyarlı reseptör) geni; yani CaSR geni 2. ve 3. ekzonlarındaki olası bozukluklar araştırılmıştır. Ancak, yapılan bu çalışmada da; klinik olarak anlamlı bozukluklara rastlanılmamıştır.^{2,34}

Sağlıker Sendromu ile fenotipik özelliklerinin birbirini çağrıştırmaması nedeniyle; “Hereditör osteodistrofiler” olarak tanımlanan hastalıklar grubu, Sağlıker Sendromu’nun etiyolojisine yönelik daha önce yapılan çalışmaların hedefi olmuştur. Hereditör osteodistrofilerde; Paget Hastalığı (SQSTM1 geni bozuklukları), Akondroplaziler (FGFR3 geni bozuklukları), Mc Cune Albright Hastalığı (GNAS1 geni bozuklukları), Osteopetrozis gibi hastalıkların olduğu bilinmektedir. Genetik çalışmalarda öncelikle; Mc Cune Albright Hastalığı ile ilişkili gen olan GNAS1 geni seçilmiştir. GNAS1 geninin 13 ekzonu vardır ve ilk etapta bunlardan 6 tanesi (1,4,5,7,10 ve 13. ekzonlar) Sağlıker Sendromu olan hastaların DNA örneklerinde incelenmiştir. Bu çalışmada, 4 bölgede (ekzon 1,4,10,4), missens mutasyonları tespit edilmiş ve mutasyonlar ile sendrom arasında, araştırmaya değer bir ilişki olabileceği sonucuna varılmıştır.²

Sendromu tıp literatürüne tanımlayan Dr. Sağlıker’in de önerisi ile bu çalışmada, FGFR3 genine bakılmasına karar verilmiştir. Bu gen, 4. kromozom üzerinde bulunan, normal şartlar altında kondrosit proliferasyonu ve büyüme plağının diferansiasyonunu

regüle eden bir gendir. FGFR3 geninde meydana gelebilecek birtakım mutasyonlar, cüceliğin en sık nedenlerinden biri olan, aynı zamanda ekstremiteler, kafa ve yüz kemikleri ile omurgada birtakım deformitelere neden olabilen; Akondroplazi gibi hastalıklara yol açabilmektedir. Bu çalışmada SS hastalarında, Akondroplazide en sık görülen “FGFR3 geni 1138 G>A mutasyonu”nun varlığını araştırdık.^{3,4,5,35}

Sonuçta, 17 hastanın DNA örneklerinde de; FGFR3 geni 1138 G>A mutasyonu, negatif çıktı. Yani, Sağlıker Sendromlu 17 hastanın hiçbirinde, bu mutasyona rastlamadık. (%0)

Klinik özelliklerinin birbirini çağrıştırmalarına karşın, Sağlıker Sendromlu hastalarda, Akondroplazide görülmeyen bazı spesifik deformiteler bulunmaktaydı. Elde edilen bu sonuçlar, Sağlıker Sendromu'nun; Akondroplaziden büyük oranda farklı ve kendine has bir durum olduğu fikrini destekler niteliktedir.

Sonuç Olarak

Bu çalışmamızda 17 Sağlıker Sendromu hastasının DNA'sı, -klinik olarak benzerlikler içermesi nedeniyle- Akondroplazi hastalarında %95 sıklıkta görülen; FGFR3 geni 1138 G>A mutasyonu açısından incelenmiş, fakat hiçbir hastada bu mutasyona rastlanmamıştır. Biz, Sağlıker Sendromunun etiyolojisini ortaya koymak için, daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

6. KAYNAKLAR

1. Sagliker Y, Balal M, Sagliker Ozkaynak P, Paydas S, Sagliker C, Sagliker HS, Kiralp N, Adam SM, Tuncer I, Gonlusen G, Esenturk M, Gocmez E, Taskapan H, Yeksan M, Kobaner E, Ozkaya O, Yuksekgonul M, Emir I, Cengiz N, Isik I O, Bilginer O, Guler T, Yakar H, Sarsmaz N, Dilaver S, Akoglu B, Basgumus M, Cıtrık E
Sagliker syndrome: Uglifying human face appearance in late and severe secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure
Seminars in Nephrology Volume 24, Issue 5, Pages 449-455, September 2004
2. YildizI, Sagliker Y, Demirhan O, Tunc E, Inandiklioglu N, Tasdemir D, Acharya V, Zhang L, Golea O, Sabry A, Ookalkar D, Capusa C, Radulescu D, Garneata L, Mircescu G, Ben Maiz H, Hsu Chen C, Prado Rome J, Benzegoutta M, Paylar N, Eyuboglu K, Karatepe E, Esenturk M, Yavascan O, Grzegorzewska A, Shilo V, Mazdeh M M, Francesco RC, Gouda Z, Adam S.M, Emir I, Ocal F, Usta E, Kiralp N, Sagliker C, Ozkaynak PS, Sagliker HS
International Evaluation of Unrecognizably Uglifying Human Faces in Late and Severe Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease. Sagliker Syndrome. A Unique Catastrophic Entity, Cytogenetic Studies for Chromosomal Abnormalities, Calcium-Sensing Receptor Gene and GNAS1 Mutations. Striking and Promising Missense Mutations on the GNAS1 Gene Exons 1, 4, 10, 4
Journal of Renal Nutrition Volume 22, Issue 1, January 2012, Pages 157–161
3. Alderborn A, Anvret M, Gustavson KH, Hagenäs L, Wadelius C
Achondroplasia in Sweden caused by the G1138A mutation in FGFR3.
Acta Paediatr. 1996 Dec;85(12):1506-7.
4. Tonoki H, Nakae J, Tajima T, Shinohara N, Monji J, Satoh S, Fujieda K
Predominance of the mutation at 1138 of the cDNA for the fibroblast growth factor receptor 3 in Japanese patients with achondroplasia.
Jpn J Hum Genet.1995 Dec;40(4):347-9.
5. Yang SW, Kitoh H, Yamada Y, Goto H, Ogasawara N
Mutation in the gene encoding the fibroblast growth factor receptor-3 in Korean children with achondroplasia.
Acta Paediatr Jpn.1998 Aug;40(4):324-7.
6. Skorecki K, Green J, Brenner BM Kronik böbrek yetmezliği. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al.Çeviri editörü. Sağliker Y. Harisson iç hastalıkları prensipleri (cilt

- 2), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. ve McGraw-Hill Comp. Inc; 2004: 1551-1562.
7. Altıparmak M R, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H Kronik Böbrek Yetmezliği Cerrahpaşa İç Hastalıkları Cilt 2
8. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G. *Temel İç Hastalıkları*, 3.baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2003 : 769-777
9. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altıparmak MR. et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1862–1871.
10. Türk Nefroloji Derneği (2011). Türkiye 20011 Yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu. Türk Nefroloji Derneği.
11. Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:677.
12. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298:2038.
13. Akpolat T., Utaş C., Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı 4. Baskı 2007
14. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:19.
http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
15. Harrison's Principles of Internal Medicine, 2012'den alınmıştır.
16. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 15. Edisyon, 2004'ten uyarlanmıştır.
17. Chung W, Kim H, Hwang YH, Kim SY, Ko AR, Ro H, Lee KB, Lee JS, Oh KH, Ahn C. PKD2 gene mutation analysis in Korean autosomal dominant polycystic kidney disease patients using two-dimensional gene scanning *Clin Genet*, 2006; 70: 502-508
18. King K, Flinter FA, Gren PM. A Two-Tier Approach to mutation Detection in the COL4A5 Gene for Alport Syndrome *Hum Mutat*, 2006; 27(10): 1061-1061
19. Erişim: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)
20. Hong SH, Park HM, Ahn JY, Kim OJ, Hwang TS, Oh D, Kim NK. Ace I/D polymorphism in Korean patients with ischemic stroke and silent brain infarction *Acta Neurol Scand*, 2008; 117: 244-249.
21. Prof.Dr. Yahya SAĞLIKER'in çalışma arşivinden alınmıştır.

22. Renal and Electrolite Disorders, Robert W.Schrier, 2010'dan alınmıştır.
23. Barry Brenner and Rector's The Kidney 2011'den alınmıştır.
24. Textbook of Nephrology, Shaul G.Massry and Richard Glasscock, 2001'den alınmıştır.
25. Uzel A, Uzel I, Sagliker Y, Yildiz I, Halvaci I, Paylar N, Ocal F, Balal M, Sagliker Ozkaynak P, Paydas S, Sagliker C, Sagliker HS, Kiralp N, Adam SM, Esenturk M, Gocmez E, Taskapan H, Yuksekgonul M, Emir I, Guler T, Yakar H, Sekin O, Kayali E, Caliskan S, Eskiocak AF, Ogruk B, Guzelyurt T, Kurt C
Cephalometric Evaluation of Patients With Sagliker Syndrome: Uglifying Human Face Apperance in severe and Late Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Renal Failure Patients,*Journal of Renal Nutrition*, 2006; 16: 229-232
26. Giray S, Sagliker Y, Yildiz I, Halvaci I, Paylar N, Ocal F, Balal M, Sagliker Ozkaynak P, Paydas S, Sagliker C, Sagliker HS, Kiralp N, Adam SM, Esenturk M, Gocmez E, Taskapan H, Yuksekgonul M, Emir I, Guler T, Yakar H, Sekin O, Kayali E, Caliskan S, Eskiocak AF, Ogruk B, Guzelyurt T, Kurt C.
Neurologic Manifestations in Sagliker Syndrome: Uglifying Human Face Apperance in severe and Late Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Renal Failure Patients,
Journal of Renal Nutrition, 2006; 16: 233-236
27. Ozenli Y, Giray S, Sagliker Y, Adam SM A Controlled Study of Psychiatric Manifestations and Electroencephalography Findings in Chronic Kidney Disease Patients With Sagliker Syndrome *Journal of Renal Nutrition* 2010, 20: S51–S55
28. Erkan AN, Sagliker Y, Yildiz I, Ozluoglu L,
Audiological Findings in Chronic Kidney Disease Patients With Sagliker Syndrome
Journal of Renal Nutrition 2010, 20: S56–S58
29. Esfahani S T, Madani A, Ataei N, et al:
Sensorineural hearing loss in children with end-stage renal disease.
Acta Medica Iranica 42:375-378, 2004
30. Samir M, Riad H, Mahgoup M, et al: Transient otoacoustic emissions in children with chronic renal failure. *Clin Otolaryngol* 23:87-90, 1998
31. Zhang L, Yao L, Hua Z, Bian WJ, Li WG Total parathyroidectomy in treatment of Sagliker syndrome in 10 cases of hemodialysing patients with secondary hyperparathyroidism].
Zhonghua nei ke za zhi [2011, 50(7):562-567] (PMID:22041265)

- 32.** Sagliker Y, Dingil M, Paylar N, Kapur S.
[SA363] To Create a Face Map for Sagliker Syndrome (SS) by Using Image Processing Method and Hourglass Appearance Sign on The Face Proceedings, WCN-ISBN Congress, 2013: Moderated Poster Session: Bone and Mineral Metabolism
- 33.** Sagliker Y, Dingil M, Paylar N, Kapur S.
Hourglass sign on face in Sagliker syndrome (SS). Create a face map by using image processing methods. Proceedings, ICURAT, Okinawa, 2014, page 105 (PO-3-9).
- 34.** Tunc E, Demirhan O, Sagliker Y, Yildiz I, Paylar N, Guzel A I.
Chromosomal Findings and Calcium Sensing Receptor (CaSR) Gene Analysis in Patients with Sagliker Syndrome.
JMGM (Journal of Molecular and Genetic Medicine). In press, 2014
- 35.** Richette P, Bardin T, Stheneur C,
Achondroplasia: From genotype to phenotype
Joint Bone Spine 75 (2008) 125-130
- 36.** Prof. Dr. Ahmet ARSLAN'ın çalışma arşivinden alınmıştır.
- 37.** Maniatis T, Fritsch EF, Sambrook J. Molecular Cloning: a laboratory manual. 1st. Ed, New York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1982.