

# Renal Tubuler Asidoz

Osman Dönmez\*, Filiz Kart\*\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Dr.

Renal tubuler asidoz (RTA), çocukluk çağında büyüme geriliği ile karşımıza çıkan önemli sorunlardan biridir. RTA normal serum anyon açığı, hiperkloremik metabolik asidoz, bikarbonatüri ve azalmış hidrojen iyon (H) ekskresyonu ile karakterize bir klinik tablodur (1). RTA, renal tubuler defektin bulunduğu nefron segmentine göre proximal RTA (Tip II), distal RTA (Tip I) ve hiperkloremik RTA (Tip IV) olmak üzere başlıca 3 tipe ayrılır. Bunun yanısıra, kalıtsal karbonik anhidraz enzim eksikliği olan hastalarda oluşan tip I ve tip II'nin bazı özelliklerini taşıyan tip III RTA tanımlanmıştır (1,2).

Bu makalede, RTA'nın patogenezi, kliniği, tanısı ve tedavisi gözden geçirilecektir.

## Patogenez ve Patofizyoloji

Asit baz dengesinin korunmasında böbreğin en önemli görevi, glomerüler ultrafiltrata geçen bikarbonatın ( $\text{HCO}_3$ ) geri emilimini ve üretilen H iyonunun ekskresyonunu sağlamaktır.

Bu işlem;

1. Bikarbonatın proksimal tubulusta reabsorbsiyonu,
2. Hidrojen iyonunun distal tubulusta ekskresyonu ile gerçekleşir (1,2).

Normalde, böbrekten filtre edilen  $\text{HCO}_3$ 'ün %85'i proksimal tubulustan reabsorbe edilir. Geriye kalan %15'i ise distal tubulus yoluyla reabsorbe olur (1,3). H iyon ekskresyonu ve  $\text{HCO}_3$  reabsorbsiyonu için, tubuler lümeninde karbonik anhidraz IV ve tubuler hücrede karbonik anhidraz II enzimleri gereklidir. Proksimal tubul lümeni içinde H iyonu  $\text{HCO}_3$  ile birleşir ve karbonik anhidraz IV (CA IV) ile  $\text{CO}_2$  ve  $\text{H}_2\text{O}$ 'ya dönüşür. Daha sonra  $\text{CO}_2$  diffüzyon yoluyla proksimal tubul hücresi içine geçerek, karbonik anhidraz II (CA II) etkisi ile  $\text{HCO}_3$ 'le birleşerek karbonik asit ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) oluşur. Bu oluşan  $\text{H}_2\text{CO}_3$  kimyasal reaksiyon ile ayrışır ve peritubuler kapiller ağ içine geçecek olan  $\text{HCO}_3$  oluşur (1) (Şekil 1).

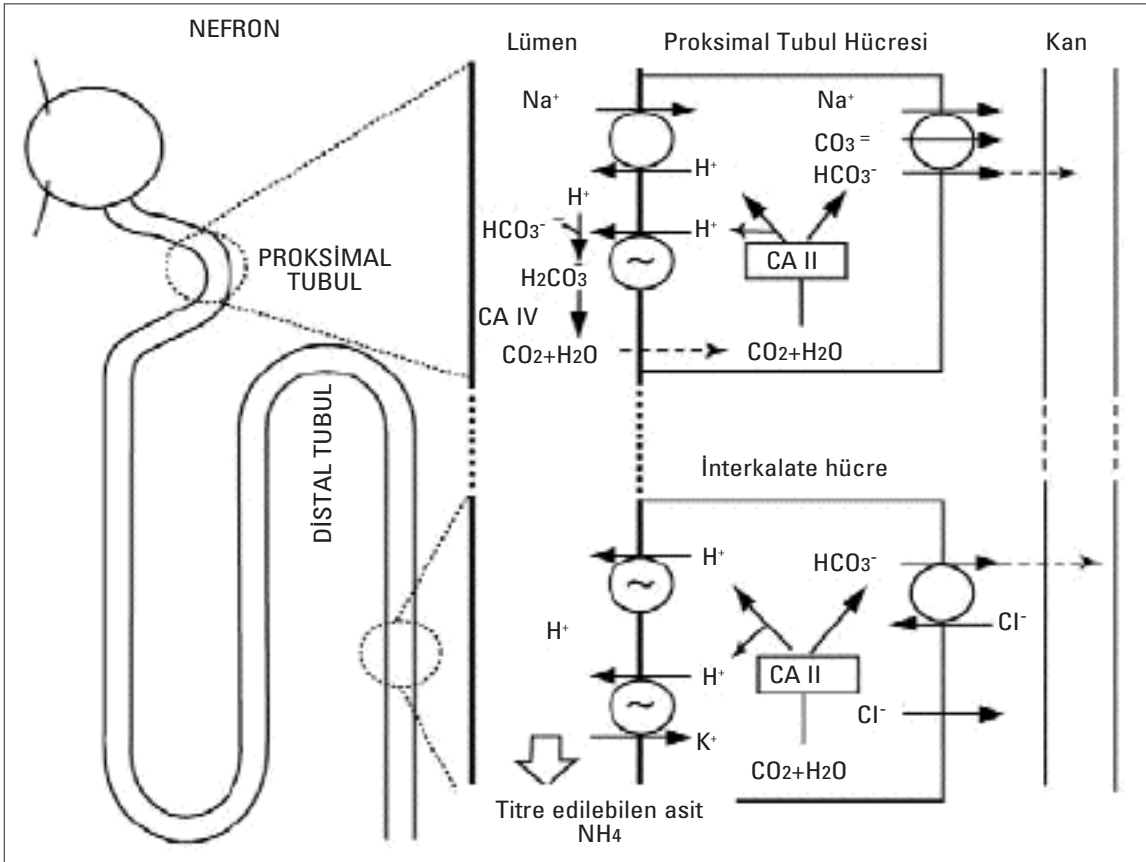
Proksimal RTA (pRTA) hiperkloremik metabolik asidoz, asidemi sırasında ya da asit yüklemesi ile idrar pH'sının 5.5 altına düşmesiyle karakterizedir (1,2). Proksimal RTA'da  $\text{HCO}_3$  emilimi %60'ın altındadır. Karbonik anhidraz yapımında ya da H iyonunun salgılanmasındaki eksikliğin rolü olduğu sanılmaktadır (1).  $\text{HCO}_3$  idrarla kaybedilir ve alkali idrar oluşur.  $\text{HCO}_3$  kaybı sonucu ekstraselüler sıvı volümü azalır, aldosteron salınımı ile klor ( $\text{Cl}$ ) geri emilir ve potasyum kaybedilir. Bunun sonucu hipopotasemik hiperkloremik metabolik asidoz tablosu gelişir. Distal tubulusta fonksiyon bozukluğu olmadığı için asidemi ya da asit yüklenmesi ile distal tubuluslara ulaşan  $\text{HCO}_3$  geri emildiği için, idrar pH'sı 5.5 altına düşebilir (1). Proksimal RTA izole defekt olarak görülebileceği gibi, jeneralize proksimal tubul defekti olarak da görülebilir. Jeneralize proksimal defekte birçok solütün idrarla kaybı söz konusudur ve Fanconi sendromu olarak tanımlanır. Fanconi sendromunun patogenezi tam anlaşılammıştır. Tubuler bozukluk sonucu büyük miktarlarda  $\text{HCO}_3$ , sodyum (Na), potasyum (K), glukoz, fosfat ve aminoasitler idrarla kaybedilir (1). Fanconi sendromu primer idyopatik, familial ya da sporadik olabileceği gibi ilaçlara, jeneralize hastalıklara veya renal zedelenmeye bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Proksimal RTA'ya neden olan jeneralize hastalıklar içinde sistinozis, Wilson hastalığı, vitamin D eksikliğine sekonder hiperparatiroidizm sayılabilir ve sistinozis çocuklarda en sık pRTA nedenidir (1).

Distal RTA (dRTA) hiperkloremik metabolik asidoz, azalmış net asit ekskresyonu, asidemi sırasında veya asit yüklenmesinden sonra idrar pH'sının 5.5 altına düşürülememesi ile karakterize bir tablodur (1). İdrar asidifikasyonu distal tubuluslarda ve kollektör kanallarda alfa interkalate hücrelerde  $\text{HCO}_3$ 'ün reabsorbsiyonu ve H iyon sekresyonuna bağlıdır ve bu olay hücrelerin apikal yüzeyindeki H-ATPaz proton pompası aracılığıyla yapılır. Alfa interkalate hücrelerin bazolateral membranında bulunan AE1 proteini,

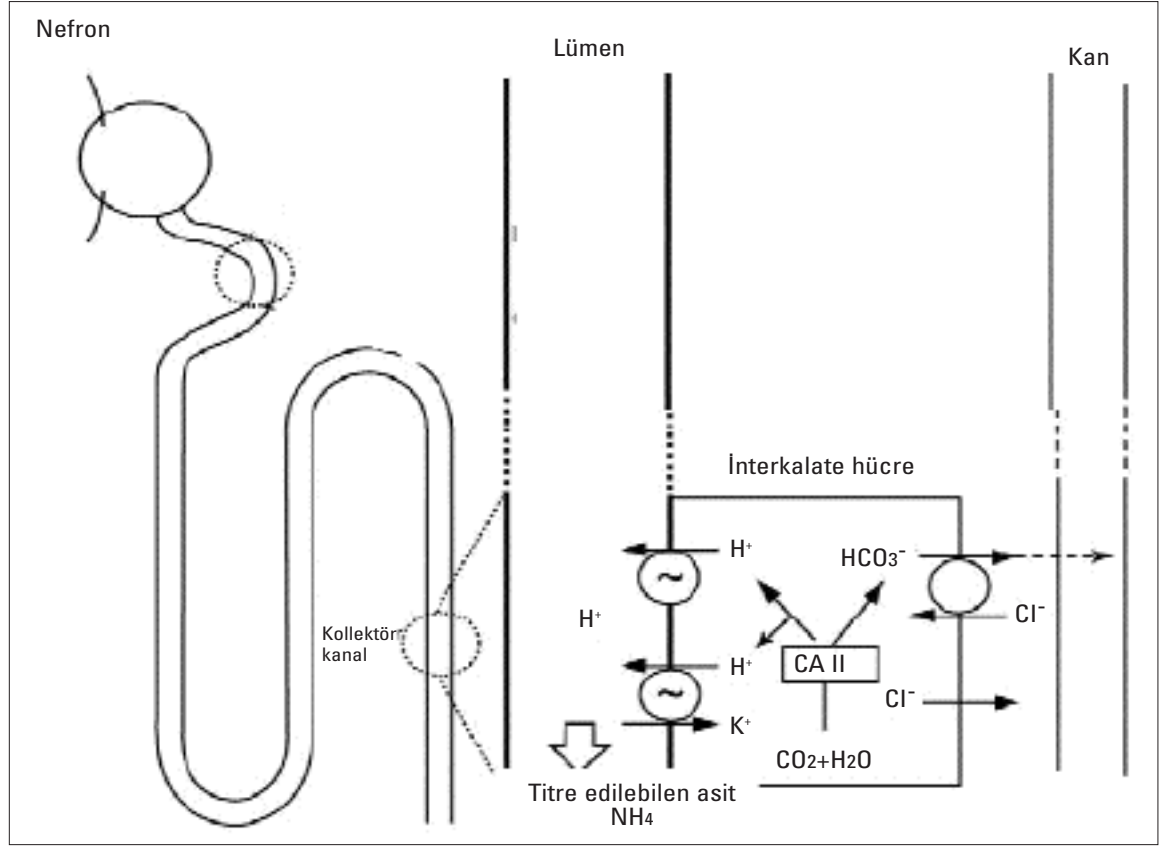
$\text{HCO}_3^-$ 'ün  $\text{Cl}^-$  ile yer değiştirerek reabsorbe edilmesinde görev alır. Distal tubularda ve kollektör kanallarda  $\text{H}^+$  iyonunun sekrete edilmesindeki eksikliğe bağlı olarak karbonik asit ve  $\text{CO}_2$  yapılamaması ve idrarla bikarbonat kaybı sonucu RTA gelişir (1,2). Amonyum ( $\text{NH}_4$ ) ekskresyonu azalmıştır, sodyum ve potasyum da idrarla kaybedilir (Şekil 2). Hücre dışı sıvı volümü azalır, aldosteron artar ve  $\text{K}^+$  kaybı olur. Sonuçta hipokalemi, hiperkloremi ve metabolik asidoz gelişir (1). Ciddi ağır asidozda bile idrar asidifikasyonu oluşamaz ve idrar pH'sı 5.5 altına inemez. Hiperkalsiüri ve hipositratüri nedeniyle hastalarda nefrokalsinozis yada nefrolityazis gelişebilir (1). Distal RTA'nın patogenezinin sorumlu olabilecek mekanizmalar, bozuk yada parsiyel eksik proton pompası,  $\text{H}^+$  iyonunun geri diffüzyon bozukluğu veya  $\text{H}^+$  iyonu için uygunsuz elektrik gradyanı (voltaj bozukluğu) olabileceği ileri sürülmüştür (1,3). Son yıllarda, otozomal dominant ve resesif geçişli primer dRTA saptanması patogeneze açıklık getirmiştir (1,2,4). Otozomal dominant dRTA'nın kromozom 17q 21-22'de lokalize AE1 genindeki, otozomal resesif dRTA'nın ise kromozom 7q 33-34'de mutasyonla iliş-

kili olduğu gösterilmiştir (4). İnterkalate hücrelerin apikal H-ATPaz pompasındaki B subünitini kodlayan ATP6B1 genindeki mutasyon, sensorial nöral işitme kaybıyla birlikte olan OR dRTA'ya neden olur.

Tip IV RTA'da aldosteron yapımında azalma ya da aldosteron direnci vardır. Hastalarda aldosteron eksikliği ya da direncine ait bulgular vardır. Aldosteron,  $\text{K}^+$  ve  $\text{H}^+$  iyon sekresyonunda önemli rolü olan bir hormondur. Bu nedenle hastalarda hiperpotasemi ve metabolik asidoz gelişir (1,2). Sekretuar bozukluk (aldosteron eksikliği nedeniyle H-ATPaz'ın stimüle edilememesi) ve voltaj bozukluğu (distal Na reabsorpsiyonunun azalması) sonucu gelişir. Ayrıca hiperpotasemiye bağlı sekonder amonyak yapımı bozulmuştur. İdrarla asit atılımı azalır ve hiperpotasemik, hiperkloremik asidoz gelişir. Ağır asidozda idrar pH'sı 5.5 altına inebilir. Tip IV RTA, hipoadosteronizm, aldosteron direnci, kronik tubulointerstisyel hastalıklar ve ilaçlar (Angiotensin konverting enzim inhibitörleri, siklosporin ve spironolakton) ile ilişkili olabilir (1-3). Hastalarda sitrat atılımı yüksek olduğundan asidoza rağmen nefrokalsinozis yada nefrolityazis gelişmez (1).



Şekil 1: Böbrekte asidifikasyonun şematik olarak görünümü.



Şekil 2: Distal nefronda asidifikasyonun şematik olarak görünümü .

## Klinik ve Laboratuvar Özellikler

### Proksimal Renal Tubuler Asidoz (pRTA)

Proksimal tubulus içinde  $\text{HCO}_3^-$  reabsorpsiyonu bozulmuştur. Proksimal RTA'nın kalıtsal ya da edinisel izole formlarına nadir olarak rastlanır. Bunun yanısıra daha çok, proksimal tubulusun jeneralize defektine bağlı olarak gelişen jeneralize pRTA oluşur. Fanconi sendromu olarak bilinen bu formda  $\text{HCO}_3^-$ , Na, K, glukoz, fosfat ve aminoasitlerin idrarla aşırı kaybı söz konusudur. Fanconi sendromu primer, familial ya da sporadik ve sekonder olarak oluşabilir. Primer Fanconi sendromu otozomal resesif ya da otozomal dominant geçiş gösterir. Sekonder Fanconi sendromu, bazı kalıtsal renal tubuler bozuklukların ya da edinisel hastalıkların bir komponenti olarak oluşabilir.

Proksimal RTA ve Fanconi sendromuna yol açan nedenler Tablo 1'de verilmiştir.

İzole, sporadik ya da kalıtsal pRTA'lı hastalarda sıklıkla yaşamın ilk yılında büyüme geriliği bulunmaktadır (1). Poliüri, kusma, konstipasyon, hipotoni ve dehidratasyon pRTA'lı hastalarda gözlenen diğer

semptomlardır. Primer ve sekonder Fanconi sendromunda poliüri, polidipsi, dehidratasyon ve raşitizm jeneralize tubuler disfonksiyonun belirtisidir (1,2). Glukozüri, fosfatüri ve aminoasitürinin yanısıra idrarla Na ve K atılımı artmıştır. Bu hastalarda distal asidifikasyon mekanizmaları sağlam olduğundan idrar pH'ı 5.5 altına düşebilir. Fanconi sendromunun diğer bulguları altta yatan primer hastalığa bağlıdır.

### Distal Renal Tubuler Asidoz (dRTA)

Distal tubulus idrarın asidifikasyonunda bozukluk sonucu oluşur. Distal RTA net asit atılımında azalmanın eşlik ettiği hiperkloremik metabolik asidoz ve asit yükünden sonra ya da şiddetli metabolik asidoza rağmen idrar pH'ının 5.5 altına düşürülememesi ile karakterizedir (1). Distal RTA, primer ya da sekonder olarak gelişebilir. Primer dRTA otozomal resesif veya dominant geçiş gösterebilir. Sekonder dRTA ise renal hastalıkların, kalsiyum bozukluklarının (vitamin D entoksikasyonu, idiyopatik hiperkalsiüri ve primer hiperparatiroidizm), genetik ve otoimmün hastalıkların ve distal ya da toplayıcı kanallarda zedelenmeye yol açan hastalıkların seyri sırasında ortaya çıkabilir.

Genellikle dRTA hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve

nefrolithiazise yol açar. Kronik metabolik asidoz sonucu idrarla sitrat atılımı azalmıştır. Bu durum böbrek tubullerinde kalsiyum depolanması için risk oluşturur. Distal RTA'da kemik hastalığı, kronik asidozu tamponlamak için kemikten organik bileşiklerin mobilizasyonuna bağlı olarak oluşur. dRTA, distal tubulusun kalıtsal yada edinsel hastalıkların bir komplikasyonu olarak gelişebilir (1). Tablo 2'de dRTA nedenleri verilmiştir.

Distal RTA'lı hastaların klinik özellikleri pRTA'ya benzer. Anyon açığı normal, hiperkloremik metabolik asidoz ve büyüme geriliği vardır. Serum potasyum normal ya da düşük olabilir. Ancak pRTA'dan farklı olarak dRTA'lı hastalarda nefrokalsinozis ve hiperkalsiüri olabilir (1). Genellikle pRTA'daki gibi ağır HCO<sub>3</sub> ve fosfat kaybı yoktur.

#### Hiperkalemik Renal Tubuler Asidoz (Tip IV)

Distal RTA'nın bu spesifik formu, aldesteron eksikliği ya da aldesteronu yanıtın olmaması sonucu toplayıcı kanallardan H iyonu ve potasyumun sekrete edilememesi ile karakterizedir (1,2). Aldesteron eksikliği, Adisson hastalığı ya da konjenital adrenal hiperplazi gibi sürrenal bezdeki bozukluklar sonucu oluşur. Çocuklarda Tip IV RTA'nın en sık sebebi, aldesteron yanıtıdır. Bu durum akut olarak, üriner obstrüksiyon veya akut pyelonefrit sırasında ya da kronik olarak obstrüktif üropati sırasında oluşur. Tip

IV RTA'lı çocuklarda hiperpotasemi ortaya çıkabilir. Tablo 3'de Tip IV RTA nedenleri gösterilmiştir.

Büyüme geriliği, kusma, konstipasyon, poliüri ve polidipsi başlangıç bulguları arasında bulunur. Obstrüktif üropatili hastalarda ateş, kusma ve kötü kokulu idrar gibi akut piyelonefrite ait semptom ve bulgular olabilir. İdrar alkali ya da asit olabilir. İdrar sodyumunu artmış, potasyum düzeyi azalmış bulunabilir.

RTA formlarındaki bazı klinik ve laboratuvar özellikler Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 1 : Proksimal (Tip II) RTA nedenleri.
<b>İzole</b>
Sporadik Kalıtsal
<b>Fanconi sendromu</b>
<b>1) Primer</b>
a. Sporadik
b. Kalıtsal
• Sistinozis
• Lowe sendromu
• Galaktozemi
• Tirozinemi
• Fruktozemi
• Fanconi Bickel sendromu
• Wilson hastalığı
• Mitokondriyal hastalıklar
• Dent hastalığı (X'e bağlı geçiş gösteren nefrolithiazis)
<b>2) Sekonder</b>
• Ağır metal zehirlenmesi
• Miyadı geçmiş tetrasiklin
• Gentamisin
• Siklosporin
• Takrolimus

Tablo 2 : Distal (Tip I) RTA nedenleri .
<b>1. Primer</b>
• Sporadik
• Hereditör
<b>2. Sekonder</b>
• İnterstisyel nefrit
• Obstrüktif üropati
• Vezikoüreteral reflü (VUR)
• Piyelonefrit
• Transplant rejeksiyonu
• Orak hücre nefropatisi
• Ehler-Danlos sendromu
• Lupus nefriti
• Nefrokalsinozis
• Medüller sünger böbrek
• Karaciğer sirozu
<b>3. Toksinler yada ilaçlar</b>
• Amphotericin B
• Lityum
• Cisplatin
• Toluene

Tablo 3 : Hiperkalemik (Tip IV) RTA nedenleri.
<b>1. Primer</b>
• Sporadik
• Hereditör
<b>2. Sekonder</b>
<b>a. Hipoaldesteronizm</b>
• Adisson hastalığı
• Konjenital adrenal hiperplazi
• Uzun süreli heparin kullanımı
<b>b. Pseudohipoaldesteronizm</b>
• Obstrüktif üropati
• Piyelonefrit
• İnterstisyel nefrit
• Diabetes mellitus
• Orak hücre nefropatisi
• Trimetoprim/sulfametaksazole
• Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri
• Siklosporin

## Tanı

Hasta, RTA açısından değerlendirilmeye başlanmadan önce diyare, laktik asidoz, diabetes mellitus ve böbrek yetmezliği gibi metabolik asidozun diğer nedenleri ekarte edilmelidir. Büyüme geriliği, normal serum anyon açığı olan hiperkloremik metabolik asidoz saptanan herhangi bir çocukta RTA düşünülmelidir. RTA'dan kuşku edilen hastada sabah ilk idrar örneğinden pH ve eş zamanlı olarak da serum elektrolitleri, üre, kreatinin ve kan gazı bakılmalıdır. Hiperkloremik metabolik asidozda tanısal yaklaşım Şekil 3'de gösterilmiştir.

İdrar anyon açığı, NH<sub>4</sub> ekskresyonunun bir indikatörüdür. Negatif idrar anyon açığı NH<sub>4</sub> ekskresyonundaki artışı, pozitif anyon açığı ise yetersiz NH<sub>4</sub> ekskresyonunu yansıtır ve distal idrar asidifikasyonunun değiştiğini gösterir. Pozitif idrar anyon açığı (Na+K-Cl) ve idrar pH'sı >5.5 ise ve sıklıkla da hipopotasemi eşlik ediyorsa dRTA düşünülür (Şekil 3) (1,2). Buna karşın, idrar pH <5.5 ise ve hiperpotasemi varsa Tip IV RTA akla gelmelidir (2). Negatif idrar anyon açığı ve idrar pH <5.5 ise pRTA ile uyumludur.

Ayrıca, bikarbonat yükleme testi (5 mmol/kg) ile kan bikarbonat düzeyinde yükselme dRTA'yı, bu teste yanıtızsızlık pRTA'yı düşündürür. Hasta bikarbonat düzeyini 22 mEq/L de tutmak için 6 mEq/kg'dan fazla alkaliye gereksinim gösteriyor ve bunun da %20'den fazlasını idrarla kaybediyorsa, pRTA vardır (1). Ayırımı yapılamayan hastalarda amonyum klorür (NH<sub>4</sub>Cl) yükleme testi uygulanarak kan pH'sı düşürülür. Bu durumda, dRTA'lı hastalarda idrar pH'sı 5.5 altına düşmez, pRTA'lı hastalarda ise pH 5.5 altına düşer. Ultrasonografi yapılan dRTA'lı hastalarda çoğunlukla nefrokalsinozis ya da nefrolityazise rastlanabilir.

## Tedavi

Bütün RTA tiplerinde, tedavinin temelini HCO<sub>3</sub> replasmanı oluşturur. Her bir hastanın günlük alkali gereksinimi değişmekle birlikte, dRTA'da 2-4 mEq/kg/gün dozu gerekli olurken pRTA'lı hastalarda ise 5-10 mEq/kg/gün gibi yüksek miktarda alkali tedavisine gereksinim duyulur (1,2).

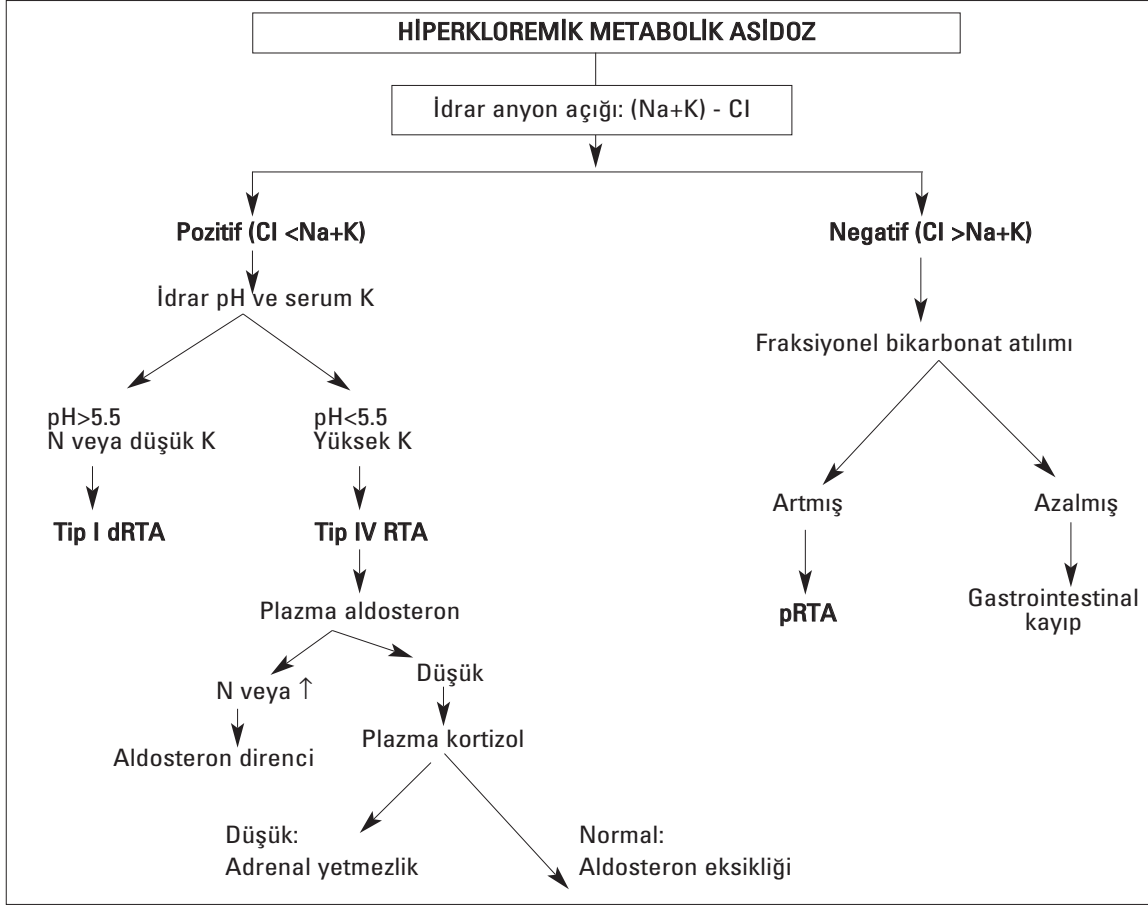
pRTA'da tedavide Na ve K sitrat ya da oral HCO<sub>3</sub>, 4-6 saatte bir verilir. Bu hastalarda, verilecek alkali miktarını belirlemede serum pH ve HCO<sub>3</sub> düzeyleri en iyi yol göstericidir. Ağır pRTA'da 2-4 mEq/kg/gün dozunda potasyumun tedaviye eklenmesi gerekli olabilir. Eş zamanlı tuz kısıtlaması ve/veya 1-2 mg/kg/gün dozunda hidroklorotiazid kullanılması yararlıdır. Raşitizm ve hipofosfatemisi olan çocuklarda fosfat solüsyonu ve D vitamini tedaviye eklenmelidir. Uygun alkali tedavisiyle asidoz engellenirse, çocukta hızlı bir büyüme sağlanmış olur (1,3).

dRTA'da tedavi öncesi dönemde ağır asidoz, hipopotasemi ve hipokalsemi gelişebilir. Hipopotasemi, solunum depresyonuna yol açacak kadar ciddi olabilir. Bu durumda asidoz düzeltilmeden önce, 6-12 saatlik bir sürede 1-3 mEq/kg K intravenöz yolla verilmelidir. dRTA'da kronik metabolik asidoz için 2-4 mEq/kg/gün dozunda Na ve K sitrat ya da oral HCO<sub>3</sub> verilir. Bu hastalarda genellikle asidozun düzeltilmesiyle hipopotasemi düzelir. Tedaviyle bir yandan büyüme sağlanırken, diğer yandan da böbreklerde kalsiyum depolanması durur ve böbrek fonksiyonlarının ilerleyici kaybı engellenmiş olur.

Tip IV RTA'da tedavi, genellikle altta yatan nedene göre değişir. Tubulointerstisyel böbrek hastalığı olan çocuklarda minerolokortikoidlerin fizyolojik

**Tablo 4: Renal tubuler asidoz formlarında klinik ve laboratuvar özellikler.**

Bulgular	pRTA (Tip II)	dRTA (Tip I)	Tip IV RTA
Büyüme geriliği	++	+++	+++
Nefrokalsinozis-nefrolityazis	Nadir	Sık	Nadir
Düşük plazma bikarbonat düzeyinde			
İdrar pH	<5.5	>6.0	<5.5
Titre edilebilir asit (TA) ve NH <sub>4</sub> ekskresyonu	N	↓	↓
İdrar sitrat ekskresyonu	↑	↓	↑
Serum potasyumu	Genellikle ↓	↓ ya da N	↑
Normal plazma bikarbonat düzeyinde			
TA ve NH <sub>4</sub> ekskresyonu	↓	↓	↓
İdrar sitrat ekskresyonu	↑	N	↑
Serum potasyumu	N ya da ↓	N	N ya da ↑



**Şekil 3:** Hiperkloremik metabolik asidozda tanısal yaklaşım.

dozda verilmesi (fluorocortisone 0.10-0.15 mg/gün), hiperpotasemi ve asidozun düzeltilmesini sağlar. Diyetle potasyumun azaltılması, hiperpotasemi ve asidozun düzelmesine yardımcı olur. Bu hastalarda furosemid kullanılması da bulgulara düzelmeye sağlar. Asidoz 1-2 mEq/kg/gün dozda  $HCO_3$  tedavisi ile düzelir (1). Glukokortikoid eksikliğiyle kombine veya izole aldosteron eksikliğine bağlı tip IV RTA'da glukokortikoidle birlikte ya da sadece mineralokortikoidlerin fizyolojik dozlarında kullanılması ile hiponatremi, hiperpotasemi ve asidoz düzelmeye büyümeye sağlar. Pseudohipoaldosteronizmde NaCl verilmesi yeterli olabilir (3).

### Prognoz

Hastada alta yatan herhangi bir neden saptanmışsa prognoz, buna bağlı değişiklik gösterir. İzole pRTA'lı ya da dRTA'lı hastalarda serum  $HCO_3$  düzeyi normal sınırlar içinde sürdürüldüğü takdirde büyümede düzelmeye saptanır.

RTA'da büyüme geriliği, raşitizm bulguları olabilir ve özellikle tip II RTA'da görülür. Fankoni sendromlu hastalarda büyüme geriliği, raşitizm ve alta yatan hastalıkla ilişkili semptom ve bulgular vardır. Sıklıkla da hipofosfatemi ve fosfatüri bulunur.

Tip I RTA'da belirgin raşitizm bulguları olmaksızın kemiklerde minerilizasyon defekti görülebilir (3). Bu hastalarda osteopeni ve bazen de patolojik fraktürler gelişebilir. dRTA'da işitme kaybı ve nefrokalsinozis irreversibldir (1). Hastalarda erken tanı ve tedavi nefrokalsinozis gelişimini engelleyebilir.

### Kaynaklar

- Herrin JT. Renal Tubular Acidosis. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). Pediatric Nephrology. Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore 1999: 565-577.
- Topaloglu R, Rosa FC. Renal Tubular Acidosis. In: Cochat P (ed). European Society for Pediatric Nephrology Handbook. Medcom, Lyon 2002: 221-224.
- Soriano JR. Renal Tubular Acidosis: The Clinical Entity. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2160-70.
- Shayakula C, Alper SL. Inherited renal tubular acidosis. Curr Opin Nephrol Hypertens 2000; 9:541-546.