

## Hipomagnezemik kalıtsal böbrek hastalıkları

### *Inherited disorders of renal hypomagnesaemia*

Havva Evrengül\*, Sevgi Mir\*\*

\* Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji BD, Denizli

\*\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji BD, İzmir

#### Özet

İnsan vücudunda birçok enzimin kofaktörü olan magnezyum, enerji metabolizması, DNA transkripsiyonu, protein sentezi gibi major hücrel olaylara katılır. Magnezyum homeostazında barsaklar, kemik ve böbrekler rol alır. Diyetle alınan magnezyumun, yaklaşık %30-50' si barsaklardan emilir. Emilim başlıca distal ince barsak ve kolonda olur. Böbreklerden filtre olan magnezyumun da, %95'i geri reabsorbe olur. Magnezyumun %10-25 pasif parasellüler transport ile proksimal tübülde reabsorbe olurken %70'i henlenin çıkan kolunda lümen pozitif voltaja bağlı ve parasellüler olarak gerçekleşir. Vücutta en büyük magnezyum deposu kemik doku ise, hipomagnezemi durumunda osteoklastik aktiviteyi artırarak magnezyum dengesini sürdürmeye çalışır. Kalıtsal hipomagnezemi, primer ya da sekonder olarak renal magnezyum kaybına neden olan genetik hastalıklardan oluşur. Bu hastalıklar magnezyum emiliminin yapıldığı anatomik bölgeye göre iki grupta değerlendirilebilir. Henle kulbu kalın çıkan kolunda magnezyum emilimi bozukluğu sonucu familial hipomagnezemik, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve Bartter Sendromu gelişir. Distal kıvrımlı tübülde magnezyum emilim bozukluğu sonucunda ise, sekonder hipokalsemi ile birlikte hipomagnezemi, izole otozomal resesif hipomagnezemi, izole otozomal dominant hipomagnezemi, Gitelman Sendromu, HNF1β Nefropatisi, East/Se Same Sendromu bulguları oluşur. Bu yazıda hipomagnezemi ile seyreden kalıtsal hastalıkların, tanısı, klinik bulguları ve tedavisi hakkında bilgi verildi.

*Pam Tıp Derg 2016;9(3):248-253*

**Anahtar sözcükler:** Kalıtsal hastalık, renal, hipomagnezemi.

#### Abstract

Magnesium, a cofactor of many enzymes in human body, is involved in major cellular events such as energy metabolism, DNA transcription and protein synthesis. Abnormal levels of magnesium affect many organs in our body and can result in fatal complications. Therefore regulation of plasma magnesium concentration is vital. Plasma magnesium concentration can vary between 1.7 and 2.3 mg/dl. Magnesium homeostasis is regulated with bones, kidneys and bowels. 30-50% of dietary magnesium is absorbed from intestines. It is mainly absorbed in distal small intestine and colon. 95% of magnesium filtered by the kidneys is reabsorbed. 10-25% of filtered magnesium is reabsorbed from proximal tubules via passive paracellular transport. 70% of it is reabsorbed from the loop of henle via paracellular transport by means of positive voltage in lumen. The main storage of magnesium in the body is the bone tissue. In case of hypomagnesemia, osteoclastic activity rises in order to maintain normal magnesium levels. Hereditary hypomagnesemia is consisted of genetic diseases causing primary or secondary renal magnesium losses. These diseases can be evaluated in two groups according to the place of magnesium absorption. Familial hypomagnesemic, hypercalciuria, and nephrocalcinosis and Bartter Syndrome develop as a result of the malabsorption of magnesium in the thick ascending limb of Henle's loop. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia, isolated autosomal recessive hypomagnesemia, isolated autosomal dominant hypomagnesemia, Gitelman syndrome, HNF1β nephropathy, East / Se Same Syndrome findings occur as a result of malabsorption of magnesium in distal convoluted tubule. This article provides information for the diagnosis, clinical findings and the treatment of inherited diseases characterized by hypomagnesemia.

*Pam Med J 2016;9(3):248-253*

**Key words:** Inherited disorder, renal, hypomagnesaemia.

Havva Evrengül

Yazışma Adresi: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji BD, Denizli.  
e-mail:havvaevrengul@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 01.12.2015

Kabul tarihi: 08.01.2016

## Giriş

İnsan vücudunda birçok enzimin kofaktörü olan magnezyum, enerji metabolizması, DNA transkripsiyonu, protein sentezi gibi major hücrel olaylara katılır. Kemik oluşumu, kas kontraksiyonu, nöromusküler stabilitenin sağlanmasında da magnezyumun önemli yeri vardır. Total vücut magnezyumunun %60'ı kemiklerde, geriye kalan %40'ı ise hücre içi alandır. Hücre içindeki magnezyumun %20-30'u hücre içi alan ile hücre dışı sıvı arasında değişebilir, geriye kalan ise proteinlere bağlıdır. Total serum magnezyumunun %30'u proteinlere bağlı, %55'i iyonize, %15'i kompleks yapıdadır [1]. Plazma magnezyum konsantrasyonu 1,7-2,3 mg/dl arasındadır [2]. Magnezyum seviyesinin anormallikleri, insan vücudundaki birçok organı etkileyerek, ölümcül komplikasyonlarla sonuçlanabilir. Bu nedenle plazma magnezyum konsantrasyonunun düzenlenmesi hayati önem taşır. Son yıllarda, magnezyum metabolizması hakkındaki bilgilerde artış, magnezyumun kalıtsal hastalıklarıyla ilgili gelişmeleri de daha iyi anlamamıza imkan sağlamıştır.

Magnezyum homestazının düzenlenmesinde, barsaklar, kemik ve böbrekler rol almaktadır [3]. Diyetle alınan magnezyumun, yaklaşık %30-50'si barsaklardan emilir. Magnezyum alımı azalır bu oran %80'e kadar çıkabilmektedir. Emilim başlıca distal ince barsak ve kolonda olur. Magnezyumun barsaktaki absorpsiyonu için başlıca 2 yol tanımlanmıştır.

- 1- Parasellüler yol; magnezyum emiliminin %80-90'u, yüksek lümenal magnezyum konsantrasyonu etkisiyle epitel hücreleri arasındaki küçük boşluklardan pasif yolla gerçekleşir.
- 2- Transellüler yol; epitel hücre içinden aktif transport ile magnezyum kana geçer. Transient reseptör potansiyel kanal melastatin üyesi 6 ve 7 (TRPM6, TRPM7) magnezyumun transellüler emiliminde rol oynar.

Barsaktan magnezyum emilimi; diyetel magnezyum alımı, kolonda TRPM6 ekspresyonu, elektrokimyasal gradient farkı ve buna bağlı parasellüler magnezyum transport değişiklikleri ve 1,25(OH)D3 ile düzenlenir [4,5].

Vücutta en büyük magnezyum deposu kemiktir. Kemik iskeletin dansitesi ve

gücünü, depolanan magnezyum belirler. Hipomagnezemi durumunda osteoklast aktivitesi artar, osteoblast aktivite azalır ve kemikten magnezyum rezorpsiyonu oluşarak osteoporoz gelişir [6]. Kas fibrillerinde depolanan magnezyum ise, kalsiyumu antagonize eder ve kas kontraksiyonlarını düzenler [7].

Glomerülden bir günde yaklaşık 2400 mg magnezyum filtre olur, bunun %90-95'i geri emilir, kalanı idrarla atılır. İdrar magnezyum atılımı (FEMg) %2'den fazla olması böbrekten aşırı magnezyum kaybını göstermektedir.  $FEMg = UMg / (0.7 \times PMg) / UKr / PKr \times 100$  formülüne göre hesaplanır. Total plazma magnezyumunun %70'i ultrafiltrata geçebildiği için 0,7 ile çarpılmaktadır.

Magnezyumun %10-25 pasif parasellüler transport ile proksimal tübülden, %70'i henlenin çıkan kolunda lümen pozitif voltaja bağlı ve parasellüler olarak, %10'u distal kıvrımlı tübülden aktif transellüler yol ile geri emilmektedir [8]. Proksimal tübülde, Na-K-ATP'az ile 3 Na<sup>+</sup> iyonu hücre dışına çıkarken, 2 K<sup>+</sup> hücre içine girer ve negatif bir elektropotansiyel güç oluşur. Bunun sonucunda, magnezyumun parasellüler transferi gerçekleşir. Henle kulbunda ise, filtre edilen Na<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> iyonları, apikal membranda bulunan Na-K-2Cl kotransportu ile hücre içine girer. Na<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> emiliminin devam etmesi için, hücre içine giren K<sup>+</sup> ROMK (renal outer medullary K kanal) kanalları ile lümeneye geri döner. K<sup>+</sup>'un bu hareketi lümeni, elektriksel olarak pozitif hale getirir. Lümeninde oluşan bu pozitif elektriksel güç, sodyum, magnezyum, kalsiyum gibi katyonların, hücreler arası sıkı bağlantı bölgelerinden, pasif geri emilimi için uygun ortam sağlar. Normal membran polaritesinin devamında önemli olan bu hücreler arası sıkı bağlantılar, içlerinde buldukları claudin denilen membran proteinleri sayesinde, su ve solütlerin parasellüler geçişini düzenlemektedir. Distal tübülde magnezyumun emilimi ise, TRPM6 Mg kanalı gerçekleşmektedir [9].

Ekstrasellüler sıvının azalması, hipokalsemi, metabolik alkaloz, paratiroid hormon, magnezyumun tübüler reabsorpsiyonunun arttırırken, ekstrasellüler sıvı hacminin artması, hipermagnezemi, hipofosfatemi, hiperkalsemi, loop diüretikler, aminoglikozid gibi antibiyotikler, sisleptin ve siklosporin magnezyumun tübüler reabsorpsiyonunu azaltır [10].

Hipomagnezeminin klinik bulguları genellikle non spesifiklerdir. İlk belirtiler karın ağrısı, bulantı kusma, letarji olabilir. Nörolojik bulgular, hipokalsemi bulgularına benzer. Hiperrefleksi, karpopedal spazm, tetani, konvüzyon, Chvostek's ve Trousseau's bulguları görülebilir. Elektrokardiyografide ise, QRS'de genişleme, QT aralığının uzaması, T dalgalarında sivrileşme izlenebilir. Dirençli hipokalsemi ve hipokalemi magnezyum eksikliğinin bulgularıdır ve hipomagnezemi tedavi edilmeden başka tedavilere yanıt vermezler [11].

## MAGNEZYUM TAŞIYICILARI VE GENETİK HASTALIKLARI

Magnezyum emiliminin yapıldığı anatomik bölgeye göre iki grupta değerlendirilebilir. Bu hastalıklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

### 1-Henle Kulbu Kalın Çıkan Kolunda Magnezyum Emilimi Bozukluğu

1a-Ailevi hipomagnezemik, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis

1b-Bartter Sendromu

### 1a-Ailevi Hipomagnezemik, Hiperkalsiüri, Nefrokalsinozis

Ailevi hipomagnezemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis; hipomagnezemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozisin eşlik ettiği otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Claudin 16 ve 19 mutasyonlarından kaynaklanır. Claudin 19 aynı zamanda retina epitelinden de ekspresse edildiği için Claudin 19 mutasyonlarına göz bulgularında eşlik eder [12].

Henle kulbunda magnezyum transportu elektrokimyasal iyon gradyenti ve transmembran voltaj bağımlı olup, Claudin 16 ve 19 tarafından düzenlenmektedir. Claudin 16, katyon geçirgenliğini artırırken, Claudin 19, anyon geçirgenliğini azaltır. Claudin 16 mutasyonunda katyon seçiciliği kaybolur, lümen pozitifliği azalır ve magnezyum reabsorpsiyonu azalır [13,14].

Hastalar tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, poliüri, polidipsi ve büyüme geriliği şikayetiyle başvurabilirler. Nefrolityazis, konvüzyon, kas krampları ve karın ağrısı nadir başvuru şikayetleridir. Hastaların çoğunda son dönem böbrek yetmezliği(SDBY) gelişir. Hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis derecesi, mutasyon tipi, cinsiyet ve etnik farklılıklar SDBY

gelişimini belirlemede önemlidir.

Tedavi semptomatiktir. Magnezyum desteği, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozu azaltmak için potasyum sitrat ve tiyazid diüretikleri, sıvı alımının artırılıp tuz alımını azaltılması önerilmektedir.

### 1b-Bartter Sendromu

Bartter Sendromu, henlenin çıkan kalın kolunda tuz emiliminin bozulduğu, hipokalemi metabolik alkaloz, yüksek renin ve aldosteron düzeyi, normal kan basıncı ile seyreden otozomal resesif geçişli bir rahatsızlıktır. NKCC2, ROMK, CLC-Kb, CaSR, CLC-Kb aktivitesini düzenleyen Barttin proteini gibi birkaç farklı gende mutasyon tanımlanmıştır.

Bartter Sendromundaki hipomagnezeminin nedeni, lümendeki pozitif transepitelyal voltaj bozukluğuna bağlı, parasellüler magnezyum emilimin bozulmasıdır [15]. Distal kıvrımlı tübülde kompansatris mekanizma ile magnezyum reabsorpsiyonu artmasına rağmen hipomagnezemi gelişimi önlenemez.

### 2-Distal Kıvrımlı Tübülde Magnezyum Emilim Bozukluğu

2a-İkincil Hipokalsemi ile Birlikte Hipomagnezemi

2b- İzole Otozomal Resesif Hipomagnezemi

2c- İzole Otozomal Dominant Hipomagnezemi

2d- Gitelman Sendromu

2e-HNF1B Nefropatisi

2f- EAST/Se SAME Sendromu

### 2a-İkincil Hipokalsemi ile Birlikte Hipomagnezemi

Hipomagnezemiye sekonder hipokalsemi (OMIM 602014) yenidoğan döneminde düşük serum magnezyum ve kalsiyum düzeyinden kaynaklanan, tetani, kas spazmları ve nöbet gibi nörolojik semptomları içeren nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Transient receptor potential melastatin 6(TRPM6) genindeki mutasyonlara bağlı gelişir. TRPM6, başlıca intestinal apikal membranda ve daha az oranda böbrek distal toplayıcı kanallarından ekspresse edilmektedir. Primer defekt magnezyumun gastrointestinal sistemden emilim bozukluğudur [16]. Magnezyum yükleme testinde sonra renal magnezyum kaybının gösterilmesi ile renal kayıpların da hastalığın gelişiminde rol oynadığı

gösterilmiştir. Hipokalsemi ve hipoparatroidi gelişiminde, hipomagnezemiye bağlı PTH yetersiz salınım ve sekresyonu etkili olabileceği düşünülmektedir. Magnezyum tedavisi konvüzyonları **düzeltilir ve kalsiyum** replasmanı yapılmadan normokalsemi sağlanır. Tanı koymada gecikmenin kalıcı nörolojik defisite yol açması nedeniyle bu hastalıkta erken tanı ve tedavi prognoz **açısından önemlidir.**

## 2b-İzole Otozomal Resesif Hipomagnezemi

Hipomagnezemi, ılımlı mental reterdasyon, epileptik nöbetler ile karakterize izole renal hipomagnezemi, epidermal growth factor (EGF) genindeki mutasyonlar ile ilişkili bulunmuştur [17]. Çeşitli dokulardan salgılanmakla birlikte primer olarak distal kıvrımlı tübülün bazolateral zarından ekspresse olan EGF, TRPM6 aktivitesini artırarak renal magnezyum emilimini düzenlemektedir [18]. EGF deki mutasyonlar sonucunda, TRPM6 aktivitesini azaltarak, distal tübülde magnezyum emiliminin azalmasına neden olmaktadır.

## 2c-Gitelman Sendromu

Gitelman Sendromu; hipokalemi ve metabolik alkalozun **eşlik ettiği**, hipokalsüri, hipomagnezemi ile giden, otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Böbrekte distal **kıvrımlı** tübülde bulunan tiyazid duyarlı Na/Cl kotransporterini kodlayan SCL12A3 genindeki mutasyon sonucu gelişmektedir [19,20]. Mutasyon sonucu Na/Cl kotransporter sistemi inaktive olur. Bu durum Na<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> kaybına yol açar. Hipovolemi sonucu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olarak kortikal toplayıcı kanallarda Na<sup>+</sup> **yükünü artırır. Aynı zamanda K<sup>+</sup>** ve H<sup>+</sup> atılımını artırarak hipokalemi ve metabolik alkalozu neden olur. Proksimal tübülde pasif kalsiyum reabsorbsiyonunun azalması ve distal tübülde azalan TRPM6 ekspresyonu hipokalsüri gelişimine katkı sağlar. Hastalar geç çocukluk ve adölesan **dönemde kas güçsüzlüğü ve tetani** bulgularıyla başvururlar. Tedavi semptomatiktir.

## 2d-İzole Otozomal Dominant Hipomagnezemi

Distal toplayıcı kanalda magnezyum reabsorbsiyonunu etkileyen KCNA1, CNNM2 ve FXD2 genlerinde mutasyon sonucu gelişen kalıtsal bir hastalıktır.

Kv1.1K<sup>+</sup> kanalını kodlayan gen olan KCNA1 gen mutasyonu olan hastalarda

hipomagnezemi, kas krampları, tetani, tremor ve kas zayıflığı ve epizodik ataksi ile giden sendrom tanımlanmıştır. Kv1.1, voltaj bağımlı potasyum kanalıdır, böbrekte distal kıvrımlı tübüllerin luminal zarında bulunur. Bu hücrelerde magnezyumun, TRPM6 aracılığı ile emilimini yönlendirecek olan membran voltajının oluşumunu sağlar [21]. Kv1. K<sup>+</sup> kanalı, hücre içi magnezyum ile bloke olur ve böylece hücre içi magnezyum aşırı yüklenmesi önlenir [22].

CNNM2 geni böbreğin distal tübül ve toplayıcı kanalları ile beyin dokusundan ekspresse edilen transmembran proteini olan CNNM2 ve Cyclin M2 yi kodlar [23]. Bu gende oluşan mutasyonlar sonucunda hipomagnezemi dışında diğer serum elektrolitleri normaldir. Klinik bulgular ve başlangıç yaşı adölesan dönemindeki baş ağrısı, vertigo, kas güçsüzlüğünden; erken çocukluk döneminde görülen nöbetlere kadar çeşitlilik gösterebilir.

FXD2 geni, Na/K-ATP az gama alt birimi kodlamaktadır. Bazolateral Na/K-ATP2 az, Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> un zıt yönlerde aktif transportunu sağlar. Gama alt birimi, Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> değişimi aracılığı ile Na/K-ATP'azın kinetiğini düzenler [24]. Düşük Na<sup>+</sup> transportu, membran potansiyelini azaltarak magnezyum emilimini azaltır ve hipomagnezemi gelişir. Hipokalsüri, hipermağnezürü ile birlikte konvüzyonlar da klinik bulgulara eşlik edebilir.

## 2e-HNF1B Nefropatisi

HNF1 β, böbrek ve pankreasın gelişiminde hayati öneme sahip bir transkripsiyon faktörüdür. HNF1 β, FXD2 geninin ekspresyonunu uyarır. HNF1 β'deki mutasyonlar, Na/K-ATP az gama alt ünite aktivasyonu engeller ve renal magnezyum emilimini azaltır. HNF1 β mutasyonları, neonatal diyabet, renal maformasyon, hipomagnezemi, hipermağnezürü ve hipokalsüri ile ilişkili bulunmuştur [25].

## 2f-EAST/Se SAME Sendromu

Kir4.1 K<sup>+</sup> kanalını kodlayan KCJN10 genindeki mutasyondan kaynaklanan, sensörinöral işitme kaybı, ataksi, mental retardasyon, nöbet, hipomagnezemi, hipermağnezürü, hipokalemi metabolik alkaloz ve hipokalsüri ile seyreden tablo EAST Se SAME Sendromu olarak tanımlanmıştır [26]. KCJN10 geni, Kir 4.1 K<sup>+</sup> kanalını kodlayan genidir. Kir 4.1, iç kulak epitelinde, glial hücrelerde, distal kıvrımlı tübüllerin bazolateral kısmında bulunur.



Optimal Na/K-ATP' az aktivitesini sağlamak için gerekli  $K^+$  döngüsüne katılır. Bu mekanizma ile magnezyum transportu için gerekli intrasellüler voltaja da indirekt olarak katkı sağlar. Tedavide, elektrolit replasmanı ve hipokalemi için aldosteron antogonisti önerilir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Şimşek E, Kocabay K. Minerallerin intestinal emilimi ve böbreklerden atılımının düzenlenmesi. *T Klin Pediatr* 2001;4:181-189.
2. Nicholson FJ, Pesce MA. Laboratory medicine and reference tables. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Nelson textbook of pediatrics*, 16th ed. Philadelphia, WB Saunders Co,1996:2031-2084.
3. Jeroen H.F.de Baaij, Joost GJ. Hoenderop, Rene J.M.Bindels. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J* 2012;5:15-24.
4. Groenestege WM, Thébault S, van der Wijst J et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2007;117:2260-2267.
5. Fujita H, Sugimoto K, Inatomi S et al. Tight junction proteins claudin-2 and -12 are critical for vitamin D-dependent  $Ca^{2+}$  absorption between enterocytes. *Mol Biol Cell* 2008;19:1912-1921.
6. Rude RK, Gruber HE. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *J Nutr Biochem* 2004;15:710-716.
7. Potter JD, Robertson SP, Johnson JD. Magnesium and the regulation of muscle contraction. *Fed Proc* 1981;40:2653-2656.
8. Dai LJ, Ritchie G, Kerstan D, Kang HS, Cole DE, Quamme GA. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol Rev* 2001;81:51-84.
9. Nijenhuis T, Vallon V, Van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Enhanced passive  $Ca^{2+}$  reabsorption and reduced  $Mg^{2+}$  channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2005;115:1651-1658.
10. Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:599-605.
11. Flink EB. Magnesium deficiency. etiology and clinical spectrum. *Acta Med Scand Suppl* 1981;647:125-137.
12. Konrad M, Schlingmann KP. Inherited disorders of renal hypomagnesaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:63-71.
13. Hou J, Renigunta A, Gomes AS et al. Claudin-16 and claudin-19 interaction is required for their assembly into tight junctions and for renal reabsorption of magnesium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:15350-15355.
14. Konrad M, Schaller A, Seelow D et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet* 2006;79:949-957.
15. Ellison DH. Divalent cation transport by the distal nephron: insights from Bartter's and Gitelman's syndromes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:616-625.
16. Schlingmann KP, Weber S, Peters M et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM6 gene family. *Nat Genet* 2002;31:166-170.
17. Groenestege WM, Hoenderop JG, Van den Heuvel L, Knoers N, Bindels RJ. The epithelial  $Mg^{2+}$  channel transient receptor potential melastatin 6 is regulated by dietary  $Mg^{2+}$  content and estrogens. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1035-1043.
18. Thebault S, Alexander RT, Tiel Groenestege WM, Hoenderop JG, Bindels RJ. EGF increases TRPM6 activity and surface expression. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:78-85.
19. Gamba G, Saltzberg SN, Lombardi M et al. Primary structure and functional expression of a cDNA encoding the thiazide-sensitive, electroneutral sodium-chloride cotransporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2749-2753.
20. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996;12:24-30.
21. Tejpar S, Piessevaux H, Claes K et al. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol* 2007;8:387-394.
22. Van der Wijst J, Glaudemans B, Venselaar H et al. Functional analysis of the Kv1.1 N255D mutation associated with autosomal dominant hypomagnesemia. *J Biol Chem* 2010;285:171-178.
23. Stuiver M, Lainez S, Will C et al. CNNM2, encoding a basolateral protein required for renal  $Mg^{2+}$  handling, is mutated in dominant hypomagnesemia. *Am J Hum Genet* 2011;88:333-343.
24. Meij IC, Koenderink JB, van Bokhoven H et al. Dominant isolated renal magnesium loss is caused by misrouting of the Na(+),K(+)-ATPase gamma-subunit. *Nat Genet* 2000;26:265-266.
25. Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA, et al. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1123-1131.
26. Bockenhauer D, Feather S, Stanescu HC et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. *N Engl J Med* 2009;360:1960-1970.

Tablo 1. Hipomagnezematik kalıtsal böbrek hastalıkları

Hastalık	Kalıtım	Gen	Protein	Renal segment	Serum Mg	Serum Ca	Serum K	Kan ph	İdrar mg Ca	İdrar Ca	Diğer semptomlar
FHHH	OR	Claudin 16,19	Claudin 16,19	Henle çıkan kalın kol	Düşük	N	N	N,D	Y	Y	Nefrokalsinoz, görme problemi
Bartter Sendromu	OR	SLC12A1	NKCC	Henle çıkan kalın kol	DN	N	D	Y	N,Y	N	Hipokalemiik alkaloz, artmış renin, aldosteron
		BSND	Barttin								
		CLCNKB	CiC-Kb								
		KCNJ1	ROMK								
HSH	OR	TRPM6	TRPM6	Distal toplayıcı tübül	D	D	N	N	N,Y	N	
İORH	OR	EGF	EGF	Distal toplayıcı tübül	D	N	N	N	N,Y	N	Epilepsi, mental retardasyon
İODH	OD	FXYD2	Na/K-ATPaz	Distal toplayıcı tübül	D	N	N	N	Y	D	Konvüzyon
		KCNA1	Kv1.1	Distal toplayıcı tübül	D	N	N	N	N	N	Kas krampları ,tetani,tremor
		CCNM2	Cyclin m2	Distal toplayıcı tübül	D	N	N	N	N	N	
Gitelman Sendromu	OR	NCC	NCC	Distal toplayıcı tübül	D	N	D	Y	Y	D	Kas güçsüzlüğü, yorgunluk
HNF1B Nefropatisi	OD	HNF1B	HNF1B	Distal toplayıcı tübül	D	N	N	N	N,Y	N,D	Renal anomali, diyabet
EAST/Se SAME Sendromu	OR	KCNJ10	Kir4.1	Distal toplayıcı tübül	D	N	D	Y	Y	D	Sensorinöral sağirlık, nöbet, mental retardasyon

**FHHH**; Familial hipomagnezemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinoz, **HSH**; Hipomagnezemi sekonder hipokalsemi, **İORH**; İzole otozomal resesif hipomagnezemi, **İODH**; İzole otozomal dominant hipomagnezemi Düşük **Y**: Yüksek **N**: Normal