T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA METABOLIK ALKALOZLA GİDEN TÜBÜLOPATİLERDE KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

Dr. Bahruz HUSEYNLİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aysun KARABAY BAYAZIT

ADANA-2020

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA METABOLIK ALKALOZLA GİDEN TÜBÜLOPATİLERDE KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

Dr. Bahruz HUSEYNLİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aysun KARABAY BAYAZIT

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinden yazımına kadar her aşamada sabır ve ilgi ile yakın desteğini esirgemeyen, her koşulda yanımda olan, bana engin bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, bu yoğun çalışma sürecimde anlayışı, iyi niyeti ve hoşgörüsüyle asistanı olmaktan ve kendisiyle bu tezi hazırlamaktan onur duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Aysun Karabay Bayazıt'e,

Hekimlik sanatını öğretmekten hiç usanmayan, mesleğimin en sağlam temellerini atmamı sağlayan, uzmanlık eğitimimde vizitlerine katılma ve başasistanlık sürecimde beraber çalışma şansına sahip olduğum, yalnızca klinik disiplinine değil zamanı etkin kullanma yetisine de hayran olduğum hocam sayın Prof. Dr. Dinçer YILDIZDAŞ'a,

Tez hazırlık sürecimde desteğini eksik etmeyen, iyi ki var dediğim, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Öğr. Üyesi Bahriye ATMIŞ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan ve kendimi bu büyük pediatri ailesinin bir parçası olduğumu hissettiren saygıdeğer hocalarıma,

Başta, çok kısa sürede hayatımda büyük bir yer edinen, bilime dair her zaman desteğini hissettiğim Uzm. Dr. Sibel BALCI ÇETİNKAYA ve Uzm. Dr. Derya CEVİZLİ olmak üzere, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm yandal asistan abla ve abilerime,

Uzmanlık eğitimim boyunca, yorucu ve stresli hastane yaşamımda dostluklarını ve desteklerini esirgemeyen, uzmanlık eğitimimi renklendiren başta Dr. Elvin MUSTAFAYEV, Dr. Nermin MİRİBRAHİMOVA, Dr. Maide TANRIKULU ve Yasemin SOFU ÖNER olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personellerine,

Öğrenim hayatıma başladığım günden bu yana sevgi ve özverileriyle her daim ve her koşulda yanımda olduklarını hissettiren, sahip olduğum her başarıyı onlara borç bildiğim sevgili annem Saide RZAYEVA ve sevgili babam Rizvan HÜSEYNOV'a,

Varlığı en büyük mutluluğum olan, dünyada sahip olunabilecek en iyi eş olduğunu düşündüğüm Gülnura GANBAROVAYA,

Sonsuz teşekkürler sunarım.

Dr Bahruz HÜSEYNLİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....I
İÇİNDEKİLER.....II
TABLOLAR LİSTESİ.....IV
ŞEKİL LİSTESİ.....V
KISALTMALAR LİSTESİ.....VI
ÖZET… VII
ABSTRACT.....VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....1
2. GENEL BİLGİLER.....3
2.1. Bartter Sendromu.....3
2.1.1. Klinik ve Laboratuvar Bulgular.....3
2.1.2. Patofizyoloji.....4
2.1.3. Sınıflandırma ve Genetik.....5
2.1.4. Bartter Sendromu Tip 1 ve 2.....7
2.1.5. Bartter Sendromu Tip 3.....9
2.1.6. Bartter Sendromu Tip 4.....9
2.1.7. Bartter Sendromu Tip 5 (Renal tuz kaybı ile ilişkili otozomal dominant hipokalsemi).....10
2.1.8. Bartter Sendromu Benzeri Fenotipler.....13
2.2. Gitelman Sendromu.....13
2.2.1. Klinik Bulgular.....13
2.2.2. Patofizyoloji ve Genetik.....14
2.3. Değerlendirme ve Tanı.....17
2.4. Ayırıcı Tanı.....18
2.4.1. Tiyazid ve Loop Diüretiklerine Yanıt Testi.....19
2.4.2. Prenatal Tanı.....19
2.5. Tedavi.....20
3. MATERYAL ve METOD.....21
3.1. Hastaların Tanı Kriterleri.....21
3.2. Hastaların Fenotipik ve Genotipik Özelliklerine Göre Sınıflandırılması.....21

3.3. İstatiksel Analiz....24
4. BULGULAR....25
4.1. Demografik Özellikler....25
5.TARTIŞMA....45
6. SONUÇLAR....53
7. KAYNAKLAR....58
8. EKLER....64
8.1. Etik Kurul Kararı....64
9. ÖZGEÇMİŞ....65

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 1. Klasik Bartter sendromu ile Gitelman sendromu arasındaki farklar 17
Tablo 2. Psödo-Bartter sendromu (nonrenal tuz kaybı) nedenleri 18
Tablo 3. Polihidroamniyoz nedenleri 19
Tablo 4. Bartter ve Gitelman sendromu tanısı konulurken genetik sonuçları dışında sınıflandırmada kullanılan kriterler 21
Tablo 5. Bartter ve Gitelman sendromu olan hastalarda tiplere göre beklenen gen mutasyonları 23
Tablo 6. Bartter sendromlu hastaların bilgileri 26
Tablo 7. Gitelman sendromlu hastaların bilgileri 27
Tablo 8. Bartter ve Gitelman sendromu tanısı ile başvuran hastaların cinsiyet ve fenotipik özelliklerine göre oranları ve birbiriyle karşılaştırılması 27
Tablo 9. Hastaların genetik mutasyonlarına göre fenotipik özellikleri 28
Tablo 10. Fenotipik özelliklerine göre gruplar arasında tanı yaşı ve cinsiyet açısından farklılık… 28
Tablo 11. Polihidramniyoz öyküsünün çalışmaya alınan genetik tanılı hastalar arasında görülme oranı 29
Tablo 12. Hastaların tanı yaşı ve takip sürelerinin gruplar arasındaki farklılıklarının incelenmesi 29
Tablo 13. Bartter sendromu ve Gitelman sendromu tanısı alan çocukların tanı anındaki semptomları/şikayetleri 31
Tablo 14. Bartter Sendromlu hastalarda boy ve kilo gelişimi 31
Tablo 15. Hastaların boy ve kilo ölçümlerinin gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi 32
Tablo 16. Gitelman sendromlu hastaların hastalarda boy ve kilo gelişimi 33
Tablo 17. Bartter sendromlu hastalarda saptanan ek hastalıkları 34
Tablo 18. Gitelman sendromu tanısı alan hastaların ek hastalıkları 34
Tablo 19. Bartter sendromlu hastalarda tanı anında bikarbonat düzeylerine göre dağılımı 35
Tablo 20. Bartter sendromlu hastaların USG bulguları 39
Tablo 21. Gitelman sendromlu hastaların USG bulguları 39
Tablo 22. Çalışmaya alınan hastaların fenotipik özellikleri ile takip süresi ve kullandığı ilaçlar…… 40
Tablo 23. Bartter sendromlu hastaların ilk başvuru anı ve son kontrollerindeki GFR değerlerine göre KBH evreleri 40
Tablo 24. Gitelman sendromlu hastaların ilk başvuru anı ve son kontrollerindeki GFR değerlerine göre KBH evreleri 41
Tablo 25. Hastaların klinik fenotiplerine göre tanı anındaki ve son vizitteki eGFR değerleri 42
Tablo 26. Hastaların tanı anında fenotipik özelliklerine göre klinik, demografik ve laboratuvar değerleri 43
Tablo 27. Hastaların tanı anında genotipik özelliklerine göre klinik, demografik ve laboratuvar değerleri 43
Tablo 28. Bartter sendromlu çocuklara uygulanan tedaviler ve hastaların tedaviye uyumu 44
Tablo 29. Gitelman sendromlu hastaların kullandıkları tedaviler ve hastaların tedaviye uyumu…. 44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 1. Şematik olarak Henle kulpunun çıkan kalın kolunda, Bartter sendromu tiplerinin moleküler patogenezinin izahı ..5
Şekil 2. Tip 1 ve tip 2 Bartter sendromun moleküler patogenezi..8
Şekil 3. CIC-Kb kanalının mutasyonu hücre içine klor iyonların reabsorbisyonun azalmasına ..9
Şekil 4.Tip 3 ve tip 4 Bartter sendromunun moleküler patogenezi ..10
Şekil 5. Tip 5 Bartter sendromunun moleküler patogenezi ..11
Şekil 6. Şematik olarak CaSR genin Ca metabolizmasına etkisi ..11
Şekil 7. MAGED 2 gen mutasyonun moleküler patogenezi ..12
Şekil 8. Şematik olarak distal tübülde tuz reabsorbsiyon basamakları tasvir ..16
Şekil 9. Bartter sendromlu (BS) hastaların cinsiyet dağılımı..25
Şekil 10. Gitelman sendromlu (GS) hastaların cinsiyet dağılımı..25
Şekil 11. Bartter ve Gitelman sendromlu hastaların akraba evliliği oranı..26
Şekil 12. Hastaların tanı yaşı ile gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi..30
Şekil 13. Hastaların ilk kilo SDS bulguları ile gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi ..33
Şekil 14. Hastaların mutasyonlarına göre tanı anında ortalama serum bikarbonat düzeyi ..35
Şekil 15. Hastaların mutasyonlarına göre tanı anındaki serum sodyum ve klor düzeyleri..36
Şekil 16. Hastaların mutasyonlarına göre serum potasyum düzeyleri..37
Şekil 17. Hastaların mutasyon tiplerine göre kalsiyum ve magnezyum değerleri..38
Şekil 18. Hastaların mutasyon tiplerine göre ilk ve son eGFR değerleri ..42

KISALTMALAR LİSTESİ

aBS : Antenatal Bartter Sendromu

BS : Bartter Sendromu

CaSR : Kalsiyuma Duyarlı Reseptör

CIC-Ka : Klor Kanal Ka

CIC-Kb : Klor Kanal Kb

CL : Kemilüminesans

DCT : Distal Kıvrımlı Tübül

eGFR : Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hızı

ESS : Ekstrasellüler Sıvı

GS : Gitelman Sendromu

ISA : Iyon Selektif Elektrot

KB : Kan Basıncı

kBS : Klasik Bartter Sendromu

Na/K -ATPase : Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfat

NCCT : Sodyum-Klor Kotransporter

NKCC2 : Na-K-Cl Kotransporter

NSAİ : Steroid Dışı Anti-İnflamatuar

PGE2 : Prostaglandin E2

PPi : Pirofosfatları

RAAS : Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

RİA : Radyoimmünoassay

ROMK : Renal Dış Medüller Potasyum Kanalı

TALH : Henle Kulpunun Çıkan Kalın Kolu

ÖZET

Çocuklarda Metabolık Alkalozla Giden Tübülopatilerde Klinik Seyir ve Prognoz

Amaç: Bartter sendromu (BS) ve Gitelman sendromu (GS) çocuklarda hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz ile giden nadir kalıtsal tübülopatilerdendir. BS fenotipik olarak antenatal (aBS), klasik (kBS) ve karışık tip olacak şekilde üç gruba ayrılırken, genotipik olarak beş gruba ayrılır: *SLC12A1* (BS I), *KCNJ1* (BS II), *CLCNKB* (BS III), *BSND* (BS IV) ve *CASR* (BS V). Bu çalışmada; BS ve GS tanısıyla izlenen çocuk hastaların fenotipik ve genotipik alt gruplarının sıklığı, klinik özellikleri, uzun dönem yönetimi ve prognozunun aydınlatılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza 2004-2020 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Kliniğinde BS tanısıyla izlenen 27 ve GS tanısıyla izlenen 6 hasta dahil edildi.

Bulgular: BS'lu hastaların 15'i (%55,5) erkek, GS'lu hastaların 2'si (%33,3) erkekti. Ortalama tanı yaşları BS'lu hastalarda 14,9 ay (0,5- 84) iken GS hastalarda 158 ay (84-192)'dı. BS hastalarının %48'sinde polihidramniyoz öyküsü mevcuttu. BS'lu hastaların 10'u *CLCNKB*, 3'ü *SLC12A1*, 1'i *BSND*, 1'i *CLCNKA*, GS'lu 6 hasta *SLC12A3* genetik mutasyonlarına sahipti. aBS'lu hastaların %81.8'inde, kBS ve karışık tip hastaların %68.7'de, GS'lu hastaların %50'sinde büyüme geriliği vardı. BS'lu hastalarda kronik böbrek hastalığı (KBH) Evre 3, tanı anında hastaların %14'ünde saptanırken, son takiplerinde KBH Evre 3 ve üstünde olan hastaların oranı %25,9'du. GS ile takip edilen hastaların tahmini glomerüler filtrasyon hızları (eGFR) tanı anında ve son takiplerinde normaldi. aBS'lu hastaların son takiplerinde eGFR değerleri kBS ve GS olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

Sonuç: BS ve GS'lu hastalarda altta yatan genetik mutasyona bağlı farklı klinik seyir görülebilmektedir. Bu hastalarda yaşam boyu tedavi gerekli olduğu için tedaviye uyum ileri evre KBH'ı önlemek için önemlidir.

Anahtar sözcükler: Bartter Sendromu, Çocukluk Çağı, Gitelman Sendromu, Metabolik Alkaloz

.

ABSTRACT

Clinical Course And Prognosis Of Tubulopathies Characterized By Metabolic Alkalosis In Children

Purpose: Bartter and Gitelman syndromes are rare inherited tubulopathies characterized by hypokalaemic, hypochloraemic metabolic alkalosis. Three phenotypes exist in BS; antenatal (aBS), classical (cBS) and mixed type. Also, BS is classified genotypically into five types as *SLC12A1* (BS I), *KCNJ1* (BS II), *CLCNKB* (BS III), *BSND* (BS IV) and *CASR* (BS V). It is aimed to clarify the frequency of the phenotypic and genotypic subgroups, clinical features, long-term management and prognosis of children diagnosed with BS and GS in this study.

Material and methods: Twenty seven patients with BS and six patients with GS, who were followed-up between 2004 and 2020 in Department of Pediatric Nephrology, Çukurova University Faculty of Medicine, were included in our study.

Results: Fifteen (55.5%) of the patients with BS were male and 2 (33.3%) of the GS patients were male. The mean age of diagnosis was 14.9 months (0.5- 84) in patients with BS and 158 months (84-192) in patients with GS. Fourty eight percent of BS patients had a history of polyhydramnios. Ten patients with BS had *CLCNKB*, 3 patients had *SLC12A1*, 1 patient had *BSND*, 1 patient had *CLCNKA*, and 6 patients with GS had *SLC12A3* genetic mutations. Growth retardation was found in 81.8% of patients with aBS, 68.7% of patients with kBS and mixed type, and 50% of patients with GS. Chronic kidney disease (CKD) stage 3 was detected in 14% of patients with BS at the time of diagnosis, while the rate of patients with CKD stage 3 and above at the last follow-up was 25.9%. Estimated glomerular filtration rates (eGFR) of patients with GS were normal at the time of diagnosis and at the last follow-up. eGFR values were found to be statistically significantly lower in patients with aBS than in patients with kBS and GS in the last follow-up.

Conclusion: Patients with BS and GS may have a different clinical course due to the underlying genetic mutation. Since BS and GS require life-long treatment, treatment compliance is important to prevent advanced stage CKD.

Key words: Bartter Syndrome, Childhood, Gitelman Syndrome, Metabolic alkalosis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bartter sendromu ve Gitelman sendromu hipokalemi, metabolik alkaloz, hiperreninemi, juxtaglomerular apparatusun hiperplazisi ve hiperaldosteronizm bulguları ile karakterize genellikle otozomal resesif geçişli, kronik renal tübüler transport bozukluklarıdır. Genetik mutasyonun tipine göre bazı hastalarda hipomagnezemi ve/veya yüksek düzeyde prostaglandin E2 (PGE2) olabilir.[1] Bu hastalıkların patogenezinde loop ve tiyazid içerikli ilaçlarda görülen tabloya benzer şekilde henle kulpunda ve distal tübülde sodyum ve klor iyonlarının geri emiliminde bir azalma vardır.[1] Bartter sendromu prevelansı 1/100 000 iken; Gitelman sendromu prevelansı 25/100 000'dir.[2] Bartter sendromunun sıklığının Gitelman sendromuna göre düşük olmasının nedeni Bartter sendromlu hastaların prenatal veya natal dönemde tanı alamadan ölmesi ile ilişkilendirilmektedir.

Bartter ve Gitelman sendromunun oluşmasında ana sebep kalıtsal tübülopatiye bağlı olarak ortaya çıkan tuz emilimindeki bozulma ve renal tuz kaybıdır.[3] Her iki hastalıkta tuz emiliminin bozulması aşağıdaki ortak sorunlara neden olmaktadır:

- Tuz reabsorbsiyonun bozulması genellikle orta, bazende ciddi düzeyde sıvı kaybına, renin angiotensin aldosterone sisteminin (RAAS) aktifleşmesine ve hipovolemiye neden olmaktadır. Hipovolemi ise bazı hastalarda prostaglandin E düzeyini artırarak ekstrarenal (ateş, kusma, ishal, osteopenia) bulguların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır.[4]
- Renin angiotensin aldosterone sisteminin (RAAS) aktifleşmesi ek olarak distal tübül ve toplayıcı kanallarda potasyum ve hidrojen atılımını artırarak metabolik alkaloz ve hipokalemiyi daha da derinleştirmektedir.[5] Kan basıncı genellikle normaldir. Bazı hastalarda sıvı kaybına ve artan prostaglandin E2'ye bağlı kan basıncı düşük olabilir.[6]
- İdrar dilüsyonu henle kulpunun çıkan kalın kolunda ve distal tübülde gerçekleşmektedir. Maksimal dilüsyon da esas olarak Henle kulpunun çıkan kalın kolu (TALH) rol almaktadır. Bu nedenle Bartter sendromlu hastalarda dilüsyon becerisi büyük oranda etkilenirken, Gitelman sendromunda dilüsyon becerisi kısmi olarak korunmaktadir.[6,7]

- Kalsiyum emiliminin henle kulpunun çıkan kalın kolunda tuz emilimi ile bağlantılı olması nedeniyle Bartter sendromlu hastalarda lup diüretiklerinin etkisine benzer olarak idrar kalsiyum atılımı normal veya artmıştır, Gitelman sendromlu hastalarda ise tiyazid diüretiklerin etkilerine benzer olarak kalsiyum atılımı azalmıştır.[7] Hipomagnezemi ve idrar magnezyum atılımında artış her iki sendromda da saptanabilir ancak bu durum Gitelman sendromunda daha bariz öne çıkmaktadır.[6]

Ülkemizde akraba evliliğine sık olması nedeniyle kalıtsal tubülopatilere sıklıkla rastlanmaktadır. Özellikle metabolik alkoloz ile seyreden tübülopatiler olan Gitelman ve Bartter sendromunda klinik farklı seyredebilmektedir. Çocuklarda ilk semptomlar dehidratasyon atakları, ateş, kabızlık/ishal, gelişme geriliği olmaktadır. Bu hastaların bir kısmında var olan nefrokalsinozis ve dehidratasyon ataklarına bağlı gelişen akut böbrek hasarı epizotlarıyla, yıllar içinde kronik böbrek hastalığı, böbrek yetmezliğine doğru ilerlemektedir. Bu çocuklarda erken tanı ve tedavi ile olası komplikasyonların önüne geçilebilir. Bu çalışmanın amacı Çukurova bölgesindeki çocuk hastalarda metabolik alkolozla seyreden tübülopatilerde başvuru şikayetleri, büyüme ve gelişmelerinin değerlendirilmesi, tanı konulmasındaki zorluklar, gen analiz sonuçlarıyla mevcut olan hastalarda genotipik/fenotipik birlikteliğin değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu amaçla Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim dalında halen aktif olarak izlenen Bartter ve Gitelman sendromu tanısı alan 34 hastanın prognozu üzerinde etkili faktörler öykü, laboratuvar parametreleri, renal ultrasonografi, ek hastalık, klinik seyir ve genetik sonuçları ile ayrı ayrı değerlendirilmiş ve analiz edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bartter Sendromu

Bartter sendromu ilk defa Frederic Bartter ve arkadaşları tarafından 1962 yılında iki hastada tanımlanmış olup, hipokalemi, hipokloremi, metabolik alkaloz, normal kan basıncıyla birlikte hiperreninemik hiperaldosteronizm, anjiotensin-2 infüzyonuna azalmış damar direnci ve jukstaglomerüler aparatusta hiperplazi ile karakterize, bazı vakalarda hiperkalsiüri ve nefrokalsinozisin eşlik ettiği, nadir görülen genellikle otozomal resesif geçiş gösteren kronik renal tübüler transport bozukluğudur.

2.1.1. Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Bartter sendromu sıklıkla erken çocukluk çağında ortaya çıkan ve aşağıdaki klinik ve laboratuvar özelliklere sahip otozomal resesif bir hastalıktır:

- Hipokalemi
- Metabolik alkaloz
- Poliüri ve polidipsi
- Normal kan basıncıyla (KB) birlikte hiperreninemik hiperaldosteronizm
- Normal veya artmış idrar kalsiyum atılımı[11]
- Normal veya hafif azalmış serum magnezyum düzeyi[11]
- Normal veya yüksek düzeyde PGE2
- Artmış idrar klor atılımı
- Büyüme ve gelişme geriliği[11]
- Bazı hastalarda iç kulaktaki anormalliklere bağlı işitme kaybı
- Üçgen yüz, öne çıkık kulaklar, strabismus ve sarkık ağız gibi dismorfik yüz görünümü
- Nefrokalsinozis[12,13]

Meydana gelebilecek ek semptomlar ise kabızlık, kusma, yüksek vücut ısısı, uyuşukluk gibi bulgulardır. Çocuklar büyüdükçe, büyüme hızları yaşlarına ve cinsiyetlerine bağlı olarak beklenenin altında olabilir. Eğer tedavi edilmezse, etkilenen çocukların boyu erişkin yaşta beklenenden daha kısa olabilir. Bazı çocuklar gelişimsel dönüm noktalarına ulaşmada gecikmeler yaşayabilir. Elektrolit dengesizlikleri yaşayan

hastalarda nadiren kardiyak aritmi ve ani kardiak ölüm gibi komplikasyonlar da gelişebilir.[9,10]

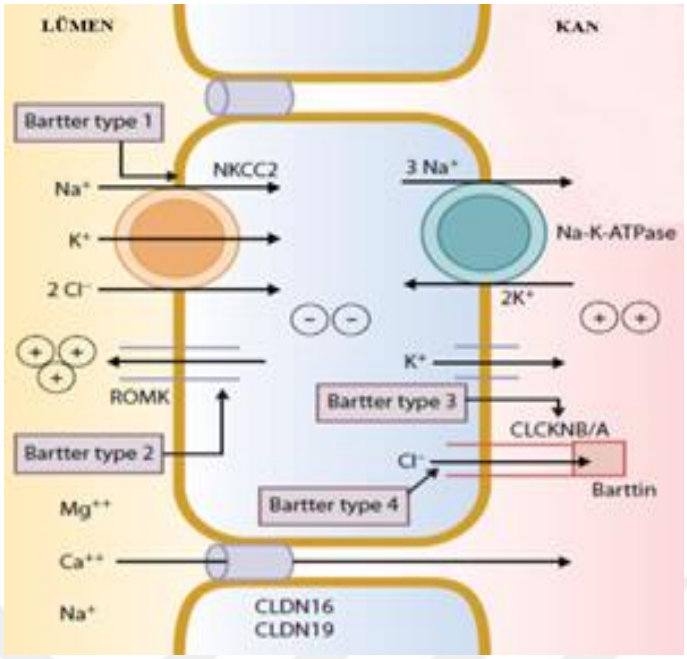
2.1.2. Patofizyoloji

Henle kulpunun çıkan kolunun (TALH), 3 ana fonksiyonu sodyum ve klor iyonlarının emilimi, idrar dilüsyonu ve kalsiyum ve magnezyum iyonlarının emilimidir.

Henle kulpunun çıkan kalın kolunda tübüler epitelyum hücrelerinin luminal ve bazolateral yüzeyindeki normal iyon transportunun basamakları şunlardır:

- Bazolateral membranda eksprese olan Na/K -ATPase hücre içi sodyum konsantrasyonunu azaltarak Na^+ ve CI^- iyonlarının transportu için enerji oluşturur.
- Azalan hücre içi sodyum konsantrasyonu sayesinde luminal yüzeyden furosemide hassas SLC12A1 geni ile kodlanan Na^+ -K^+ -$2Cl^-$ kotransporter vasıtasıyla 1 sodyum, 1 potasyum ve 2 klor iyonu hücre içine alınır.
- Na^+ -K^+ -$2Cl^-$ kotransporterin aktivitesinin devam etmesi için, reabsorbe edilen potasyum iyonları KJN1 geni ile kodlanan ROMK kanalı vasıtasıyla lümen içine geri sızar.
- Sodyum, klor ve potasyum iyonlarının yanı sıra kalsiyum ve magnezyum gibi pozitif yüklü iyonların transportu da bu bölgede gerçekleşmektedir.
- Bazolateral membranda CLCNKB, CLCNKA ve BSND genleri ile kodlanan klor kanalları hücreye girmiş olan klorun çıkmasına ve sistemik dolaşıma geri döndürülmesine olanak sağlarlar.[11]

Şekil 1'de Henle kulpunun çıkan kalın kolunda, Bartter sendromu tiplerinin moleküler patogenezinin izahını görülmektedir.



Şekil 1. Şematik olarak Henle kulpunun çıkan kalın kolunda, Bartter sendromu tiplerinin moleküler patogenezinin izahı[57]

Henle kulpunun çıkan kalın kolu idrarın konsantre edilmesi için elzem olan karşı-akım eğiminin (counter-current gradient) oluşmasında anahtar bir rol üstlenir, ayrıca bu kısımda potasyum kanallarından potasyum iyonlarının sızıntısı lümen pozitif elektrokimyasal gradiyenti oluşturarak kalsiyum ve magnezyumun pasif reabsorbsiyon sürecini sağlar. Bu nedenle TALH'da tuz emiliminin bozulması, idrar dilüsyon yeteneğinin azalmasına, aşırı sıvı kaybına, sekonder hiperaldosteronizme ve ayrıca lümen pozitif elektrokimyasal gradiyenti bozarak parasellüler kalsiyum ve magnezyum reabsorbsiyonunu azalmasına sebep olmaktadır. Sekonder hiperaldosteronizm potasyum ve hidrojen atımını artırarak hipokalemi ve metabolik alkalozu daha da derinleştirir.

Parasellüler kalsiyum ve magnezyum reabsorbsiyonunun azalması, idrar kalsiyum ve magnezyum atılımının artmasına neden olmaktadır. Bazı Bartter sendromlu hastalarda, idrarda fazla miktarda magnezyum kaybı sonucu hipomagnezemi görülebilmektedir.

2.1.3. Sınıflandırma ve Genetik

Önceki bölümde belirtilen Henle kulpun çıkan kalın kolunda tübüler epitelyum hücrelerinin luminal ve bazolateral yüzeydeki tuz emiliminde rol alan taşıyıcı proteinlerin sentezini yönlendiren herhangi bir gende bulunan homozigot veya karışık

(biallelik) mutasyonlar Bartter sendromunun farklı fenotipik ve genotipik varyasyonlarına yol açmaktadır.[12]

Bartter sendromunun fenotipik olarak antenatal ve klasik formu mevcuttur.

Antenatal BS: Klasik bulgulara ek olarak polihidramniyoz ve preterm doğum öyküsü ile birlikte poliüri, kilo kaybı, hiperkalsiüri ve erken başlangıçlı nefrokalsinozis ile karakterize bir doğumsal renal tübüler bozukluktur; ağır klinik seyri nedeniyle yaşamı tehdit eden bulgulara neden olabilmektedir. Klinik bulgular antenatal dönemde veya doğumdan hemen sonra başlar ve nadiren son dönem böbrek yetersizliğine sebep olabilmektedir.

Klasik BS: Klinik olarak daha hafif seyreder. Genellikle bebeklik ya da erken çocukluk döneminden itibaren başlayan hipokalemi, poliüri, polidipsi, volüm kaybı, büyüme gelişme geriliği ve bazen de nefrokalsinozis gibi bulgularla hastaneye baş vururlar.[13,16]

Bartter sendromu genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Moleküler genetik çalışmalara dayanılarak 5 değişik alt tipinin olduğu saptanmıştır.[16]

TİP 1 Bartter sendromu- NKCC2 kotransporterinde mutasyon sonucu fonksiyon kaybı vardır. 15q15-q21 kromozomdaki SLC12A1 geni tarafından kodlanır.

TİP 2 Bartter sendromu- 12. kromozomdaki KCNJl genindeki mutasyon sonucu oluşur. Bu gen voltaj bağımlı potasyum kanalı olan ROMK'u kodlar.

TİP 3 Bartter sendromu- TALH, distal tubül ve toplayıcı kanal hücrelerinin bazolateral kısmında yer alan klor kanal proteini olan ClC-Kb'nin bozukluğu sonucu oluşur, 1p36. kromozomda CLCNKB geninde mutasyon mevcuttur.

TİP 4 Bartter sendromu- TALH'ın bazolateral membranında bulunan CIC-Ka ve ClC-Kb adlı klor kanallarının aktivitesi için gerekli olan barttin proteinin mutasyonu ile oluşur. 1p31. kromozomdaki BSND geni etkilenmiştir. Barttin proteini aynı zamanda kohleadaki stria vaskülaris hücrelerinde de sentezlenmesi nedeniyle, yetersizliğinde endolenf sekresyonu bozularak, diğer Bartter sendromu tiplerinden farklı olarak sensörinöral işitme kaybına sebep olmaktadır.

Tip 4b Bartter sendromu - CLCNKa geni (CIC-Ka proteini) ve CLCNKb geninde (CIC-Kb proteini) eş zamanlı mutasyonu sonucu gelişir. Fenotipik olarak tip 4 Bartter sendromuna benzer.

TİP 5 Bartter sendromu (Otozomal dominant hipokalsemi**) -** sodyum ve klor iyonlarının taşınmasında rol alan**,** bazolateral membranda yerleşen CaSR proteinin aktive edici mutasyonu sonucu oluşur. Bartter sendromunun hafif formu olup, ayırt edici özelliği hipokalseminin varlığıdır.[14] Yukarıda anlatılan tiplerle beraber, genotipik ve fenotipik korelasyon mutlak değildir, klinik varyasyonlar değişkendir.

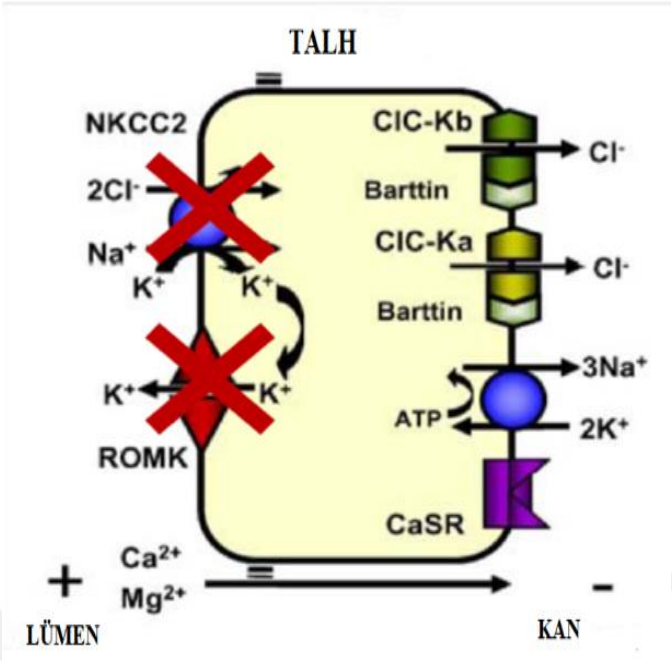
2.1.4. Bartter Sendromu Tip 1 ve 2

Tip I Bartter sendromu 15q15-q21,12 kromozomda lokalize olan ve NKCC2'yi kodlayan SLC12A1 genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişir, tip 2 Bartter sendromu ise 1q24-25 kromozomda lokalize olan, ROMK potasyum kanalını kodlayan KCNJ1 genindeki mutasyon nedeniyle meydana gelir. Na/K/2CI kotransporter (NKCC2) Henle kulpunun çıkan kalın çıkan kolundaki (TALH) apikal hücre membranlarının üzerindedir ve normalde glomerüller tarafından filtre edilen sodyumun %30'unun geri emiliminden sorumludur.

ROMK potasyum kanalı hem TALH'da apikal membranda hem de kortikal toplayıcı kanallarda bulunur. TALH'da potasyumun emilimi için NKCC2 kotransporteri gereklidir, onun aktivitesi için ise TALH'da lümende yeterli miktarda potasyuma ihtiyaç vardır. Bu nedenle mutasyona uğramış ROMK kanalları NKCC2 taşıyıcılarında yetersizliğe neden olur, sonuç olarak tuz kaybına, hızlı tübüler akışa ve potasyum kaybına sebep olur. Şekil 2'de Bartter sendromu Tip 1 ve 2'nin patogenezi şematik olarak gösterilmiştir.

Her iki tip fenotipik olarak antenatal form olup, genellikle ağır klinik seyre sahiptir. Yenidoğan döneminden itibaren bulguları ortaya çıkar ve hipokalemi, metabolik alkaloz, poliüri ve polidipsi ile karakterizedir, sıklıkla polihidramniyoz ve erken doğum öyküsü mevcuttur.[15] Polihidramniyoz poliüriye bağlı olarak 24-30. gebelik haftalarından itibaren görülmeye başlar ve preterm doğum nedenidir. Poliüri yaşamın ilk gününden itibaren yaşamı tehdit eden dehidratasyon ataklarına ve büyüme geriliğine neden olabilmektedir. Ayrıca hastalarda atipik yüz görünümü (üçgen yüz, çıkık alın, büyük gözler ve sarkık ağız) ve şaşılık görülebilir.

Takahashi N. ve arkadaşlarının farede SLCA12A1 geninde oluşturdukları heterozigot hasta modelinde klinik bulguların daha hafif olduğu görülmüştür.[16]



Şekil 2. Tip 1 ve tip 2 Bartter sendromun moleküler patogenezi[58]

Bazı tip 2 Bartter sendromlu hastalarda, ROMK potasyum kanalının aynı zamanda distal tübülün epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde potasyum ekskresyonundan da sorumlu olması nedeniyle, mutasyonu sonucu yenidoğan döneminde ilk olarak hiperkalemiye sebep olur. Zamanla distal tübüldeki potasyum ekskresyondan sorumlu diğer kanalların kompansasyonu sonucu hipokalemi bulgusu ortaya çıkar. Bu nedenle, bir kısım Tip 2 Bartter sendromlu hastalar bazen erken dönemde yanlışlıkla psödohiperaldosteronizm tip 1 tanısı almaktadırlar.

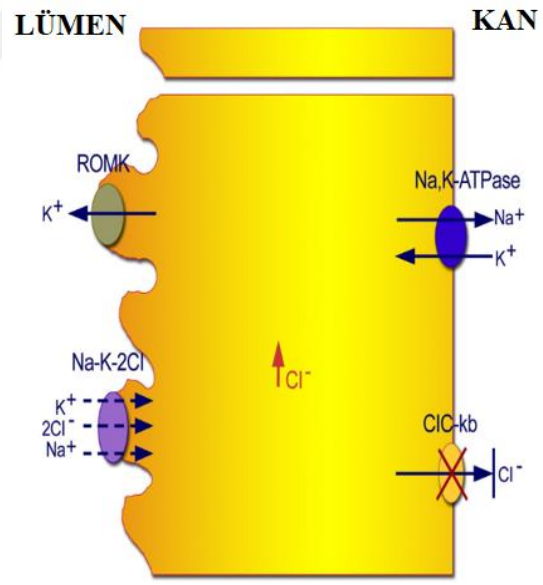
ROMK potasyum kanalının ve NKCC2 kotransportun disfonksiyonu lümen pozitif transepitelyal voltajın azalmasına sebep olarak pasif ve paraselüler kalsiyum emilimini bozar, buna bağlı olarak da hiperkalsiüri meydana gelir. Ayrıca, TALH'daki disfonksiyon sonucu distal tübüle (DCT) ulaşan fazla miktarda sodyum klorür distal kıvrımlı tübül hücrelerindeki apikal kalsiyum kanallarını inhibe ederek kalsiyum tutulumuna ve nefrolitiazise sebep olur. Sıklıkla antenatal Bartter sendromu ile beraber dile getirilen poliüri, polidipsi ve ciddi dehidratasyon atakları idrar dilüsyonunda temel rolü yapan Henle kulpun çıkan kalın kolundaki idrar dilüsyon kabiliyetinin bozulması sonucu gelişir.[17] Bu hastalar bazen öncesinde yanlışlıkla nefrojenik diabetes insipidus tanısı alırlar. Ek olarak, hipovolemiye bağlı olarak prostoglandin E düzeyi kanda artarak

bazı sistemik bulguları (ateş, tekrarlayan kusma, diyare, osteopeni) tetikleyebilmektedir.[4]

2.1.5. Bartter Sendromu Tip 3

Frederick Bartter tarafından ilk tanımlanan tip olması nedeniyle klasik Bartter sendromu olarak da bilinir. CIC-Kb adlı klor kanalında mutasyon sonucu fonksiyon kaybı mevcuttur (Şekil 3). Bu protein TALH'ın bazolateral hücre membranında bulunur ve sodyum klorürün TALH'da geri emiliminden sorumludur. Renal tuz kaybı tip 3 Bartter Sendromunda tip 1 ve tip 2'ye göre daha hafiftir. Hastalığın hafif seyretmesi CIC-Kb kanalı ile benzer fonksiyonu yapan CIC-Ka adlı diğer klor kanalının aktivitesinin devam etmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[18]

Bununla beraber CLCNKB mutasyonunlu hastalar farklı klinik varyasyonları sahiptir, asemptomatik, ağır klinik form ve hatta bazısında Gitelman sendromuna benzer bulgular (hipomagnezemi, hipokalsemi) görülebilmektedir.



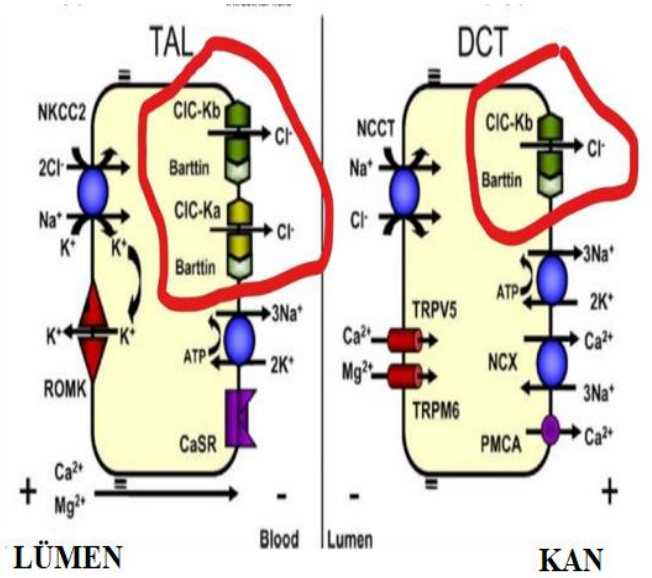
Şekil 3. CIC-Kb kanalının mutasyonu hücre içine klor iyonların reabsorbisyonun azalmasına, aynı zamanda $Na^+/2Cl^-/K^+$ transporterinde disfonksiyonunada yol açmaktadır.[59]

2.1.6. Bartter Sendromu Tip 4

Ip31 kromozomda yer alan BSND genindeki mutasyon sonucu oluşur. BSND geni TALH'ın bazolateral membranında bulunan "barttin" adındaki proteini kodlar.

Barttin proteini CIC-Kb ve CIC-Ka klor kanallarının subünitesidir. (Şekil 4). Tip 1 ve 2 Bartter sendromuna benzer olarak yenidoğan döneminden itibaren bulgular ortaya çıkar.

CIC-Ka ve CIC-Kb klor kanalları böbreklerle beraber, iç kulak da marjinal hücrelerde endolenfin sekresyonunda da rol alması nedeniyle Bartter sendromu tip 4 de ilave olarak bozulmuş koklea fonksiyonu ve sensörinöral iştime kaybı görülür.[19,20]



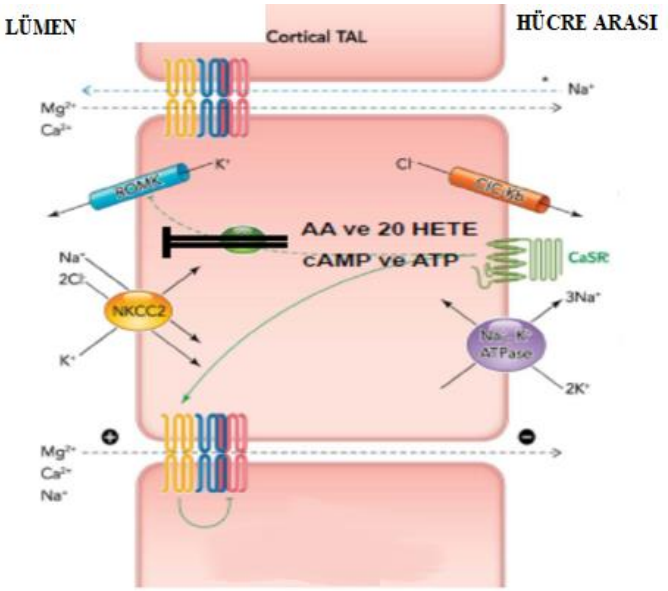
Şekil 4.Tip 3 ve tip 4 Bartter sendromunun moleküler patogenezi[36]

CLCNKa geni (CIC-Ka proteini) ve CLCNKb geninde (CIC-Kb proteini) eş zamanlı mutasyon sonucu tip 4 Bartter sendromu ile benzer fenotipik özellikler görülür ve **Bartter sendromu tip 4 b** adlandırılır.[21]

2.1.7. Bartter Sendromu Tip 5 (Renal tuz kaybı ile ilişkili otozomal dominant hipokalsemi)

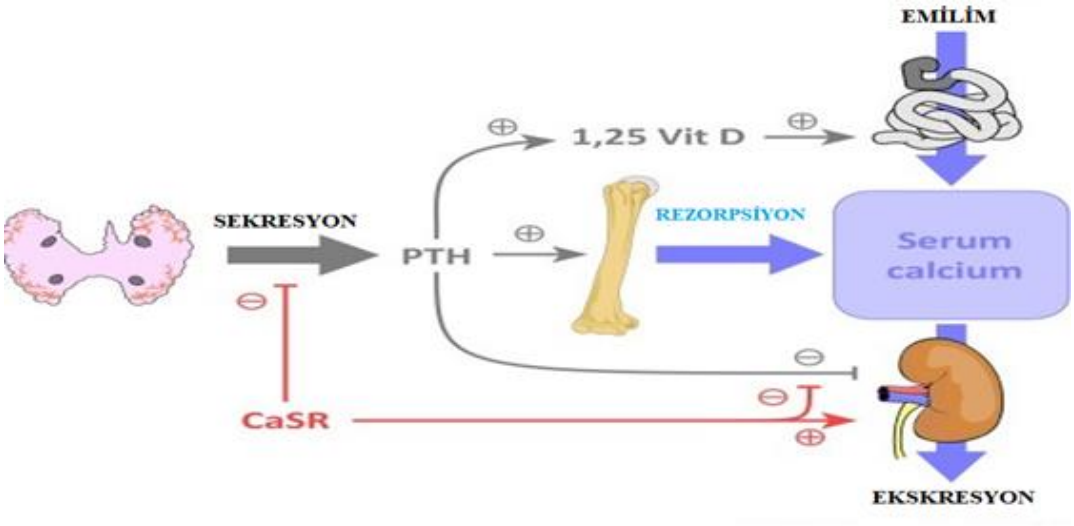
CaSR geninin aktif edici mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Bu tipte adlandırma ile ilgili kafa karışıklığı mevcut olup, daha önceleri otozomal dominant hipokalsemi veya otozomal dominant hipoparatiroidizm olarak adlandırılmıştır. CaSR bir G proteini ile ilişkili Ca reseptörüdür ve kan Ca düzeyi arttığında PTH salgısını baskılar, aynı zamanda böbrekte Henle kulpun çıkan kalın kolunda (TALH) bazolateral membranda yerleşerek, kalsiyum, sodyum ve klor iyonlarının emiliminin düzenlenmesinde de rol

almaktadır. CaSR proteini aktif olunca ROMK kanalından potasyum atılımını inhibe ederek indirekt olarak Na/2CI/K kotransporterin fonksiyonunu azaltır (Şekil 5).



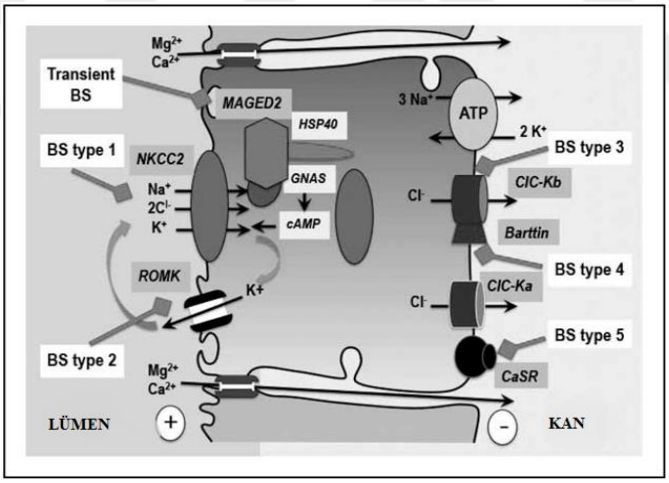
Şekil 5. Tip 5 Bartter sendromunun moleküler patogenezi[59,61]

CaSR genin aktif edici mutasyonu hipokalemik metabolik alkaloz, hiperrenemi, hiperaldosteronizm ve hiperkalsiüriye neden olur. Bunlara ek olarak diğer Bartter sendromu tiplerinden farklı olarak hipomagnezemi ve hipokalsemi görülür (Şekil 6).[14,22]



Şekil 6. Şematik olarak CaSR genin Ca metabolizmasına etkisi. CaSR bir G proteini ile ilişkili Ca reseptörüdür ve kan Ca düzeyi arttığında PTH salgısını baskılar[60]

Fransa'da Laghmani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, klinik olarak antenatal Bartter sendromu tanısı alan hastaların %9'unda genotipik olarak Tip 1-5'e ait olmadığı görülmüştür, yapılan exon çalışmasında, MAGED 2 gen (melanoma ile ilişkili antijen D2) mutasyonu saptanmıştır.[23] MAGED 2 geni X kromozomunda yerleşmiş olup, melanoma ile ilişkili antijen D2 proteinini kodlamaktadır, çalışmada hastaların çoğu erkek ağırlıklı olsa da etkilenen kız hastalarda mevcuttur. Bu protein TALH'da ve distal tübülde epitel hücrelerde sentezlenmektedir. Laghmani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, MAGED 2 gen mutasyonu (Şekil 7) NKCC2 ve NCC kotransporterlerinin aktivitelerini azalttığını göstermektedir. NKCC2 ve NCC fonksiyonun azalması ise, neonatal dönemden itibaren tuz kaybı, poliüri, polihidramniyoz ve hipokalemik metabolik alkaloz ile sonuçlanmaktadır. Bu hastaların büyük bir kısmında tam olarak anlaşılamayan sebeple infant dönemden itibaren şikayetlerinin azaldığı gözlemlenmiştir.[23]



Şekil 7. MAGED 2 gen mutasyonun moleküler patogenezi[62]

Sonuç olarak Bartter sendromu tip 1, 2, 4 ve 4b neonatal dönemden itibaren ortaya çıkar, şiddetli seyreder, tip 3 ve tip 5 ise bebeklik veya erken çocukluk döneminden şikayetleri başlar ve daha hafif kliniğe sahiptir. Fakat yapılan çalışmalarda her zaman fenotipik ve genotipik korelasyon saptanmayabilir. Aynı zamanda son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, MAGED 2 geni ile ilişkili, yenidoğan döneminden itibaren bulguları ortaya çıkan, fenotipik olarak Bartter sendromu ile uyumlu, çoğu geçici seyir eden vakalar saptanmıştır.[23-26]

2.1.8. Bartter Sendromu Benzeri Fenotipler

Bartter sendromuna benzer fenotipik değişiklikler, diğer hastalıklarda da ortaya çıkabilir:

- **EAST sendromu-** nadir bir hastalık olup, böbrekte ve beyinde yerleşen potasyum kanallarını kodlayan KCNJ10 geninin homozigot mutasyonu sonucu gelişir. Epilepsi, ataksi, sensörinöral iştime kaybı ve tübülopati (tuz kaybı, hipokalemik metabolik alkaloz) karakterizedir.[27]
- **Aminoglikozid kullanımı ve toksitesi-** özellikle gentamisin ve amikasin tedavisi sonrası yaklaşık olarak 2-6. hafta da Bartter sendromuna benzer hipokalemik metabolik alkaloz, hipomagnezemi ve hiperkalsiuri şikayetleri gelişebilmektedir.[28]
- **Kronik loop diuretik kullanımı.**
- **Psödo- bartter sendromu-**Tablo 2'de nedenleri gösterilmiştir. [29]

2.2. Gitelman Sendromu

Gitelman sendromu ilk kez 1966 yılında Gitelman ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, hipokalemi, metabolik alkaloz, hipomagnezemi, hipokalsiüri, kas güçsüzlüğü, yorgunluk ve normal kan basıncı ile karakterize ailesel renal tübüler hastalıktır. Bu sendrom, aynı zamanda ailesel hipokalemi-hipomagnezemi olarak da adlandırılır. Çocukluk döneminde de tanı alabileceği bildirilmesine rağmen, genellikle geç çocukluk ve erişkin yaşta tanı alırlar. Otozomal resesif geçişli olup, böbrek distal tübüllerinde tiyazid duyarlı Na-CI kotransporter (NCC) defektine bağlı olarak meydana gelir, sıklıkla geç çocukluk ya da erişkin dönemde tekrarlayan kramp, tetani ve kronik yorgunluk nedeni ile tesadüfen tanı almaktadır. Aynı zamanda bazı hastalar yenidoğan dönemde de tanı alabilmektedir.[30,31]

2.2.1. Klinik Bulgular

- **El ve ayaklarda kramp-** hipokalemi ve hipomagnezemi sonucu gelişir, sık görülen semptomlardır.[31]
- **Yorgunluk-** özellikle fazla tuz kaybına ikincil oluşan hafif hipotansiyona bağlı olduğu düşünülmektedir.[32]

- **Polidipsi, poliüri ve noktüri** - yaklaşık olarak hastaların %50-%80'inde görülmekte olup, kronik hipokalemiye nedeni ile oluşan sekonder nefrojenik diyabetes insipidus sonucu gelişmektedir.[31]
- **Kondrokalsinozis** -kronik hipomagnezemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Normalde magnezyum iyonları kalsiyum pirofosfat kristallerinin çözünürlüğünü artırmaktadır ve aynı zamanda pirofosfatları (PPi) inorganik fosfata hidrolize eden doku spesifik olmayan alkalen fosfatazı aktive etmektedir. Hipomagnezemi durumunda kalsiyum pirofosfat kristalleri dokularda ve eklemlerde depolanmaktadır, özellikle diz ve bilek eklemlerini etkileyerek, tekrarlayan eklem ağrılarına ve efüzyona sebep ola bilmektedir.[31]
- **Nadir olarak,** büyüme ve gelişme geriliği görülebilmektedir.[33]
- **İlginç bir şekilde,** Miriam R. Berry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Gitelman sendromlu hastalarda ileri yaşta hipertansiyon gelişebilmektedir, nedeni tam olarak bilinmemekte olup, kronik sekonder hiperaldosteronizm suçlanmaktadır.[34]
- **Bazı kadın hastalarda** gebelik döneminde dirençli hipokalemi gelişmekte olup, artan kadın hormonları ile bağlı olduğu düşünülmektedir.[34]

2.2.2. Patofizyoloji ve Genetik

Gitelman sendromu 16q13 kromozomundaki SLC12A3 genindeki mutasyon sebebi ile ortaya çıkmaktadır. SLC12A3 geni böbrekte tiyazid duyarlı sodyum klor kotransportunu sağlayan NCCT'yi kodlar. NCCT distal tübülden sodyum geri emiliminden sorumludur, bu da filtre edilen sodyumun yaklaşık %7'sini oluşturur.[35] Şematik olarak Şekil 8'de distal tübülde normal tuz reabsorbsiyon basamakları tasvir olunmaktadır.

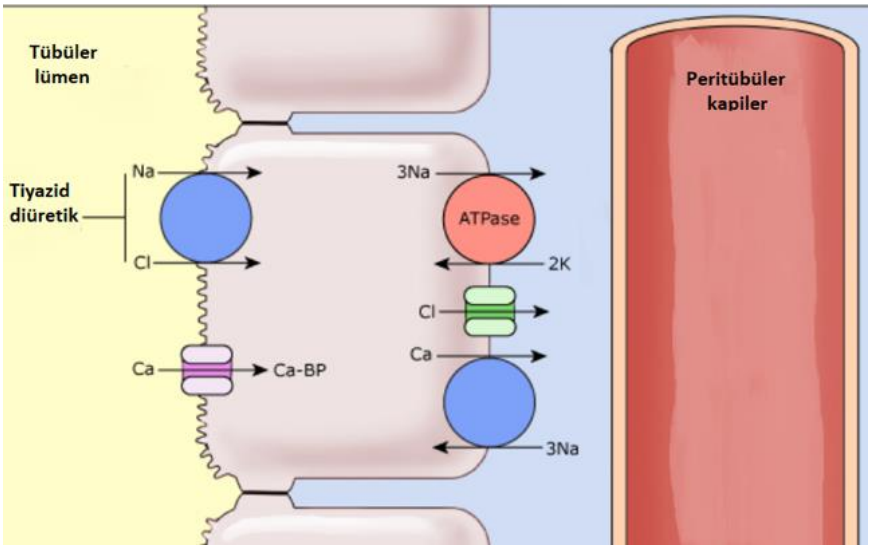
NCCT'deki disfonksiyon sodyum klorür (NaCl) atılımını artırır ve sıvı kaybına neden olur. Bunun sonucunda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktive olur. Bu durum apikal yüzeyden sodyum reabsorpsiyonunu artırır ve bazolateral Na^+-K^+-ATPazı stimüle eder. Yüksek aldosteron seviyeleri aynı zamanda kortikal ve medüller toplayıcı kanallardaki H^+-ATPaz pompasını stimüle eder, apikal yüzeyden H^+ sekresyonunda artış olur. Na^+-K^+-ATPaz pompası yoluyla bazolateral membrandan

hücre içerisine K^+ girerken, K^+ ve H^+ atılımı artar ve sonuçta hipokalemik metabolik alkaloz oluşur.

Bartter sendromlu hastaların aksine Gitelman sendromunda değişmez şekilde hipokalsiüri gözlenir. Gitelman sendromundaki hipokalsiüri mekanizması iyi anlaşılmıştır. İlk olarak hücre dışı volümdeki hafif azalma proksimal tübüldeki kalsiyum geri emilimini arttırır. İkincisi DCT hücrelerine azalmış Na ve CI girişi transepitelyal kalsiyum transportunu arttırır. Diüretik tedavisi veya genetik nedenlerle DCT hücrelerine apikal Na ve CI girişi azalırsa, hücre içi klor konsantrasyonu azalır. Azalmış hücre içi klor aktivitesi, hücreyi hiperpolarize eder. DCT hücrelerinde bulunan farklı apikal kalsiyum kanalları olan ECaC ve CaT2 yoluyla kalsiyum girişini aktive eder. Lümenden hücreye doğru olan kalsiyum hareketinin dengelenmesi gerektiğinden, DCT hücrelerine artmış kalsiyum girişi bazolateral sodyum kalsiyum değiştiricisi ve kalsiyum ATPaz ile kalsiyumun dışarı çıkışını uyarır, bu yüzden sonuç olarak hipokalsiüri ortaya çıkar.

Bartter ve Gitelman sendromunda kalsiyum ile ilgili bozuklukların patogenezi kısmen açıkken magnezyum ile ilgili bozuklukların patogenezi daha karışıktır. Gitelman sendromunda ciddi hipomagnezemi görülürken, Bartter sendromunda bu görülmez. Bu sonuç şaşırtıcıdır çünkü magnezyumun Henle kulpu boyunca geri emilimi distal tübüle göre daha fazladır ve hemen verildiğinde DCT diüretikleri loop diüretiklerine göre daha az magnezyum atılımına sebep olur. Bugüne kadar magnezyum kaybını Gitelman sendromlu hastalarda oluşturan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır.

SLC12A3 mutasyonunun aynı zamanda farklı klinik varyasyonları sahiptir, bunlardan biri klasik Bartter sendromu ile benzerlik gösteren klinik formudur. Shih-Hua Lin ve arkadaşlarının Gitelman sendromunun fenotipik varyasyonları ile ilgili yaptığı çalışmada sadece SLC12A3 mutasyonunu olan iki Gitelman sendromlu hasta da klasik Bartter sendromuna benzer olarak hipokalemik metabolik alkaloz, normal plazma magnezyum düzeyi, normal idrar kalsiyum atılımı ve poliüri görülmüştür.[36]



Şekil 8. Şematik olarak distal tübülde tuz reabsorbsiyon basamakları tasvir olunmaktadır.[63]

Distal tübül epitelyum hücresinin bazolateral membranında fonksiyon gösteren Na-K ATPaz sayesinde hücre içerisinden Na^+ iyonları hücre arası boşluğa geçmekte eş zamanlı olarak K iyonları hücre içine alınmaktadır. Bunun sonucu, hücre içerisinde düşük Na^+ iyonu konsantrasyonu oluşmaktadır, bu luminal yüzeyden Na^+ iyonlarının emilim prosesini tetiklemektedir. Sodyum ve klor iyonları ile eş zamanlı olarak luminal yüzeyde fonksiyon gösteren Na-CI kotransporteri vasıtasıyla hücre içerisine alınmaktadır, daha sonra Na^+ iyonları Na -K ATP az pompası ile, klor iyonları ise CIC-Kb klor kanalı ile hücre arası boşluğa iletilmektedir. Kalsiyum iyonları TRPV5 adlı luminel yüzeyde olan kalsiyum kanalları ile hücre içerisine alınmaktadır, daha sonra Ca ATP az ve Na-Ca proteini ile hücre arası boşluğa iletilmektedir.[37]

Gitelman sendromunda prostoglandin E2 düzeyi normal ya da hafif yükselmiştir, bu nedenle NSAI tedavisinden daha az fayda görmektedir. Fakat bazı fenotipler de ise PG2 düzeyi yüksek olup, NSAİ tedavisinden fayda görmektedir.[38]

Fenotipik olarak hipokalemi ve renal tuz kaybı olan 65 hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, 3 hasta da SLC12A3 geninde heterozigot mutasyon saptanmıştır. Bütün bunlar bazı Gitelman sendromlu hastaların heterozigot mutasyon sonucu da ortaya çıkabileceğini göstermektedir.[39]

2.3. Değerlendirme ve Tanı

Bartter ve Gitelman sendromu sıklıkla nedeni açıklanamayan hipokalemi, metabolik aklaloz ve normal / hafif hipotansif hastalar da şüphelenilir fakat temel olarak bir dışlama tanılarıdır. Bu hastalarda öncelikle hipokalemik metabolik alkalozun en sık nedenleri ekarte edilmelidir. Bunun için ayrıntılı öykü, fizik muayene, idrar klor konsantrasyonu ölçümü ve diüretik / laksatif istismar öyküsü araştırılmalıdır.

Tablo 1. Klasik Bartter sendromu ile Gitelman sendromu arasındaki farklar

Bulgular	Klasik Bartter sendromu	Gitelman sendromu
Başlangıç yaşı	Bebeklik/çocukluk çağı	Erişkin yaş
Poliüri-polidipsi	Sık	Nadir
Dehidratasyon	Sıklıkla var	Yok
Tetani	Nadir	Sık
Büyüme geriiliği	Var	Yok
Hiperkalsemi	Yok	Var
İdrarda kalsiyum	Yüksek	Düşük
Nefrokalsinozis	Nadir (neonatal tipinde sık)	Yok
Serum magnezyum	Normal	Düşük

Bartter ve Gitelman sendromu tanısı genellikle klinik olarak konulur ve tedaviye başlanılır daha sonra tanıyı doğrulamak ve hangi mutasyonla ilgili olduğunu kesinleştirmek için genetik konsültasyon istenir. Bartter ve Gitelman sendromları arasındaki farklılıklar ise (Tablo 1) de sunulmuştur.

Spot idrarda veya 24 saatlik toplanan idrarda bakılan kalsiyum kreatinin oranı, Bartter ve Gitelman sendromunun ayırımında yardımcı olabilmektedir. Bartter sendromunda idrar kalsiyum düzeyi artmıştır, Gitelman sendromunda ise azalmış veya normal olarak saptanır.

İdrar kalsiyum kreatinin oranının ve idrar kalsiyum düzeyinin normal değerlerinin aralığı geniş olup yaş, vücut ağırlığı, idrar ozmolaritesi ve bilinmeyen nedenlere göre değişir. Yetişkinlerde 24 saatlik idrarda, kalsiyum düzeyinin üst sınırı yaklaşık olarak kadınlarda 275 mg (6,9 mmol) /gün, erkeklerde 300 mg'dır (7,5 mmol) / gündür. Yetişkinlerde idrar kalsiyum kreatinin oranının üst sınırı ise yaklaşık olarak 200mg/g'dır (565 mmol/mol) [40]

2.4. Ayırıcı Tanı

Bartter ve Gitelman sendromu tanısı konmadan önce normal veya düşük kan basıncı ile beraber olan hipokalemi ve metabolik alkalozun diğer nedenleri dışlanmalıdır.

- **Kronik Kusma:** Kronik kusmada idrar klor atımı azalır, sıklıkla idrar klor düzeyi 25mEq/l den azdır. Bartter ve Gitelman sendromlu hastalarda ise tipik olarak 40mEq/l den yüksektir. Bununla beraber günlük idrar klor atılımının diyet de aldığı tuz miktarıyla orantılı olduğu aklımızda olmalıdır. Ayrıca kronik kusması olan hastalarda fizik muayenede asidik gastrik salgılara maruz kalma sonucu dişlerde erozyon ve parotit görüle bilir.[41]
- **Diüretik istismarı:** Nedeni açıklanamayan tüm hipokalemik çocuk hastalarda, diüretik istismarı hep aklımızda bulunmalıdır. Diüretik ilacın aktivitesi yüksek olduğu zaman idrar klor atılımı artar, ilacın etkinliği azaldıkça ise idrar klor atılımı azalır. Bu nedenle diüretik istismarcılarında ardışık bakılan idrar klor konsantrasyonu oldukça değişkendir. Sonuç olarak farklı günlerde ve farklı zamanlarda ölçülen idrar klor düzeyi diüretik istismarının tanısını koymakta yardımcı olmaktadır.[42]
- **Diğer:** Bazı hastalıklar böbrek dışı sıvı veya tuz kaybına neden olarak hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloza sebep olmaktadır. Bu klinik tablolarda idrar klor düzeyinin düşük olması Bartter ve Gitelman sendromundan ayırt etmede önemli rol oynar. Bu durumlar Psödo-bartter ya da Psödo-Gitelman sendromu olarak adlandırılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Psödo-Bartter sendromu (nonrenal tuz kaybı) nedenleri

Diüretik istismarı
Dirençli kusma
Kistik fibrozis
Konjenital klor diyaresi
Kronik laksatif kullanımı
Hipomagnezemi
Nazogastrik drenaj
Aminoglikozid toksisitesi
Sisplatin toksisitesi
Bebeklerin klor fakir mama ile beslenmesi
PDA*' lı bebeklerde prostoglandin kullanımı
Mitokondrial sitopati
Sjögren sendromu

*Patent duktus arteriozus

2.4.1. Tiyazid ve Loop Diüretiklerine Yanıt Testi

Gitelman sendromlu hastalarda distal tübülde tiyazid hassas Na -CI kotransportunda (NCCT) defekt olması nedeni ile, bu hastalarda tiyazid diuretiklere azalmış yanıt izlenir, aynı şekilde Bartter sendromlu hastalarda loop diüretiklere azalmış yanıt görülür. Buna dayanarak tiyazid ve loop diüretk yanıt testi yapılabilmektedir. Bu testin birçok yan etkisi nedeniyle günümüzde artık tanı amaçlı kullanımı önerilmiyor.[43]

2.4.2. Prenatal Tanı

Polihidramniyoz (Tablo 3) genellikle ultrasonografi ve AFP düzeyi ile belirlenir. Bu yollarla tanı açıklanamadığı zaman renal ya da kolon kaynaklı tuz kaybından şüphe edilmelidir. Özellikle aile öyküsünün olması ise bu şüpheyi kuvvetlendirir.

Tablo 3. Polihidroamniyoz nedenleri

Polihidramniyoz Nedenleri
Fetal yapısal anomaliler
Fetal kromozom anomalileri
Yüksek fetal kardiak debi yapan durumlar
İkizden ikize transfüzyon sendromu
Maternal diabetus mellitus
Fetal nöromüskuler hastalıklar
Fetal enfeksiyon (parvovirus)
Fetal Bartter sendromu

Yapılan çalışmalarda renal tuz kaybı tanısı düşünülen hastalarda amniyotik sıvı klor konsantrasyonu ölçümü oldukça faydalı olduğu görülmüştür. 25.haftada amniyotik sıvıda normal klor konsantrasyonu yaklaşık olarak 109 mEq/l dir, 37. haftada ise yaklaşık olarak 107 mEq/l dir. Genellikle antenatal Bartter sendromun da ve konjenital klor kaybettiren diyarede de amniyotik sıvıda klor düzeyi yüksektir. Proesmans W. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antenatal Bartter sendromlu 4 hasta da prenatal dönemde amniyotik sıvıda bakılan klor düzeyi 114 - 123 mEq/l arasında olduğu görülmüştür.[44] Tourne G ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise amniyotik sıvıda klor düzeyinin 112 mEq/l üzerinde olduğu görülmüştür.[45]

Prenatal Bartter sendromu tanısı alan hastalarda eğer şiddetli polihidroamniyoz izlenirse, amniyon sıvısının üretimini yavaşlatmak için 31. haftaya kadar NSAI tedavisi kullanılabilir, 32.haftadan sonrası ise NSAI erken doğum ve PDA riski artırdığı için

önerilmiyor. Gebeliğin 3.trimesterinde şiddetli polihidroamniyoz olursa amniyon sıvısı drene edilerek boşaltılabilir.[45] Sonuç olarak bu hastaların prenatal tanı alması doğum öncesi ve doğum sonrası yönetimi kolaylaştırmaktadır.

2.5. Tedavi

Bartter veya Gitelman sendromundaki tübüler defektler düzeltilemez (böbrek nakli hariç). Bu nedenle tedavi yaşam boyu olmalı, tedavide temel hedef elektrolit düzensizliğinin ve dehidratasyonun düzeltilmesidir.

Terapötik yaklaşımlar:

- Sodyum, potasyum ve magnezyum takviyesi- özellikle sodyum ve potasyum desteği olarak sodyum klor ve potasyum klor alımı önerilir.
- Prostaglandin sentetaz inhibitörleri- en sık kullanılan prostaglandin sentetaz inhibitörü indometazindir. Optimal terapötik doz Bartter ve Gitelman sendromlu hastalarda farklılık gösterir. Bartter sendromunda Henle kulpunu çıkan kalın kolundaki defekt renal prostaglandin E2 (PGE2) üretimini artırır, bu olay aynı zamanda loop diüretik kullanımınında da ortaya çıkar. Bartter sendromu tip I, II, IV ve IVb de PGE2 düzeyi belirgin olarak artar. Bu hastalarda NSAİ ilaçlar tedavinin önemli bir bileşeni olup, anormalliklerin birçoğunu düzeltir, fakat GIS ve renal yan etkileri nedeniyle yakın takip edilmesi gerekir.[46] Gitelman sendromlu hastalarda genellikle PGE2 düzeyini çok yüksek olmasa da bazı hastalarda NSAİ etkili olduğu görülmüştür.[46-48]
- ACE inhibitörleri- angiotensin II ve aldosteron düzeyini azalttıkları için yardımcı tedavi olarak kullanılabilirler.[49,50] Bartter ve Gitelman sendromlu hastalarda angiotensin II düzeyinin hızlı azalması hipotansiyona neden olabilir, bu nedenle ACE inhibitörleri düşük dozdan başlanması önerilir.[51]
- Böbrek transplantasyonu -Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda uygulanır.[52,53,54] Bartter ve Gitelman sendromlu hastalarda renal transplantasyon mevcut anormalliklerini tam düzeltir ve hastalık tekrarlamaz.

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, 2004-2020 yılları arasındaki son 16 yılda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniğine müracaat edip Bartter ve Gitelman sendromu tanısı alan ve halen aktif olarak takibimizde olan hastalarda retrospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya toplam 33 çocuk hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların 29'u akraba evliliğinden doğmuştu. Hastaların tanı anındaki ve takip sürecindeki klinik, laboratuvar verileri ve genetik tetkikleri değerlendirildi. Veriler hastane bilgi sistemi Enlil kullanılarak ve hastane arşivinden hasta dosyaları taranıp incelenerek elde edildi.

Çalışma, Çukurova Üniversitesi etik kurulunun 4 ekim 2019 tarihindeki 92 toplantısında onaylandı.

3.1. Hastaların Tanı Kriterleri

Klor dirençli metabolik alkalozu olan hastalar genetik sonuçları değerlendirilmeden önce Tablo 4'de gösterilen tanı kriterleri kullanılarak sınıflandırıldı.

Tablo 4. Bartter ve Gitelman sendromu tanısı konulurken genetik sonuçları dışında sınıflandırmada kullanılan kriterler.

Klor dirençli metabolik alkaloz (ph>7,45)
Hipokalemi (< 3,5mEqL)
Prental/ natal doğum öyküsü
Klinik bulguların başlama yaşı
Tekrarlayan dehidratasyon atakları
Poliüri ve polidipsi varlığı
Serum magnezyum (Hipomagnezemi/normal magnezyum düzeyleri)
Normal kan basıncıyla (KB) birlikte hiperreninemik hiperaldosteronizm
İdrar kalsiyum atılımı (hiperkalsiüri/hipokalsiüri)
Nefrokalsinozis varlığı
Kas güçsüzlüğü, yorgunluk ve el ve ayaklarda kramp öyküsü

3.2. Hastaların Fenotipik ve Genotipik Özelliklerine Göre Sınıflandırılması

Hastalar fenotipik olarak üç farklı sınıfda değerlendirildi. Bunlar:

- **Antenatal BS-** Antenatal (polihidramniyoz, erken doğum) öyküsü veya neonatal (yaşamın ilk ayı içinde) başlangıcı varsa.
- **Klasik BS-** Hastalık yaşamın ikinci ayından itibaren başlarsa ve perinatal öykü olmaksızın ortaya çıkarsa.

- **Bartter- Gitelman karışık grup**- Hiperkalsiüri/nefrokalsinozis olmadan hipomagnezemi ile karakterize ise.
- **Gitelman sendromu**- normal kan basıncı ile birlikte hipokalemi, metabolik alkaloz, hipomagnezemi, hipokalsiüri, kas güçsüzlüğü ve yorgunluk varsa.

Tez çalışması kapsamında yapılan moleküler genetik çalışmalar Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi) bünyesinde yapıldı. Bu çalışmalarda kullanılmak üzere seçilen hastalardan 2 cc periferik kan örneği toplandı. Alınan periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu otomatize sistem (QiaSymphony, Qiagen, Almanya) ve hazır kitler (DNAmidi kit, Qiagen, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. DNA izolasyonu gerçekleştirilen örneklerin konsantrasyonu ölçülerek (Qubit, ThermoFisher, ABD) yeni nesil dizileme işlemleri için yeterli miktarda DNA eldesinin sağlandığı tespit edildi.

Yeterli miktarda DNA elde edilen örnekler *SLC12A3, CLCNKB* genlerini içeren yeni nesil dizileme panelleri ile kütüphane hazırlığı aşamasına alındı.

Kütüphane hazırlığında öncelikle "fragmentasyon" aşamasına alındı ve örnekler fragmente edildi. Sonrasında "ligasyon" aşamasında örneklere ilk barkodları iliştirildi. "Target PCR" aşamasında dizaynı merkez bünyesinde yapılan çok genli panele yönelik hedef bölgeler PCR yöntemiyle çoğaltıldı. "Universal adaptör PCR" aşamasında, hazırlanan örneklere ikinci barkodları ve sekanslama adaptörleri iliştirildi. Sonrasında oluşturulan kütüphanelerin qPCR ile kalite ve miktarları ölçüldü ve ölçümlere uygun olarak kütüphane havuzu oluşturuldu. Oluşturulan kütüphane havuzu MiSeq (Illumina, ABD) yeni nesil dizileme sistemine yüklenerek dizilendi.

Hasta örneklerine ait elde edilen sekans verilerinin biyoinformatik analizleri 3 aşamada gerçekleştirildi. Öncelikle dizileme verilerinin kalite kontrolleri yapılarak elde edilen verilerin analizler için uygunluğu tespit edildi. Sonrasında ise elde edilen verilerin varyant analizleri ve tespit edilen varyantların klinik olarak anlamlarının değerlendirilmeleri yapıldı. Tespit edilen değişikliklerin her biri önce veri bankaları aracılı (Human Genome Mutation Database (HGMD), NCBI dbSNP database, PubMed ve hastalığa özgün veri kaynakları) değerlendirildi. Daha önce tespit edilmemiş ya da klinik önemi bilinmeyen varyantların olası etkisi (patojenikten benigne kadar geniş bir spektrumda) en az üç ayrı in-siliko analiz aracı (PolyPhen2, SIFT, MutationTaster vb) kullanılarak analiz edildi. Yapılan analizler sonucunda tespit edilen hastalık etyolojisi

ve/veya prognostik öneme sahip olan varyantların klinik raporlaması uluslararası standartlara uygun olarak ilgili uzmanlar (Tıbbi Genetik alanında uzman hekim) tarafından yapılarak sonlandırıldı.

Hastaların genetik analizleri sonucu dosyalarından tarandı. Tablo 5'de hastalıklara özgü saptanan genetik analiz sonuçlarına göre tiplendirme yapıldı.

Tablo 5. Bartter ve Gitelman sendromu olan hastalarda tiplere göre beklenen gen mutasyonları

Tanı	**Genetik mutasyon**
Tip 1 BS*	SLC12A1
Tip 2 BS	KCJN1
Tip 3 BS	CLCNKB
Tip 4 BS	BSND
Tip 5 BS	CaSR
Gitelman sendromu	SLC12A3

***** Bartter sendromu

Hastaların cinsiyeti, boy ve vücut ağırlığı standart sapma skoru (SDS), tanı yaşı, takip süresi, başvuru semptomları (kusma, poliüri, polidipsi, dismorfik yüz, kas güçsüzlüğü, kramp, tetani, halsizlik, işitme kaybı), doğum ağırlığı, doğum haftası, polihidramniyoz öyküsü tekrarlayan dehidratasyon atak öyküsü ve ek hastalık varlığı kaydedildi. Hastaların kullandığı ilaçları, yan etkileri ve tedaviye uyumu kaydedildi.

Laboratuvar değerleri olarak başvuru ve son muayene sırasındaki kan gazı değerleri (pH, CO_2, HCO_3, BE), serum sodyum, potasyum, klor, kan üre azotu (BUN), kreatinin, kalsiyum, magnezyum, albümin, renin, aldosteron, D vitamin, PTH düzeyi ve idrar dansitesi, ph, idrar kalsiyum, klor, kreatinin, protein, düzeyleri kaydedildi.

Kan biyokimyasında BUN, kreatinin enzimatik-fotometrik (Beckman Coulter AU5800) yöntemiyle, sodyum, potasyum ve klor ISE (Beckman Coulter AU5800) yöntemiyle çalışıldı. Kan magnezyum, kalsiyum ve idrar kalsiyum fotometrik (Beckman Coulter AU5800) yöntemiyle çalışıldı. Parathormon CL (Beckman Coulter UniCel -Dxl) yöntemiyle çalışıldı. İdrar kreatinin alkaline picrate IF CC-IDMS standardized (Beckman Coulter -AU5800) yöntemiyle çalışıldı. Kan gazında pH ve HCO_3 değeri ABL800 FLEX kullanılarak hesaplandı. Renin ve aldestron RIA (Perkinelmer Wizard II 2470) yöntemiyle çalışıldı. 25 OH Vitamin D düzeyi HPLC (Thermo Scientific Dionex Ulimate 3000RS UHPLC) yöntemiyle çalışıldı.

Hastaların başvuru anındaki ve son takiplerindeki GFR değerleri Schwartz formülü ile hesaplandı.

GFR = k* x [Boy(cm)/serum Cr(mg/dl)]

*k değeri 0,413

Renal USG sonuçlarına dosya kaydından ulaşıldı. Hastalarda nefrokalsinozis varlığı, böbrek parenkim ekojenitede değişikliklerin olup olmadığı kayıt edildi.

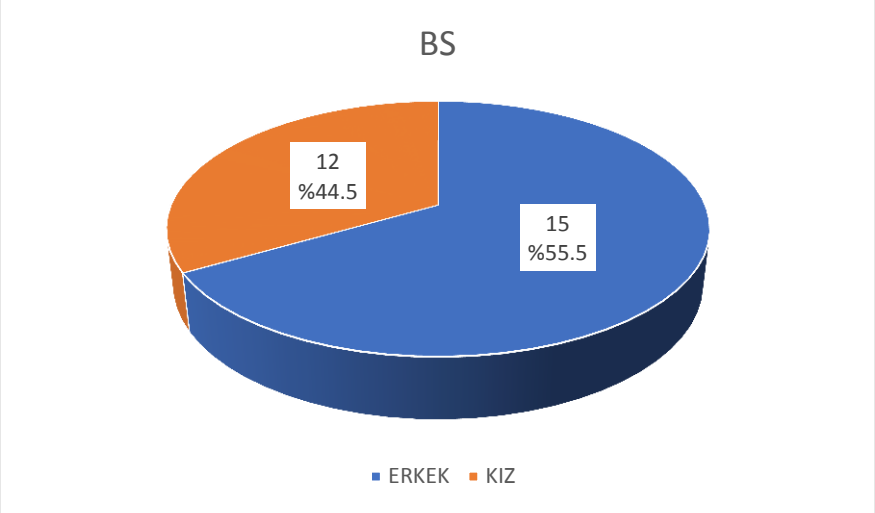
3.3. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama, sapma ve minimum -maksimum olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında Ki kare testi ve Fischer'ın Kesinlik Testine başvuruldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymayan gruplarda İndependent Samples Kruskal Wallis testi kullanıldı. KBH evreleri arasındaki uyumluluk düzeyini belirlemede Cohen Kappa testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0,05 olarak alındı.

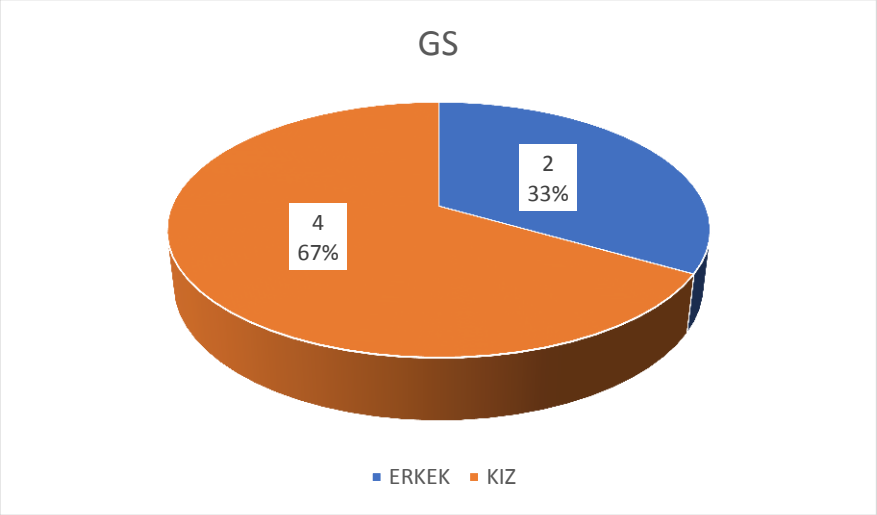
4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

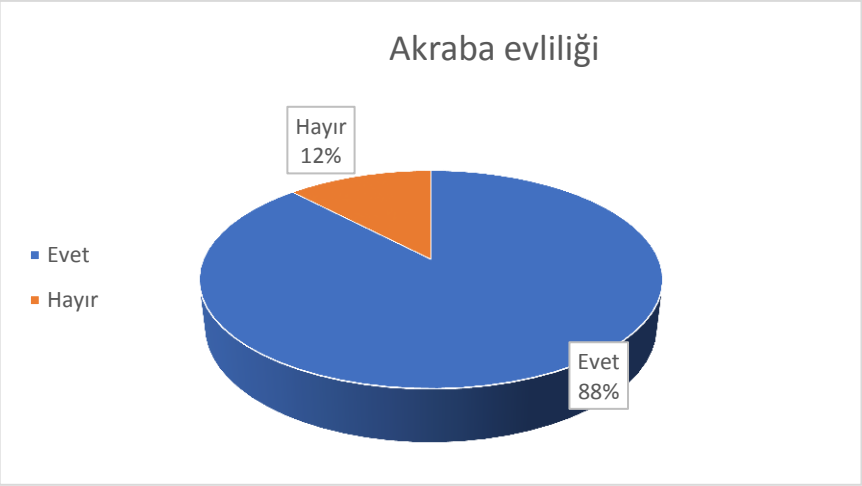
Bartter sendromu tanısıyla izlenen 27, Gitelman sendromu tanısıyla izlenen 6 hasta çalışmaya dahil edildi. Bartter sendromlu 27 hastanın 15'i (%55,5) erkek, 12'si (%44,5) kız cinsiyetinde idi (Şekil 9). Gitelman sendromu tanısıyla çalışmaya alınan 6 hastadan 2'si (%33,3) erkek, 4'ü (%66,6) kız cinsiyetinde idi (Şekil 10). Bartter ve Gitelman sendromlu hastalarımızın 29'u (%87,8) akraba evliliğinden doğmuştu (Şekil 11). BS'lu 24 aileden 27 çocuk, GS'lu 5 aileden 6 çocuk mevcut idi.



Şekil 9. Bartter sendromlu (BS) hastaların cinsiyet dağılımı



Şekil 10. Gitelman sendromlu (GS) hastaların cinsiyet dağılımı



Şekil 11. Bartter ve Gitelman sendromlu hastaların akraba evliliği oranı

Bartter Sendromlu hastaların tanı yaşları, takip süreleri, genetik sonuçları, akrabalık öyküsü ve ailede benzer öykü varlığı Tablo 6'da gösterilmiştir. Aynı şekilde Gitelman sendromlu hastaların tanı yaşları, takip süreleri, genetik sonuçları, akrabalık öyküsü ve ailede benzer öykü varlığı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Bartter sendromlu hastaların bilgileri

Hasta	Cinsiyet	Tanı yaşı (ay)	Akrabalık	Ailede benzer öykü	Mutasyon olan gen	Nukleotid	Protein	Status	Takip süresi (yıl)
1	K	0,5	Var	Var	BSND	(C.22C>T)	p.R8W	Homozigot	3
2	K	1	Var	Var	SLC12A1	(c.1631C>A)	p.P544H	Homozigot	4
3	E	9	Var	Var	-	-	-	-	1
4	K	1	Var	Yok	-	-	-	-	13
5	E	4	Yok	Yok	CLCNKA	(c.1159C>T)	p.L387F	Heterozigot	0,2
6	K	54	Yok	Yok	-	-	-	-	16
7	E	2,5	Var	Yok	SLC12A1	-	-	Homozigot	13
8	K	1	Var	Var	-	-	-	-	2
9	E	1	Var	Yok	-	-	-	-	10
10	K	5	Var	Yok	CLCNKB	(TÜM GEN DELESYON)		Homozigot	5
11	E	0,5	Yok	Yok	-	-	-	-	0,4
12	E	72	Var	Yok	CLCNKB	(c.845_847delTCT)	p.283delF	Homozigot	13
13	K	1	Var	Var	CLCNKB	(TÜM GEN DELESYON)		Homozigot	6
14	K	7	Var	Var	CLCNKB	(2-20 EKZON ARASI DELESYON)		Homozigot	9
15	E	24	Var	Yok	SLC12A1	(c.1631C>A)	p.P544H	Homozigot	2
16	E	3	Var	Yok	CLCNKB	(2-20 EKZON ARASI DELESYON)		Homozigot	9
17	E	6	Var	Yok	-	-	-	-	7
18	K	0,5	Var	Yok	CLCNKB	(2-20 EKZON ARASI DELESYON)		Homozigot	14
19	K	4	Var	Yok	-	-	-	-	0,5
20	K	18	Var	Yok	-	-	-	-	2
21	E	5	Yok	Yok	-	-	-	-	8

Tablo 6'nın devamı

22	E	84	Var	Yok	CLCNKB	(c.499-1dupG)	IVS5-1dupG	Homozigot	2
23	E	84	Var	Yok	CLCNKB	(c.226C>T)	p.R76*	Homozigot	1
24	E	8	Var	Var	CLCNKB	(2-16 EKZON ARASI DELESYON)		Homozigot	14
25	E	2	Var	Var	CLCNKB	(2-20 EKZON ARASI DELESYON)		Homozigot	4
26	K	4	Var	Var	-	-	-	-	10
27	E	1	Var	Yok	-	-	-	-	14

Tablo 7. Gitelman sendromlu hastaların bilgileri

Hasta	Cinsiyet	Tanı yaşı (ay)	Akrabalık	Ailede benzer öykü	Genetik Mutasyon	Nukleotid	Protein	Status	Takip süresi (yıl)
1	K	144	Var	Var	SLC12A3	(c.602-16G>A)	IVS-16G>A	Homozigot	6
2	K	84	Var	Yok	SLC12A3	(c.1049C>T)	p.S350L	Homozigot	0,5
3	E	180	Var	Var	SLC12A3	(c.602-16G>A)	IVS4-16>A	Homozigot	8
4	K	192	Var	Var	SLC12A3	(c.602-16G>A)	IVS4-16>A	Homozigot	9
5	E	168	Var	Yok	SLC12A3	(c.1387G>A)	p.G463R	Homozigot	2,5
6	K	180	Var	Yok	SLC12A3	(c.2576T>C)	p.L859P	Homozigot	0,5

Bartter ve Gitelman sendromu tanısı ile başvuran hastaların cinsiyet ve fenotipik özelliklerine göre dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Bartter ve Gitelman sendromu tanısı ile başvuran hastaların cinsiyet ve fenotipik özelliklerine göre oranları ve birbiriyle karşılaştırılması

Cinsiyet	aBS*	kBS**	Karışık	GS***
Erkek	6	9	0	2
Kız	5	6	1	4
TOPLAM	11	15	1	6

* antenatal Bartter sendromu
**klasik Bartter sendromu
***Gitelman sendrom

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 10 tanesi CLCNKB mutasyonu (6'si erkek, 4'ü kız), 3 tanesi SLC12A1 (2'i erkek, 1'i kız), 1 tanesi BSND (kız), 1 tanesi CLCNKA heterozigot (kız), 6 tanesi SLC12A3 (2'si erkek, 4'ü kız) genetik mutasyonlarına sahipti.

Çalışmaya alınan hastaların mutasyonlarına göre fenotipik özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların genetik mutasyonlarına göre fenotipik özellikleri

Mutasyon tipleri	Toplam hasta sayı	aBS*	kBS**	Karışık	Gitelman
SLC12A1	3	3	0	0	0
BSND	1	1	0	0	0
CLCNKB	10	2	7	1	0
CLCNKA	1	0	1	0	0
SLC12A3	6	0	0	0	6

* antenatal Bartter sendromu
**klasik Bartter sendromu

Hastaların klinik fenotipik özelliklerine göre tanı yaşı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık varken (p<0.001), cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 10, p=0.074).

Tablo 10. Fenotipik özelliklerine göre gruplar arasında tanı yaşı ve cinsiyet açısından farklılık

	Fenotipik			p değeri
	aBS (n=11)	kBS (n=15)	GS (n=6)	
TanıYaşı (ay)[a]	3,1±6,9 1,0(0,5-24,0)	24,1±31,7 6,0(2,0-84,0)	158,0±39,7 174,0(84,0-192,0))	<0,001
Cinsiyet[b]				
Erkek	6(54,5)	9(80,0)	2(33,3)	0,074
Kız	5(45,5)	6(20,0)	4(66,7)	

[a] ortalama±standart sapma medyan(min-maks)
[b] n (%).

Olgular doğum öyküsüne göre değerlendirildiğinde; çalışmaya alınan 27 BS'lu hastanın doğum hafta ortalamaları 34 (28-40)'dü. Toplam 7 (%25) hastada erken doğum öyküsü mevcuttu. Olgular içinde en düşük doğum ağırlığı 880 gr idi. Erken doğum öyküsüne sahip hastaların hepsi fenotipik olarak antenatal BS kiniğine sahipti ve bu hastalardan 3'ü SLC12A1, 1'i BSND mutasyonuna sahipti; diğer vakaların genetik sonucu mevcut değildi. Antenatal BS tanısı alan CLCNKB mutasyonuna sahip olan iki olguda ise erken doğum öyküsü mevcut değildi. Prematüre görülme sıklığı aBS grubundaki hastalarda, kBS ve GS grubunda yer alan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksekti (p<0,05).

Çalışmaya alınan BS hastalarının 13/27 (%48)'sinde polihidramniyoz öyküsü mevcuttu. Bunlardan 6/13 (%46,1)'sı erken doğum ile sonuçlanmış ve klinik olarak aBS ile uyumluydu. Polihidramniyoz öyküsü olan hastaların 7/13'ünde (%53,8) ise erken doğum öyküsü yoktu ve klinik bulguları yenidoğan döneminden sonra ortaya çıkmıştı, fenotipik olarak klasik BS'u ile uyumluydu. Gitelman sendromu tanısı alan hiçbir hastanın polihidramniyoz öyküsü yoktu. aBS grubunda yer alan hastalarda Polihidro

amniyoz görülme sıklığının, kBS ve GS grubunda yer alan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptandı (p<0,05). Polihidramniyoz öyküsünün çalışmaya alınan genetik tanısı belli olan hastalar arasında görülme oranı Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Polihidramniyoz öyküsünün çalışmaya alınan genetik tanılı hastalar arasında görülme oranı

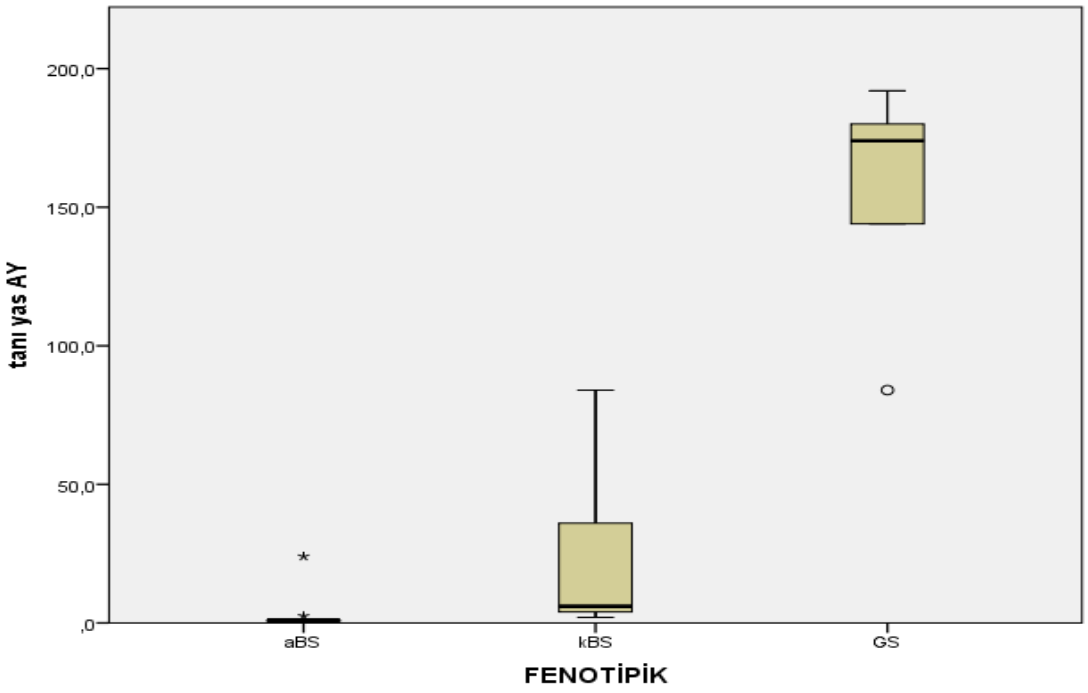
Mutasyon tipleri	Toplam hasta sayısı	Polihidramniyoz	Oran (%)
SLC12A1	3	2	66,6
BSND	1	1	100
CLCNKB	10	3	30
CLCNKA	1	0	0
SLC12A3	6	0	0

Çalışmaya alınan olgular tanı yaşlarına göre değerlendirildiğinde; 27 BS'lu hastanın tanı yaş ortalaması 14,92±25,9 (0,5- 84) ay. İlk bir ayda tanı alan hasta sayı 9/27 (%33,3) bulundu. İlk bir ayda tanı alanların (9/27) hepsi fenotipik olarak antenatal BS kliniğine sahipti ve bu hastalardan 3'ünde SLC12A1, 1'inde BSND ve 2'sinde CLCNKB mutasyonu mevcuttu.

Hastaların takip süreleri ile gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlenirken (p>0,05), tanı yaşı ile gruplar arasındaki bulguların istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edildi (p<0,05) (Tablo 12). Gruplar arasındaki anlamlı farklılığın kaynağının belirlemek için yapılan Post Hoc analizi sonucunda aBS grubunda yer alan hastaların, kBS (p=0,008) ve GS (p=0,000) grubunda yer alan hastalara göre tanı yaşlarının istatistiksel açıdan anlamlı düşük oldukları belirlenirken (p<0,05), GS grubunda yer alan hastaların kBS grubunda yer alan hastaların tanı yaşlarından yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0,042; p<0,05) (Tablo 12) (Şekil 12).

Tablo 12. Hastaların tanı yaşı ve takip sürelerinin gruplar arasındaki farklılıklarının incelenmesi

	aBS	kBS	GS	Toplam	p	Post Hoc P
	Ort±ss (min-maks)	Ort±ss (min-maks)	Ort±ss (min-maks)	Ort±ss (min-maks)		Anlamlılık
Tanı yaşı (ay)	3,09±6,95 (0,05-24,0)	24,13±31,72 (2-84)	158,0±39,73 (84-192)	42,0±63,41 (5-192)	**0,000**	aBS-kBS; p=0,008 aBS-GS; p=0,000 kBS-GS; p=0,042
Takip süresi (yıl)	6,21±5,28 (0,4-14,0)	6,18±5,30 (0,2-16,0)	5,33±3,25 (0,5-9,0)	6,03±4,84 (0,2-16,0)	0,989	Anlamlı farklılık yok



Şekil 12. Hastaların tanı yaşı ile gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi

CLCNKB mutasyonuna sahip olan hastaların (10/27) tanı yaşı ortalaması 26,65±37,03 (0,5-84) ay, bu hastalar fenotipik olarak 7'si kBS, 1'i karışık ve 2'si aBS ile uyumlu idi. BSND gen mutasyonu olan kız hasta 15 günlük iken tanı almıştı. SLC12A1 gen mutasyonu sahip olan hastaların (3/27) tanı yaş ortalaması 9,16±12,86 (1-24) ay idi ve hepsi antenatal bartter sendromu kliniğine sahipti.

Gitelman sendromu tanısı alan hastaların 6/33 tanı yaş ortalaması 158,0±39,7 (84-192) aydı, 6'ı hastada da SLC12A3 mutasyonu mevcuttu.

Çalışmaya alınan hastalar başvuru şikayetleri açısından değerlendirildi. Bartter ve Gitelman sendromu tanısı alan çocukların başvuru şikayetleri/başvuru anındaki bulguları Tablo 13'de gösterildi. Gitelman sendromlu hastalardan sadece 2'inde poliüri ve polidipsi şikayeti mevcuttu ve bu durum dehidratasyon oluşturacak kadar şiddetli değildi. Dehidratasyon atağı görülme sıklığı aBS ve kBS grubunda yer alan hastalarda GS grubunda yer alan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Kas güçsüzlüğü kBS ve GS grubunda yer alan hastalarda görülme sıklığının yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0,05$). Polidipsi poliuri varlığı aBS ve kBS grubunda yer alan hastalarda yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$). İşitme kaybının aBS grubunda, kBS ve GS grubuna göre daha yüksek gözlenmesi istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 13. Bartter sendromu ve Gitelman sendromu tanısı alan çocukların tanı anındaki semptomları/şikayetleri

Fenotip	PM*	Poliüri/ polidipsi	BGG**	Nefrokalsinozis	Sağırlık	Dehidratasyon atağı	Tetani	Dismorfik yüz	Kusma	Kas güçsüzlüğü
aBS	7/11	9/11	9/11	5/11	2/11	9/11	0/11	8/11	4/11	0/11
kBS	0/15	13/15	10/15	3/15	0/15	12/15	0/15	3/15	7/15	0/15
Karışık	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
GS	0/6	2/6	3/6	1/6	0/6	0/6	1/6	0/6	1/6	4/6

* erken doğum
** Büyüme ve gelişme geriliği
aBS - antenatal Bartter sendrom
kBS- klasik Bartter sendrom

Olgular işitme kaybı açısından değerlendirildiğinde; tanı anında 2/27 (%7,4)'sinde işitme kaybı vardı ve her iki olguda aBS kliniğine sahipti (1 aBS hastada BSND gen mutasyonu mevcuttu).

Çalışmaya alınan hastalar büyüme gelişme geriliği açısından değerlendirildiğinde; BS hastalarının tanı anında boy ve kilo SDS ve son takiplerindeki boy ve kilo SDS'leri Tablo 14'de gösterilmiştir. aBS tanılı hastaların 9/11 (%81,8)'de, kBS ve karışık tip hastaların 11/16 (%68,7)'de, GS'lu hastaların 3/6 (%50)'sinde büyüme ve gelişme geriliği vardı. CLCNKB mutasyonlu olguların 6/10 (%60)'ında tanı anında büyüme ve gelişme geriliği mevcuttu. Tedavi altında takip sonrası boy ve ağırlık Z skoru (SDS) değerlendirildiğin de aBS 3/9 (%33,3)'ünde, kBS ve karışık tip olguların 3/11 (%27,2)'ünde, GS 1/3 (%33,3)'sinde ağırlık Z skorlarında (SDS) düzelme olduğu tespit edildi.

Tablo 14. Bartter Sendromlu hastalarda boy ve kilo gelişimi

Hasta	Doğum haftası	Doğum Ağırlığı	İlk Boy	Son Boy SDS*	İlk Kilo değerleri	Son kilo
1	32	1760	-4,0	-4,2	-4,2	-4,6
2	28	1800	-5,5	-3,19	-5,9	-4,7
3	38	3500	-3,8	0,64	-3,08	-7,03
4	38	2200	-2,36	-3,96	-3,8	-4,8
5	38	3700	-0,19	-1,3	-1,27	-0,02
6	38	3400	-3,13	-2,08	-1,46	-0,95
7	28	880	-3,1	-1,73	-5,6	0,67
8	34	2350	-3,1	-1,89	-4,1	-1,97
9	28	1400	-1,36	-0,67	-1,7	-1,2
10	40	2500	-3,2	2,15	-2,85	0,52
11	32	1760	-5,6	-5,8	-5,5	-5,2
12	38	3000	-0,08	-0,9	-0,02	0,86
13	38	3200	0,36	-4,2	-1,68	-2,25

Tablo 14'ün devamı

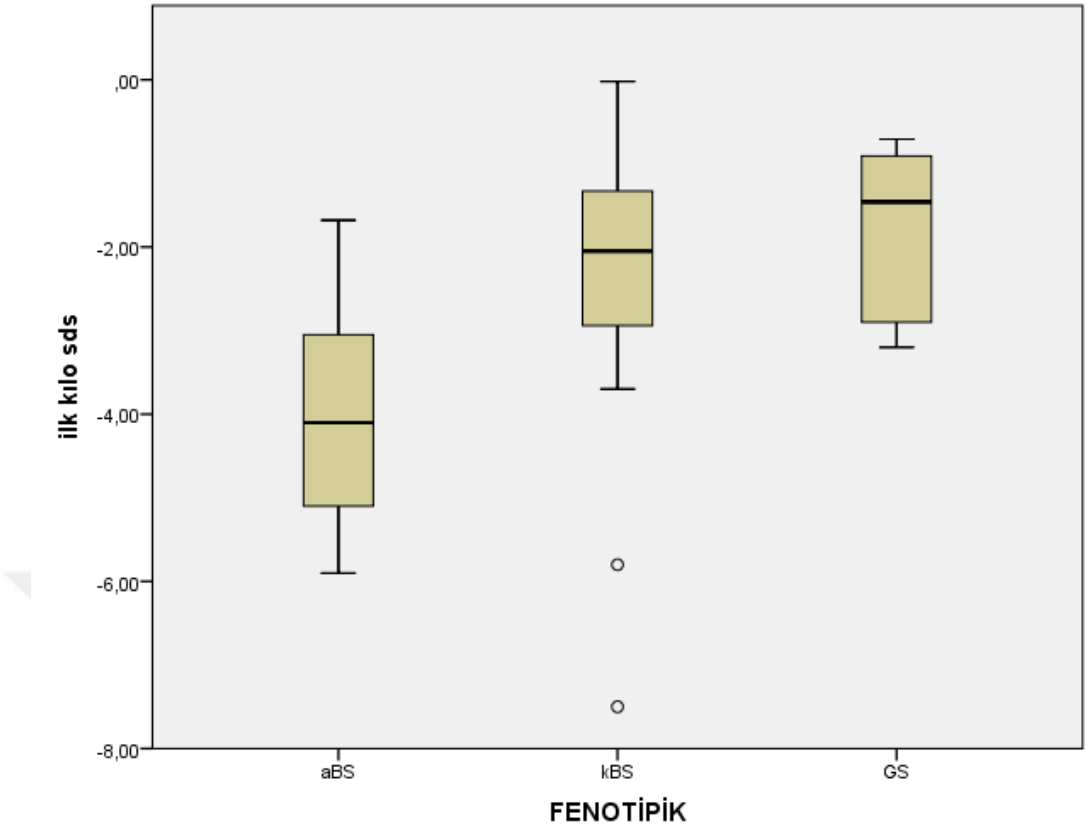
14	38	3300	-1,74	0,11	-2,7	-1,12
15	28	2000	-2,1	-1,05	-2,6	-3,4
16	38	4500	0,15	-2,4	-1,41	-0,71
17	38	3000	-5,7	-5,7	-5,8	-6,7
18	38	3000	-1,3	-5,6	-3,5	-5,8
19	39	3300	-0,98	-1,63	-2,84	-3,89
20	38	3200	-5,2	-1,5	-3,7	-4,6
21	38	3600	-1,64	-0,58	-0,57	1
22	38	3500	-2,39	-2,19	-2,05	-2,28
23	38	3000	-2,84	-2,84	-2,56	-2,5
24	38	3500	-6,8	-3,7	-7,5	-3,8
25	38	3200	-1	0,09	-1,26	0,06
26	38	3600	-1,26	-0,09	-1,43	0,01
27	38	3000	-3,66	-1,24	-4,7	-1,83

*standart sapma skoru

Hastaların boy ve kilo ölçümleri bulguları incelendiğinde; ilk boy SDS, son boy SDS, fark boy SDS, son kilo SDS ve fark kilo SDS bulguları ile gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi (p>0,05) (Tablo 15). İlk kilo SDS bulgularında ise aBS grubunda yer alan hastaların ortalama değerlerinin, kBS ve GS grubunda yer alan hastaların ortalamalarına göre düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Şekil 13) (p<0,05).

Tablo 15. Hastaların boy ve kilo ölçümlerinin gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi

	aBS (n: 11)	**kBS (n: 15)**	**GS (n: 6)**	**Toplam (n: 32)**	**P**
	Ort±ss (min-maks)	**Ort±ss (min-maks)**	**Ort±ss (min-maks)**	**Ort±ss (min-maks)**	
İlk boy SDS	-2,87±1,80 (-5,60-0,36)	-2,52±2,13 (-6,8-0,15)	-1,32±0,83 (-2,30 - -0,01)	-2,42±1,87 (-6,80-0,36)	0,261
Son boy SDS	-2,26±2,79 (-5,80-4,20)	-1,47±1,86 (-5,70-2,10)	-1,21±0,55 (-1,80 - -0,32)	-1,69±2,08 (-5,80-4,20)	0,533
Fark boy SDS	0,61±2,19 (-4,30-3,84)	1,05±2,19 (-2,55-5,30)	0,10±0,64 (-1,01-0,80)	0,72±1,98 (-4,30-5,30)	0,569
İlk kilo SDS	-3,93±-4,10 (-5,9 - 1,68)	-2,50±1,97 (-7,50 - 0,02)	-1,77±-1,05 (-3,2 - -0,71)	-2,85±1,82 (-7,50 - -0,20)	0,034
Son kilo SDS	-3,18±2,02 (-5,80 - 0,67)	-1,99±2,66 (-7,03 - 1,00)	-1,09±1,47 (-3,0 - 1,43)	-2,23±2,34 (-7,03 - 1,43)	0,186
Fark kilo SDS	0,75±2,35 (-2,30-6,27)	0,51±1,85 (-3,95-3,70)	0,68±1,18 (-0,50-2,34)	0,62±1,89 (-3,95-6,27)	0,952



Şekil 13. Hastaların ilk kilo SDS bulguları ile gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi

Gitelman sendromlu hastaların ilk tanı anında ve son takiplerindeki boy ve kile SDS'leri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Gitelman sendromlu hastaların hastalarda boy ve kilo gelişimi

Hasta	Doğum haftası	Doğum ağırlığı	İlk boy SDS*	Son boy SDS*	İlk kilo Değerleri	Son kilo
1	Miad	2400	-0,97	-0,95	-0,71	-0,7
2	Miad	3000	-2,3	-1,52	-2,93	-0,9
3	Miad	3000	-0,97	-0,32	-0,91	1,43
4	Miad	3000	-0,01	-1,02	-1,12	-1,62
5	Miad	3500	-2,0	-1,8	-1,8	-1,75
6	Miad	3000	-1,69	-1,7	-3,2	-3,0

*standart sapma değeri

Çalışmaya alınan hastalar ek sistem patoloji varlığı açısından değerlendirildi. Bartter sendromlu hastalarda mevcut ek sistem patolojileri Tablo 17'de gösterildi. Gitelman sendromu tanısı alan hastalarda ek sistem patolojileri Tablo 18'de gösterildi.

Tablo 17. Bartter sendromlu hastalarda saptanan ek hastalıkları

Hasta	Ek Sistem Patolojileri
1	Hipotiroidi, hiperkalsemi, tekrlayan İYE*, KBH (3 yaş)
2	Hiperokzalüri,
3	Kardeş ölüm öyküsü,
4	Sol gözde şaşılık, epilepsi,
5	Yok
6	Proteinuri,
7	GÖR**, ROP***, konjenital sağ fasiyal paralizi
8	Tekrarlayan ishal
9	Hiperokzalüri, enürezis
10	Yok
11	İntrakranial kalsifikasyon (CMV +)
12	Enürezis
13	2 kardeş ölüm öyküsü (ABY'den), mikrosefali
14	Paratiroid adenomu
15	Hiperokzalüri
16	Umbilikal herni,
17	Mental retardasyon
18	Motor mental retardasyon
19	Yok
20	Nörojenik mesane, GÖR**
21	Tekrarlayan ishal
22	Epilepsi
23.	Kolelitiyazis, pektus karinatum
24	Proteinüri, polikistik böbrek
25	Yok
26	Yok
27	Tekrarlayan ishal, mental retardasyon

* idrar yolu enfeksiyonu
** gastro-özofageal reflü
***prematüre retinopatisi

Tablo 18. Gitelman sendromu tanısı alan hastaların ek hastalıkları

Hasta	Ek sistem Hastalıkları
1	Yok
2	Alopesi, D vitamin dirençli rikets,
3	Enürezis FMF*
4	Elde lipom, FMF
5	Ellerde uyuşma, kardeş ölüm öyküsü,
6	Yok

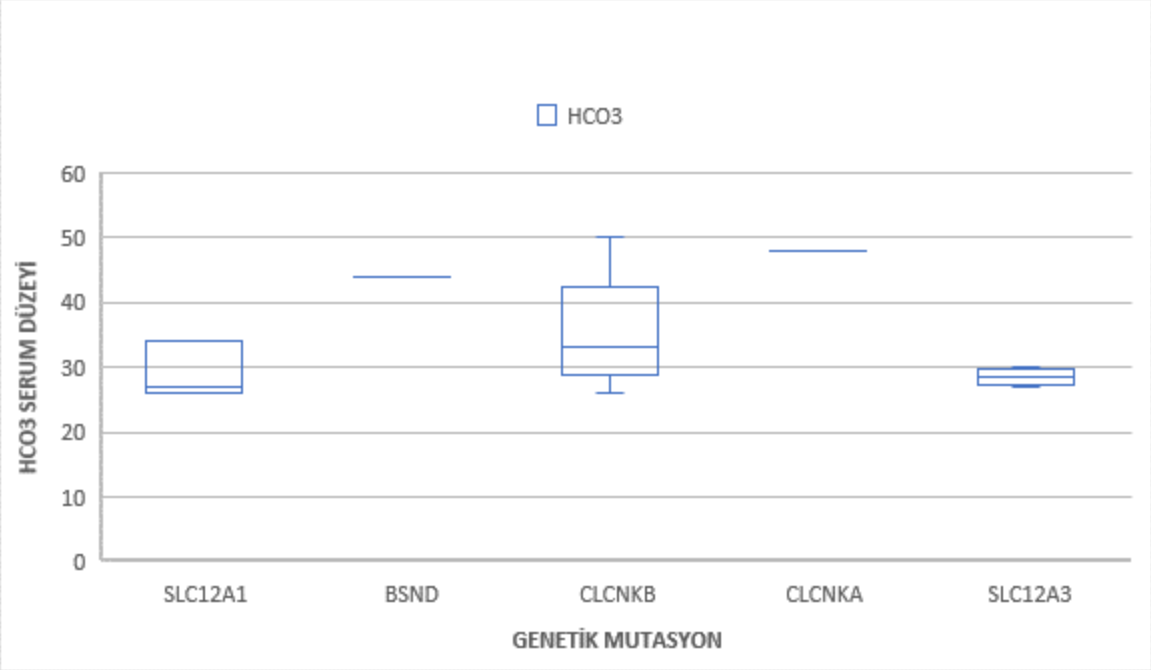
*Ailevi akdeniz ateşi

Çalışmaya alınan hastalar biyokimyasal sonuçlarıyla değerlendirildiğinde; tanı anındaki kan bikarbonat düzeylerine göre (HCO3 değerleri 26-35 arası olanlar, 35-45 arası olanlar ve >45 olanlar olarak) üç gruba bölündü. BS'lu hastalarda tanı anında bikarbonat düzeylerine göre dağılım tablo 19'da gösterilmiştir. Genetik tanılı BS'lu ve GS'lu hastalarda tanı anında bikarbonat düzeylerine göre dağılımı Şekil 14'de gösterilmiştir. Hastaların tanı anında bikarbonat düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık bulunmadı (Tablo 19, $p<0.05$).

Tablo 19. Bartter sendromlu hastalarda tanı anında bikarbonat düzeylerine göre dağılımı.

HCO3 Düzeyi	aBS** n*=11	kBS**** n=15	Karışık n=1	Gitelman sendromu n=6
26-35	9	10	1	6
36-45	1	2	0	0
>46	1	3	0	0

* hasta sayısı
** antenatal Bartter sendromu
*** klasik Bartter sendromu



Şekil 14. Hastaların mutasyonlarına göre tanı anında ortalama serum bikarbonat düzeyi

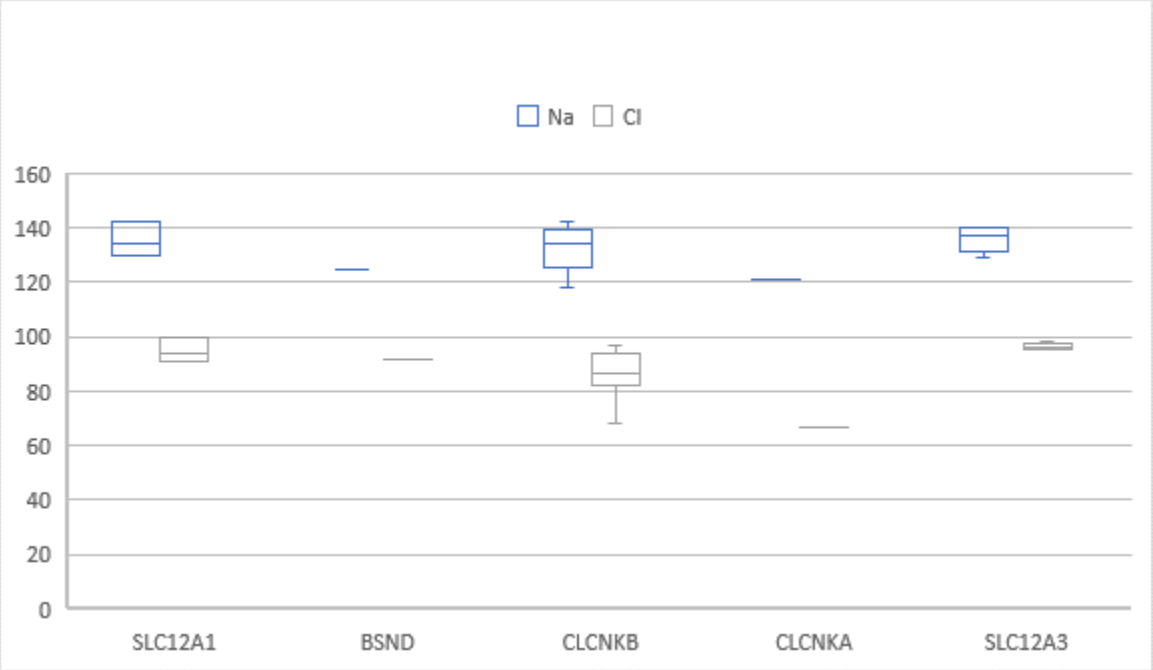
Hastaların tanı anında kan pH'sı değerlendirildiğinde antenatal Bartter sendromu ile izlenen hastaların tanı anında ortalama Ph değeri 7,52±0,06; kBS'lu çocukların ortalama pH değeri 7,53±0,04; Gitelman sendromlu çocukların ortalama pH değeri 7,42±0,04 idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,001). Bartter sendromu tanısı alan çocukların tanı anındaki kan pH değeri Gitelman sendromu olan çocuklardan anlamlı olarak daha yüksekti.

Çalışmaya alınan hastalar elektrolit imbalansları açısından değerlendirildi. Antenatal Bartter sendromu ile izlenen hastaların tanı anında ortalama sodyum düzeyi 126,09±12,00; kBS'lu çocukların ortalama sodyum düzeyleri 130,40±9,02; Gitelman sendromlu çocukların ortalama sodyum düzeyi 136,83±4,62 meq/L idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Antenatal BS'lu çocukların tanı anındaki sodyum düzeyleri GS'lu çocuklara göre belirgin olarak daha düşüktü.

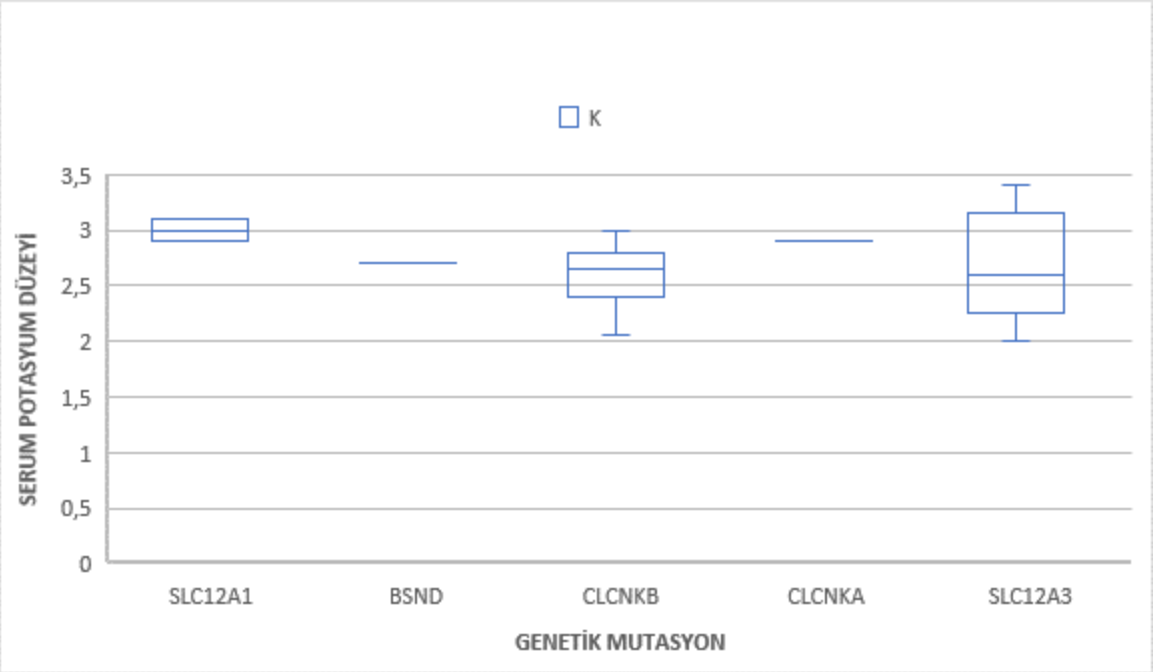
Antenatal Bartter sendromu ile izlenen hastaların tanı anında ortalama potasyum düzeyi 2,62±0,56; kBS'lu çocukların ortalama potasyum düzeyleri 2,58±0,47; Gitelman sendromlu çocukların ortalama potasyum düzeyi 2,71±0,47 meq/L idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Bartter sendromu kliniğine sahip hiçbir hastada yenidoğan dönemde geçici hiperkalemi görülmemişti.

Antenatal Bartter sendromu ile izlenen hastaların tanı anında ortalama klor düzeyi 86,64±13,88; kBS'lu çocukların ortalama klor 81,80±15,50; Gitelman sendromlu çocukların ortalama klor düzeyi 97,20±1,30 meq/L idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Tespit edilen mutasyonlara göre ortalama sodyum, potasyum ve klor, düzeyleri (Şekil 15 ve Şekil 16) gösterilmiştir.



Şekil 15. Hastaların mutasyonlarına göre tanı anındaki serum sodyum ve klor düzeyleri



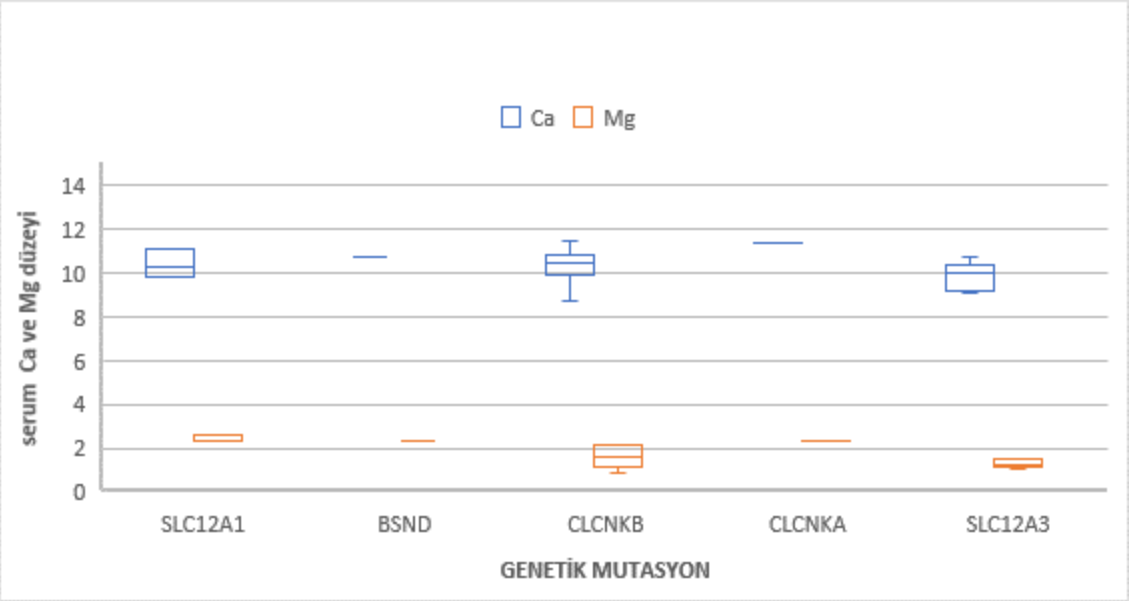
Şekil 16. Hastaların mutasyonlarına göre serum potasyum düzeyleri

Çalışmaya alınan hastalar serum magnezyum ve kalsiyum düzeyi açısından da incelendi.

Bizim çalışmamızda 3/11 aBS, 8/15 kBS, karışık tip BS'li 1/1 hastada hipomagnezemi görüldü. Bu hastalardan 1'inde de SLC12A1, 2'sinde CLCNKB mutasyonu mevcuttu. Gitelman sendromlu hastaların tümünde serum magnezyum düzeyleri düşüktü. Antenatal Bartter sendromu ile izlenen hastaların tanı anında ortalama magnezyum düzeyi 2,10±0,73; kBS'lu çocukların ortalama magnezyum düzeyleri 1,66±0,43; Gitelman sendromlu çocukların ortalama magnezyum 1,31±0,18 meq/L idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Gitelman sendromlu çocuklarda tanı anında serum magnezyum düzeyi diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşüktü.

Antenatal Bartter sendromu ile izlenen hastaların tanı anında ortalama kalsiyum düzeyi 10,29±0,76; kBS'lu çocukların ortalama kalsiyum düzeyleri 10,35±0,87; Gitelman sendromlu çocukların ortalama kalsiyum düzeyi 9,85±0,57 meq/L idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Hastalar, mutasyon tiplerine göre değerlendirildiğinde kalsiyum ve magnezyum değerlerinin ortalamaları Şekil 17'de gösterilmiştir.



Şekil 17. Hastaların mutasyon tiplerine göre kalsiyum ve magnezyum değerleri

Hastalar hiperkalsiüri açısından değerlendirildiğinde; aBS 2/11 (%18,1) kBS 4/15 (%26,6), karışık BS (%0) ve GS (%0)'li hastalarda hiperkalsiüri izlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastalar mutasyonlarına göre değerlendirildiğinde: SLC12A1(%0), CLCNKB (%10), CLCNKA (%0) hastalarda hiperkalsiüri izlendi.

Renin ve aldosteron düzeyleri tüm hastalarda bakılmamıştı. BS'lu 7 olguda renin ve aldosteron düzeyleri bakılmıştı. Bunların tümünde kendi yaş ve cinsiyetine göre renin ve aldosteron düzeyleri yüksek bulunmuştu. Bartter sendromlu vakaların ortalama renin düzeyi 284,7 pg/ml, ortalama aldosteron düzeyi 996 pg/ml idi. GS'li hastalarda renin ve aldosteron düzeyi bakılmamışdı.

Çalışmaya alınan hastalar renal ultrasonografi olarak değerlendirildiğinde: BS'li hastaların 18/27 (%66,6) kadarında renal ekojenite artışı, 9/27 (%33,3) kadarında nefrokalsinozis saptandı. Bir olguda tek taraflı böbrek kisti saptandı. Gitelman sendromlu hastaların 2/6 (%33,3) kadarında renal ekojenite artışı vardı. Bartter sendromlu hastaların USG bulguları Tablo 20'de gösterilmiştir. GS'li hastaların USG bulguları Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Bartter sendromlu hastaların USG bulguları

Hasta	Pelvikalektazi	Nefrokalsinozis	Renal Kist	Parankim Ekojenite Artışı
1	Yok	Var	Yok	Grade 2
2	Yok	Var	Yok	Grade 2
3	Yok	Yok	Yok	Grade 2
4	Yok	Yok	Yok	Grade 1
5	Yok	Yok	Yok	Grade 1
6	Yok	Var	Yok	Grade 1
7	Yok	Var	Yok	Yok
8	Yok	Yok	Yok	Yok
9	Yok	Var	Yok	Grade 2
10	Yok	Yok	Yok	Yok
11	Yok	Var	Yok	Yok
12	Yok	Var	Yok	Grade 2
13	Yok	Yok	Yok	Yok
14	Yok	Yok	Yok	Grade 2
15	Yok	Var	Yok	Grade 1
16	Yok	Yok	Yok	Grade 1
17	Var	Yok	Yok	Grade 1
18	Var	Yok	Yok	Grade 2
19	Yok	Yok	Yok	Yok
20	Var	Yok	Yok	Yok
21	Yok	Yok	Yok	Grade 1
22	Yok	Yok	Yok	Grade 1
23	Yok	Yok	Var	Grade 1
24	Yok	Var	Yok	Grade 3
25	Yok	Yok	Yok	Yok
26	Yok	Yok	Yok	Yok
27	Yok	Yok	Yok	Grade 2

Tablo 21. Gitelman sendromlu hastaların USG bulguları

Hasta	Pelvikalektazi	Nefrokalsinozis	Renal kist	Parankim ekojenite artışı
1	Yok	Yok	Yok	Yok
2	Yok	Yok	Yok	Yok
3	Yok	Yok	Yok	Yok
4	Yok	Yok	Yok	Yok
5	Yok	Yok	Yok	Grade 1
6	Yok	Yok	Yok	Grade 2

Çalışmaya alınan BS'li hastaların idrar tetkikleri değerlendirildiğinde 6/27 (%22,2)'sinde hiperkalsiüri izlendi, bunlardan sadece 2/6 (%33,3) nefrokalsinozis görüldü.

Hastalara uygulanan tıbbi tedavi değerlendirildiğinde;

aBS'lu hastaların 11/11 (%100) kadarı oral potasyum replasmanı, 7/11 (%63,6) kadarı oral endometazin (1-2 mg/kg), 8/11 (%72,7) oral %3 SF ve 1/11 (%9,09) oral magnezyum tedavileri almaktaydı.

kBS'lu hastaların 14/15 (%93,3) kadarı oral potasyum replasmanı, 12/15 (%80) kadarı oral endometazin (1-2 mg/kg), 14/15 (%93,3) oral %3 SF ve 6/15 (%40) oral magnezyum tedavileri almaktaydı.

Karışık tip BS'lu hastaların 1/1 (%100) kadarı oral potasyum replasmanı, 1/1 (%100) oral %3SF ve magnezyum tedavisi almaktaydı.

Gitelman sendromlu hastaların 5/6 (%83,3) kadarı oral potasyum replasmanı, 0/6 (%0) kadarı oral endometazin, 1/6 (%16,6)'i oral %3 SF ve 6/6 (%100) oral magnezyum tedavileri almaktaydı.

Hastaların ortalama takip süreleri ve kullandıkları ilaçlar Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22. Çalışmaya alınan hastaların fenotipik özellikleri ile takip süresi ve kullandığı ilaçlar.

	aBS*	kBS **	Karışık	Gitelman
Takip süresi (yıl)	(0,4-13)	(0,5-14)	(9)	(0,5-9,5)
Oral potasyum	11/11	14/15	1/1	5/6
Oral endometazin	7/11	12/15	0/1	0/6
Oral %3 SF	8/11	14/15	1/1	1/6
Oral magnezyum	1/11	6/15	1/1	6/6

* antenatal Bartter sendromu
** klasik Bartter sendromu

Hastalar böbrek fonksiyonları ve glomerüler filtrasyon hızlarına göre değerlendirildi. Hastaların başvuru anındaki ve son takiplerinde yeni Schwartz formülüne göre hesaplanan GFR değerleri hesaplandı. Glomerüler filtrasyon hızlarına göre kronik böbrek hastalığı evrelendirmesi yapıldı (Tablo 23). Bartter sendromlu hastaların GFR'lerine göre tanı anında 4/27 (%14)'ü KBH Evre 3 iken, son takiplerinde 7/27 (%25,9)'inin KBH evresi Evre 3 ve üstünde olduğu saptandı.

Tablo 23. Bartter sendromlu hastaların tanı anında ve son kontrollerindeki GFR değerlerine göre KBH evreleri

Hasta	Tanı anında				Son kontrol			
	BUN mg/dl	Kreatinin mg/dl	eGFR*	KBH**	BUN*** mg/dl	Kreatinin mg/dl	eGFR*	KBH
1	11	0,42	44	3b	94	2,38	14	5
2	14	0,28	94	1	14	0,39	91	2
3	16	0,2	154	1	16	0,3	103	1
4	22	0,5	55	3a	20	1,2	46	3a
5	16	0,24	115	1	13	0,35	112	1
6	11	0,3	180	1	8	0,35	177	1
7	22	0,4	134	1	24	1,02	61	2
8	10	0,2	117	1	3	0,29	115	1
9	12	0,5	107	1	12	0,99	74	2
10	1	0,16	180	1	9	0,26	193	1
11	33	1,5	84	2	23	0,5	30	3b
12	18	0,77	66	2	43	1,39	52	3a
13	34	0,53	78	2	26	0,49	80	2
14	16	0,3	86	2	35	0,88	64	2
15	6	0,23	150	1	10	0,27	151	1
16	12	0,2	138	1	13	0,36	138	1

Tablo 23'ün devamı

17	8	0,4	120	1	5	0,31	115	1
18	21	0,34	65	2	34	0,47	55	3a
19	7.3	0,30	137	1	19,7	0,24	110	1
20	24	0,59	50	3a	30	1,28	36	3b
21	9	0,15	120	1	12,3	0,4	133	1
22	8	0,3	130	1	6,1	0,21	171	1
23	8	0,3	189	1	6,2	0,28	199	1
24	9	0,7	31	3b	77	7,4	3,5	5
25	6	0,21	118	1	17,6	0,31	114	1
26	13	0,47	97	2	37	0,76	85	2
27	13	0,46	112	1	12	0,72	111	1

*tahmini glomeruler filtırsyon hızı(1,73/dk/ml)
***kan üre azotu
**Kronik böbrek yetmezliği

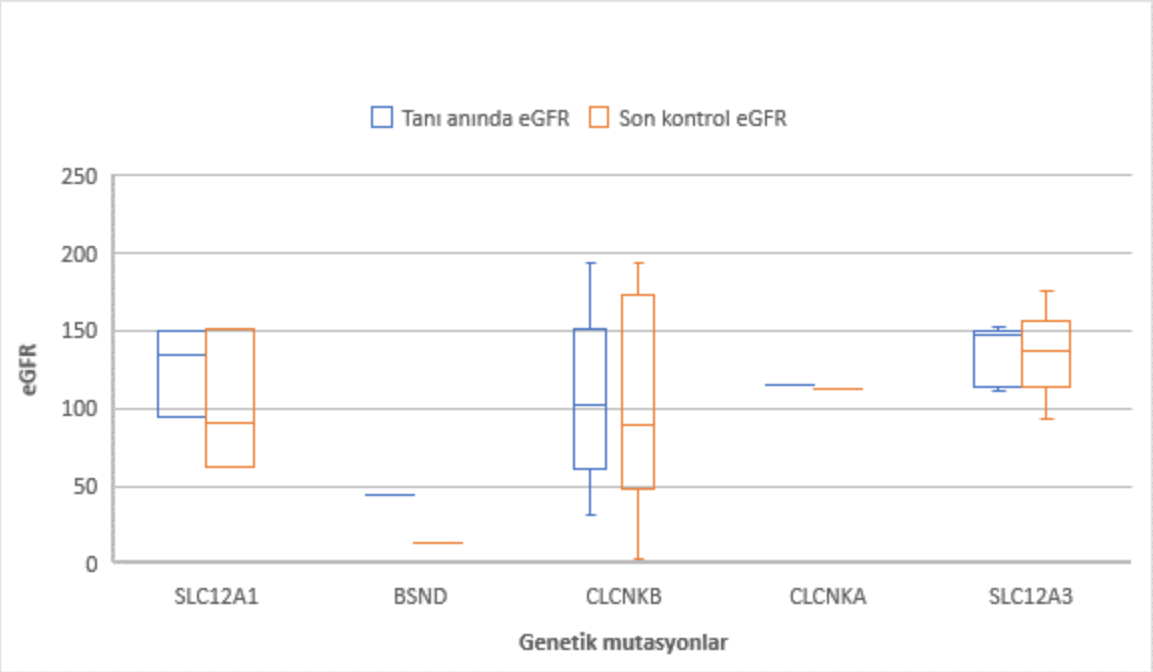
Gitelman sendromu ile takip edilen hastaların eGFR'lerinde ilk tanı anında ve son takiplerinde bozulma yoktu. Hastaların ilk ve son tanı anındaki eGFR'leri Tablo 24'de gösterilmiştir.

Tablo 24. Gitelman sendromlu hastaların tanı anında ve son kontrollerindeki GFR değerlerine göre KBH evreleri

Hasta	Tanı anında				Son kontrol			
	BUN*** mg/dl	Kreatinin mg/dl	eGFR	KBH**	BUN mg/dl	Kreatinin mg/dl	eGFR*	KBH
1	16	0,47	137	1	8	0,42	130	1
2	15	0,22	115	1	4.7	0,36	175	1
3	9	0,53	111	1	14	0,8	93	1
4	10	0,33	152	1	13	0,51	134	1
5	12	0,4	147	1	13	0,47	137	1
6	9	0,45	139	1	10	0,5	125	1

* tahmini glomeruler filtrasyon hızı(ml/dk/1,73 m^2)
** Kronik böbrek yetmezliği
*** kan üre azotu

Hastaların mutasyon tiplerine göre ilk ve son kontroldeki eGFR değerleri Şekil 18'de gösterildi. Buna göre en kötü prognoza sahip olan BSND mutasyonuna sahip olanlar idi.



Şekil 18. Hastaların mutasyon tiplerine göre tanı anında ve son kontrol eGFR değerleri

Antenatal Bartter sendromlu çocukların tanı anındaki, eGFR değerleri, kBS ve Gitelman sendromu olan çocukların eGFR değerlerine göre daha düşüktü ama istatiksel öneme ulaşmamıştı. Ancak aBS'lu çocukların takiplerinde eGFR düşüklüğü daha belirgin oldu ve son eGFR değerleri kBS ve Gitelman sendromu olan hastaların değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (Tablo 25. p<0,05).

Tablo 25. Hastaların klinik fenotiplerine göre tanı anındaki ve son vizitteki eGFR değerleri

	aBS*	**kBS****	**Gitelman sendromu**	**P**
Tanı anında eGFR***	94,36±32,99 (44-150)	139,8±70,1 (31-189)	153,66±42,75 (111-152)	0,066
Son vizit eGFR	75,36±40,13 (14-151)	119,7±61,74 (3,5-171)	132,33±26,27 (93-175)	0,046

* antenatal Bartter sendrom
** klasik Bartter sendrom
*** eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Hastaların tanı anında fenotipik özelliklerine göre klinik, demografik ve laboratuvar değerleri Tablo 26'de gösterilmiştir.

Tablo 26. Hastaların tanı anında fenotipik özelliklerine göre klinik, demografik ve laboratuvar değerleri

FENOTİPİK	aBS* (n=11)	kBS** (n=15)	Karışık (n=1)	Gitelman (n=6)
Erkek:kadın	6/5	9/6	0/1	2/4
Doğum haftası	25 (28-38)	38,5(38-40)	38	(38-40)
Doğum kilosu	2035 (880-3200)	3,350(2500-4000)	3300	(2400-3800)
Tanı yaşı (ay)	3,09 (0,5-24)	23 (2-132)	14	(24-192)
Polihidramniyoz	9/11	4/15	0/1	0/6
Tanı anında kan tetkikleri (Ort±SS)				
Na(mEq/l)	126,09±12,00	130,40±9,02	142	136,83±4,62
K (mEq/l)	2,62± 0,56	2,58±0,47	2,8	2,71±0,47
CI (mEq/l)	86,64±13,88	81,8±15,5	94	97,2 ± 1,30
Bikarbonat(mEq/l)	32,8 (26-50)	35,2 (26-50)	24	29,1 (25-31)
Ca (mEq/l)	10,29± 0,76	10,35±0,87	11,1	9,85±0,57
Mg (mEq/l)	2,10±0,73	1,66±0,43	1,27	1,31±0,18
Venoz ph	7,52 ± 0,06	7,53±0,04	7,55	7,42±0,04
Tanı anında idrar tetkikleri				
Ca/cr	0,47±0,27	0,41±0,57	0,05	0,02±0,01
Hiperkalsiüri	2/11(%18,1)	3/15(%20)	0/1(%0)	0/6(%0)
Nefrokalsinozis	5/11(%45,4)	3/15(%20)	0/1(%0)	0/6(%0)
Hipomagnezemi	3/11(%27,2)	8/15(%53,3)	1/1(%100)	6/6(%100)

* antenatal Bartter sendrom
** klasik Bartter sendrom

Hastaların tanı anında genotipik özelliklerine göre klinik, demografik ve laboratuvar değerleri Tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 27. Hastaların tanı anında genotipik özelliklerine göre klinik, demografik ve laboratuvar değerleri

GENOTİPİK	SLC12A1 (n=3)	BSND (n=1)	CLCNKA (n=1)	CLCNKB (n=10)	SLC12A3 (n=6)
Gestasyon hafta	28±0,0	32,0±0,0	38,0±0,0	38,20±0,63	38,0±0,0
Doğum kilosu	1560±597,32	1760,0±0,0	3700,0±0,0	3270,0±520,79	2983,3±348,8
Tanı anda kan tetkikleri					
Na (mmol/l)	135,33±6,11	125,0±0,0	121,0±0,0	132,40±8,03	136,83±4,62
K (mmol/l)	3,0±0,1	2,70±0,0	2,90±0,0	2,58±0,29	2,71±0,47
CI (mmol/l)	95,0±4,58	92,0±0,0	67,0±0,0	84,10±11,26	97,20±1,30
Bikarbonat (mmol/l)	29,0±4,35	44,0±0,0	48,0±0,0	36,0±8,08	29,15±1,48
Ca (mg/dl)* **	10,40±0,65	10,70±0,0	11,4±0,0	10,31±0,2	9,85±0,57
Mg (mg/dl)	2,49±0,17	2,30±0,0	2,30±0,0	1,63±,40	1,31±0,18
Venoz ph	7,51±0,06	7,54± 0,0	7,63±0,0	7,55±0,06	7,42±0,04
İdrar: (ilk)					
Ca/cr**	(0,15-0,35)	0,69		(0,01-1,4)	(0,01-0,04)
Hiperkalsiüri	1/3	0/1	0/1	1/10	0/6
Nefrokalsinozis	3/3	1/1	0/1	1/10	0/6
Hipomagnezem*	0/3	0/1	0/1	5/10	6/6

*Hipomagnezemi: < 1,8 mg/dl
** İdrar Ca/cr : yenidoğan < 0,86
<1 yaş <0,60
>1 yaş <0,21
***hiperkalsemi >10,6 [56]

Tablo 28. Bartter sendromlu çocuklara uygulanan tedaviler ve hastaların tedaviye uyumu

Hasta	Tanı anını				Son kontrol			
	BUN mg/dl	Kreatinin mg/dl	eGFR*	KBH**	BUN*** mg/dl	Kreatinin mg/dl	eGFR*	KBH
1	11	0,42	44	3b	94	2,38	14	5
2	14	0,28	94	1	14	0,39	91	2
3	16	0,2	154	1	16	0,3	103	1
4	22	0,5	55	3a	20	1,2	46	3a
5	16	0,24	115	1	13	0,35	112	1
6	11	0,3	180	1	8	0,35	177	1
7	22	0,4	134	1	24	1,02	61	2
8	10	0,2	117	1	3	0,29	115	1
9	12	0,5	107	1	12	0,99	74	2
10	1	0,16	180	1	9	0,26	193	1
11	33	1,5	84	2	23	0,5	30	3b
12	18	0,77	66	2	43	1,39	52	3a
13	34	0,53	78	2	26	0,49	80	2
14	16	0,3	86	2	35	0,88	64	2
15	6	0,23	150	1	10	0,27	151	1
16	12	0,2	138	1	13	0,36	138	1
17	8	0,4	120	1	5	0,31	115	1
18	21	0,34	65	2	34	0,47	55	3a
19	7.3	0,30	137	1	19.7	0,24	110	1
20	24	0,59	50	3a	30	1,28	36	3b
21	9	0,15	120	1	12.3	0,4	133	1
22	8	0,3	130	1	6.1	0,21	171	1
23	8	0,3	189	1	6.2	0,28	199	1
24	9	0,7	31	3b	77	7,4	3.5	5
25	6	0,21	118	1	17,6	0,31	114	1
26	13	0,47	97	2	37	0,76	85	2
27	13	0,46	112	1	12	0,72	111	1

Bartter ve Gitelman sendromlu hastaların kullandığı ilaçlar ve tedaviye uyum Tablo. 28 ve Tablo 29'da gösterilmiştir. Bartter sendromlu hastaların 8/27 (%29)'unde tedaviye uyum iyi iken, geri kalan %71'in tedaviye uyumu iyi değildi. Buna karşın Gitelman sendromlu çocukların 3/6 (%50)'sinde tedaviye iyi uyum vardı.

Tablo 29. Gitelman sendromlu hastaların kullandıkları tedaviler ve hastaların tedaviye uyumu

Hasta	Kalinor	%SF	Mg	NSAI	Yan etki	Tedaviye uyum
1	+	-	+	-	-	Kötü
2	+	-	+	-	-	Orta
3	+	+	+	-	-	İyi
4	-	-	+	-	-	İyi
5	+	-	+	-	-	Orta
6	+	-	+	-	-	İyi

5.TARTIŞMA

Bartter ve Gitelman sendromları otozomal resesif kalıtım gösteren hipokalemik metabolik alkaloz ile karekterize tuz kaybettiren tubülopatilerdir.[1] İyon taşıyıcıları ve kanalları kodlayan genlerdeki mutasyonlara bağlı, direk veya dolaylı olarak bu genlerin ürünleri olan kanallarda fonksiyon kayıpları oluşmaktadır. Bartter sendromu Tip 1'de Henle kulpunun çıkan kalın kolunda furosemide duyarlı apikal Na-K-2Cl taşıyıcısını kodlayan SLC12A1geninde; Bartter sendromu Tip 2'de apikal renal dış medullada potasyum kanalını kodlayan KCNJ1 geninde; Bartter sendromu Tip 3'de Henle kulpunun çıkan kolunda ve distal kıvrımlı tubülde bulunan bazolateral klor kanalı Kb'yi kodlayan CLNKB geninde; Bartter sendromu Tip 4'de klor kanalı Ka ve Kb'nin subüniti olan Barttini kodlayan BSDN geninde mutasyon bulunur. CLCNKA ve CLCNKB kombine mutasyonları Bartter sendromu Tip IVb'ye neden olmaktadır. Gitelman sendromunda ise distal kıvrımlı tubülde bulunan apikal kısımdaki tiyazide duyarlı Na-Cl kotransporter (NCCT)'yi kodlayan SLC12A3 geninde mutasyon vardır.[1,2]

Bartter sendromu Tip 1, Tip 2, 4 ve Tip 4b ciddi bulgularla beraber genellikle yenidoğan döneminde bulgu verirken; Tip 3 Bartter sendromu hafif bulgularla beraber hayatın erken çocukluk döneminde bulgu vermeye başlar. Bartter sendromunun tersine Gitelman sendromu geç çocukluk ve erişkin döneminde ilk bulguları verirler ve tanı genellikle Bartter sendromuna göre daha ileri yaşlarda konur.[1-5] Hastalarımız tanı yaşları açısından değerlendirildiğinde CLCNKB mutasyonuna sahip olan hastaların (10/27) tanı yaşı ortalaması 26.6 (0,5-84) ay, bu hastalar fenotipik olarak 7'si kBS, 1'i karışık ve 2'si aBS ile uyumlu idi. BSND gen mutasyonu olan kız hasta 15 günlük iken tanı almıştı. SLC12A1 gen mutasyonu sahip olan hastaların (3/27) tanı yaş ortalaması 9,1 (1-24) ay idi ve hepsi antenatal bartter sendromu kliniğine sahipti.

Gitelman sendromu tanısı alan SLC12A3 mutasyonu olan hastaların 6/33 tanı yaş ortalaması 158 ay (84-192) aydı. Walsh P. ve arkadaşlarının 1984-2014 yılları arasında Great Ormand Street Hospital'da takip edilen 45 Bartter ve Gitelman sendromlu hastalarının 27/35 BS'lu hastalarının tanısı 1 yaşından önce konulmuş (8/8 SLC12A1, 7/8 KCNJ1, 9/17 CLCNKB ve 2/2 BSND), buna karşın Gitelman sendromu tanısı alan 10 hastalarından sadece 1 tanesi 1 yaşından önce tanı almış. Bu bulgular

Bartter sendromunun erken çocukluk yaşlarında tanı konulan bir hastalık olduğunu destekler niteliktedir.[68]

Çalışmaya aldığımız olguların 27 tanesi Bartter sendromu, 6 tanesi Gitelman sendromu tanılarıyla takip edilmekteydi. Bartter sendromlu hastalarımızın 15 tanesi erkek, 12 tanesi kızdı. Gitelman sendromu ile takip edilen hastalarımızın ise 2 tanesi erkek, 4 tanesi kız idi. Çalışma grubumuzda Bartter sendromlu hasta sayısının, Gitelman sendromlu hasta sayısına göre fazla olmuş olması, Bartter sendromunun yenidoğan döneminden itibaren teşhisi konulabilen bir sendrom olmasına rağmen, Gitelman sendromu olan hastaların daha çok geç çocukluk ve erişkin dönemde tanı konulmasına bağlandı. Literatürde de çocukluk çağındaki BS ve GS'lu vakaların dökümünün yapıldığı makalelerde BS'lu bildirilen vaka sayıları, Gitelman sendromlu bildirilen vaka sayılarına göre daha fazladır.

Topaloğlu R ve arkadaşlarının "Türk Renal Tubüler Bozukluklar Çalışma Grubu" olarak 2011 yılında yaptıkları çalışmada Türkiye'de farklı nedenlere bağlı herediter tubüler bozukluğu olan 226 çocuktan 49 (%21,7)'sinde Bartter sendromu, 6 (%2,6)'sında Gitelman sendromu bildirmişlerdir. Bu çalışmada Bartter sendromlu çocukların 27 (%55)'i kız, 22 (%45)'i erkek idi Gitelman sendromlu 6 çocuğun 4 (%66)'sı kız, 2 (%34)'ü erkek idi. Bartter sendromlu olguların %61,4'ünde, Gitelman sendromlu olguların ise %83'ünde akrabalık öyküsü mevcuttu. Bartter sendromlu çocukların %37,2'sinde aile öyküsü pozitif iken, Gitelman sendromlu çocukların %33,3'ünde aile öyküsü tespit edilmişti.[64] Najafi M ve arkadaşlarının Güneydoğu İran'da yaşayan 15 İran'lı ailede tespit edilen 17 Bartter sendromlu olgunun 9'unu erkek, 8'ini kız olarak saptamışlardır.[65] Bizim çalışmamızda ise Bartter sendromlu 27 hastanın 15'i (%55,5) erkek, 12'si (%44,5) kız cinsiyetinde, Gitelman sendromu tanısıyla çalışmaya alınan 6 hastadan 2'ü (%33,3) erkek, 4'ü (%66,6) kız cinsiyetinde idi. Bartter sendromlu olguların %87,8'inde, Gitelman sendromlu olguların ise %100'ünde akrabalık öyküsü mevcuttu. Bartter sendromlu çocukların %37'sinde aile öyküsü pozitif iken, Gitelman sendromlu çocukların %50'ünde aile öyküsü tespit edilmişti. Bu da akraba evliliğinin çok yoğun olduğu ülkemizde nadir görülen hastalıkların görülme sıklığının diğer popülasyonlara göre daha fazla olmasını açıklamaktadır.

Bartter ve Gitelman sendromları nadir görülen otozomal resesif geçişli tubülopatilerdir. Bartter sendromunun prevelansı 1/100 000 iken, Gitelman sendromunun prevelansı 25/100 000'dir.[1] Farklı toplumlardan bildirilen serilerde toplumlara göre Bartter ve Gitelman sendromunun değişen oranlarda genetik mutasyonlarına rastlanmaktadır.

Brochard ve arkadaşları Fransa'dan yaptıkları Bartter sendromunun antenatal ve neonatal varyantlarını değerlendirdikleri 42 olgudan oluşan çalışmalarında, olguların 19/42 (%45)'inde KCNJ1 mutasyonu, 13/42 (%30'unda) SLC12A1 mutasyonu, 6/42 (%14)'ünde CLCNKB mutasyonu ve 4/42 (%9)'unda BSND gen mutasyonu saptadılar.[69] Najafi ve arkadaşları İran'da klinik olarak Bartter sendromu tanısı konan olguların 12/17 (%70) CLCNKB mutasyonu saptamışlardır. Bu grubun çalışmasında klinik olarak Bartter sendromu tanısı konan ancak pseudo-Bartter tespit edilen 4 vaka rapor edilmiş ve 1 vakada ise herhangi bir genetik mutasyon saptanmamıştır.[65] Peters M ve arkadaşlarının Almanya'dan hipokalemik tuz kaybettiren nefropati tanısıyla izlenen 85 vakalık geniş serilerinde vakaların 12'sinde (%14) SCL12A1, 20'sinde (%23) KCJN1, 20'sinde (%23) CLCNKB ve 13'ünde (%15) SCL12A3 gen mutasyonunu tespit etmişlerdir.[72] Bu çalışmacılar 20/85 (%23) vakada, bu genlerin hiçbirinde mutasyon saptamamışlardır. Walsh PR ve arkadaşlarının İngiltere, Londra'da Great Ormand Street Hastanesi'nde takip ettikleri 45 Batter ve Gitelman tanılı vakada SLC12A1 (n=8, %17), CLCNKB (n=17, %37), KCNJ1 (n=8, %17), BSND (n=2, %11) ve SLC12A3(n=10, %22) rapor ettiler.[68] Lee BH ve arkadaşları Kore genelinde Kore Çocuk Nefroloji Derneği tarafından organize edilen bu araştırmada Bartter sendromu alan 26 Kore'li çocuğun 23/26'sında (%85) CLCNKB gen mutasyonu tespit etmişlerdir. Bu çalışmacıların serilerinde antenatal BS tanısı alan 8 vakanın 3'ünde 1'inde SLC12A1, 1'inde KCNJ1 ve 1'inde BSND gen mutasyonu saptarken ve kalan 5 aBS'lu olguda CLCNKB mutasyonu bulmuşlardır. Bizim 33 olgudan oluşan çalışmamızda, olguların 3/33 (%9,09)'unda SLC12A1 mutasyonu, 10/33 (%30,3)'ünde CLCNKB mutasyonu, 1/33 (%3,03)'ünde CLCNKA mutasyonu, 1/33(%3,03)'ünde BSND mutasyonu ve 6/33(%18,1)'inde SLC12A3 mutasyonu tespit edildi.12/33 vakada genetik mutasyon sonuçlanmamıştır.[66]Bizim serimizde farklı ülkelerde rapor edilenlere benzer şekilde Bartter sendromu ile izlenen vakalarda daha sıklıkla saptanan genin CLCNKB olduğunu göstermiştir. Antenatal bartter sendromu yapan ve kliniği nispeten

daha ağır seyreden SLC12A1, BSND genlerindeki mutasyonların az gösterilmesi dünya üzerinde farklı ülkelerde bu çocukların daha ağır klinik tablo nedeniyle yaşam survilerinin azalmış olmasına bağlı olabilir.

Brochard ve arkadaşları 42 BS'lu olguyu içeren çalışmalarında polihidramniyoz, gestasyon yaşı, doğum boy ve kiloları tüm BS gruplarında benzer bulurken, CLCNKB mutasyonu olan 3 olguda polihidramniyoz ve prematüre doğum öyküsü rapor etmediler. Yazarlar bunu CLCNKB mutasyonu olan çocuklarda böbreklerden daha az sodyum kaybının olduğunun bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.[69] Walsh P ve arkadaşları polihidramniyoz ve prematüreteyi SLC12A1 ve KJCN1 mutasyonu olan olgularında saptamışlardır. Lee BH ve arkadaşları antenatal Bartter sendromlu olguların 7/8'inde polihidramniyoz öyküsünü bildirirlerken, klasik BS'lu olguların hiçbirinde polihidramniyoz tespit etmemişlerdir. Bu yazarların çalışmalarında, antenatal Bartter sendromu tanısı alan bebeklerin 4'ünde gestasyon haftası 24-35 hafta arasında iken, kalan 4'ü miyad olarak doğmuş ama bunların 2'sinde doğum haftasına göre gelişme geriliği saptanmıştır.[68]

Bizim çalışmamızda 27 BS'lu hastanın ortalama doğum haftası 34 (28-40)'dü ve toplam 7 (%25) hastada erken doğum öyküsü mevcuttu. En düşük doğum ağırlığı 880 gr idi. Erken doğum öyküsüne sahip hastaların hepsi fenotipik olarak antenatal BS kiniğine sahipti ve bu hastalardan 3'ü SLC12A1, 1'i BSND mutasyonuna sahipti. İlginç olarak çalışmamızda CLCNKB mutasyonu olan 10 çocuğun 2 tanesinde polihidramniyoz öyküsü vardı ancak bu iki çocukta da erken doğum öyküsü mevcut değildi ve klinik bulgular yenidoğan döneminden sonra ortaya çıkmıştı. Bu iki hasta klinik olarak klasik Bartter sendromu fenotipi göstermekteydiler. Buradan da polihidramniyoz öyküsü olan ve erken doğan çocuklarda kendi deneyimimizi literatür ile de birleştirilince genetik olarak SLC12A1 ve BSND gen mutasyonları olabileceği daha çok akla getirilmeli şeklinde düşünüldü. Brochard ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BSND mutasyonu olan tüm olgularında sağırlık bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda sadece 1 olguda BSND mutasyonu izlendi ve hastanın sağırlığı mevcuttu.[69]

Walsh PR ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 27/35 Bartter sendromlu vakanın tanısı 1 yaşından önce konulurken (8/8 SLC12A1, 8/8 KCNJ1, 9/17 CLCNKB ve 2/2 BSND), Gitelman sendromu olan 10 vakadan ancak 1 tanesinin tanısı 1 yaşından

önce konmuş. Bir yaşından önce tespit edilen olgularda polihidramniyoz, poliüri ve hipokloremik metabolik alkaloz varken, 1 yaşından sonra tanısı konulanlarda gelişme geriliği (4 tanesinde CLCNKB gen mutasyonu), persistan kas krampları (1 olgu CLCNKB, 1 olgu SLC12A3 mutasyonu), bayılma atakları (SLC12A3 mutasyonu olan 1 olgu) ve rastlantısal olarak mevcut hastalık döneminde bakılan biyokimyasal inceleme sonucuna göre (1 olgu CLCNKB, 7 olgu SLC12A3) saptanmış.[68] Najafi M ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise klinik olarak Bartter sendromu konan olgular, 9/17'si bir yaş öncesinde; 2/17'si1-2 yaş arasında, 5/17'si ise 2-3 yaş arasında tanı almışlar.[65] Matsunoshita N ve arkadaşları Japonya, Kobe'de erişkin yaş döneminde olan Tip 3 Bartter sendromlu ve Gitelman sendromlu ve pseudo-Bartter/GS'lu olguları inceledikleri çalışmalarında 163 erişkin olgunun 30'unda CLCNKB mutasyonu, 90'ında Gitelman sendromu ve 43'ünde pseudo-Bartter/GS saptamışlar. Bu araştırıcılar CLCNKB mutasyonu olan Tip 3 Bartter sendromlu olguların %93,3'ünün tanı yaşlarının hayatın ilk üç yılı olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşın, GS'lu olgularında tanı yaşlarının infant dönemi ile erişkin dönemi gibi geniş bir zaman aralığında olduğunu bildirmişlerdir. [70]

Bizim çalışmamızda 21/27 Bartter sendromlu vakanın tanısı 1 yaşından önce konulurken (1/1 BSND, 2/3 SLC12A1, 1/1 CLCNKA ve 7/10 CLCNKB), Gitelman sendromu olan 6 vakadan hepsi 1 yaşından sonra sıklıkla 7-16 yaş arasında tanı almışlardır. Bartter sendromlu olgularımızdaki gelişme geriliği, Gitelman sendromu olan çocuklara göre belirgindi. Olgularımızda bir yaşından sonra tanısı konulan BS hastaların %83,3'de gelişme geriliği saptandı. Bu durum da hastaların gelişiminin en hızlı dönemi olan süt çocukluğunda tanı konulana kadar hastaların tedavisiz kalmasına bağlı olarak süregen elektrolit imbalanslarına ve dehidratasyon ataklarına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Hastalarımızın gelişme geriliği tedaviye uyumsuzluk ile de ilişkilendirildi. Bartter sendromlu hastalarımızın 8/27 (%29)'unda tedaviye uyum iyi iken, geri kalan %71'in tedaviye uyumu iyi değildi. Buna karşın Gitelman sendromlu çocukların 3/6 (%50)'sinde tedaviye iyi uyum vardı. Puricelli E. ve arkadaşları uzun dönem takip ettikleri Bartter sendromlu SLC12A1 mutasyonu olan Tip 1 tanılı 10 hasta ve KCNJ1 gen mutasyonu olan Tip 2 Bartter sendromu olan 5 vakalarının uzun dönem prognozlarını bildirmişlerdir. Bu 15 hastanın tümünde prematür doğum varken, doğum ağırlıkları gestasyon yaşları ile uyumlu bulunmuş. Ancak bu yazarlar hastalarının

tümünde son takip vizitlerinde vücut ağırlıkları ve boyu normal yaş sınırlarında tespit etmişlerdir. Özellikle tedaviye uyum ve elektrolit dengesizliğinin düzeltilmiş olması uzun vadede hastaların gelişiminide pozitif rol oynayan faktörler olarak kabul edilmiştir. [67]

Prucelli E. ve arkadaşlarının Bartter sendromu Tip 1 ve Tip 2 tanısıyla uzun dönem izlemde bulundukları 14/15 hastada tanı anında nefrokalsinozis tespit etmişlerdir. Ancak çalışma gruplarında hiperkalsiüriyi değerlendiremediklerinden bu bulgularını yorumlayamamışlardır.[67] Brochard ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada KCNJ1 ve SLC12A1 mutasyonu olan olgularda nefrokalsinozis mevcut iken, BSND ve CLCNKB mutasyonu olan olgularda nefrokalsinozis saptamamışlardır.[69]Bizim çalışmamızda ise BS'li hastaların 18/27 (%66,6) kadarında renal ekojenite artışı, 9/27 (%33,3) kadarında nefrokalsinozis saptandı. Hastalarımızdaki genetik mutasyona göre baktığımızda CLCNKB mutasyonuna sahip olan hastaların 2/10 (%20)'da, SLC12A1 mutasyonlu olgularda ise 3/3 (%100)'de nefrokalsinozis mevcuttu. BSND gen mutasyonu sadece 1 hastamızda vardı ve bu hastada da nefrokalsinozis mevcuttu. Gitelman sendromlu hastaların 2/6 (%33,3) kadarında renal ekojenite artışı vardı. Artmış nefrokalsinozisi Bartter sendromlu hastalar da görülen hiperkalsiüri ile ilişkilendirildi.

Prucelli ve arkadaşlarının Bartter sendromu Tip 1 ve Tip 2 tanısıyla uzun dönem izlemde takip ettikleri hastalardan 4/15'inde GFR hızı <90 ml/dk/1,73 m2 rapor etmişlerdir (bir tanesinde patolojik olarak artmış idrarda protein atılımı saptanmış).[67] Çalışmamızdaki Bartter sendromlu hastaların GFR'lerine göre tanı anında 4/27 (%14)'ü KBH Evre 3 iken, son takiplerinde 7/27 (%25,9)'inin KBH evresi Evre 3 ve üstünde olduğu saptandı. Buna karşın Gitelman sendromu alan hastalarımızın hiçbirinde eGFR değeri <90 ml/dk/1,73 m^2 değil idi. Hastalarımızda poliüri, polidipsi varlığı ve dehidratasyon atağı görülme sıklığı aBS ve kBS grubunda yer alan hastalarda, Gitelman sendromu olan hastalar göre daha yüksek bulunmuştur. Sonuçta glomerüler filtrasyon hızındaki bu azalma Bartter sendromlu hastalarımızdaki nefrokalsinozis varlığına, uzamış hipokaleminin interstisyel fibrozis ve tubüler atrofiye neden olmasına, hastaların geçirdikleri dehidratasyon ataklarına ve bu hastalığın tedavisinde kullanılan endometazinin yan etkilerine bağlanabilir. Hastalarımız tedaviye uyum açısından değerlendirildiğinde Bartter sendromlu hastaların %29'unda tedaviye uyum iyi iken,

geri kalan %71'in tedaviye uyumu iyi değildi. Buna karşın Gitelman sendromlu çocukların %50'sinde tedaviye iyi uyum vardı. Bu da bizim olgularda Bartter sendromlu hastalarımız da böbrek yetmezliğine gidişi kolaylaştıran faktörlerden biri olarak kabul edilebilir.

Brochard ve arkadaşlarının serisindeki hastalar su ve elektrolit desteği ve endometazin tedavisi ile hastaların büyüme ve gelişmelerini yakalamışlar ancak bu araştırıcıların serilerindeki 42 hastanın sadece 3 tanesinde böbrek yetmezliği gelişmiş, bunlardan bir tanesinde KCNJ1 mutasyonu varmış ve böbrek yetmezliği ikinci dekatta olmuş; CLCNKB mutasyonu olan iki hastada ve BSND mutasyonu olan bir hastada ise hayatın ilk yılı nefrokalsinozis saptanmaksızın içinde böbrek yetmezliği oluşmuş.[69] Bizim çalışmamızda elektrolit desteği ve endometazin tedavisi altında 6 hastada büyüme ve gelişme izlendi (1'i SLC12A1, 4'ü CLCNKB ve 1'i SLC12A3). Bartter sendromlu hastalarımızın %71'inin tedaviye uyumsuz olması hastalarımızda gelişme geriliğini açıklamaktadır. Bartter sendromlu hastalarımızın 7/27'sinde böbrek yetmezliği saptandı ve bunlardan 1/7 BSND, 3/7 CLCNKB mutasyonuna sahipti.

Elektrolit imbalansı Bartter ve Gitelman sendromlu hastalarda prognozu belirleyen en önemli faktörlerdendir. Brochard ve arkadaşları çalışmalarında CLCNKB mutasyonu olan olgularda diğer mutasyonlara göre anlamlı daha düşük potasyum ve klor değerleri saptamışlar, buna karşın KCNJ1 ve SLC12A1 mutasyonuna sahip olan gruba göre daha yüksek kan bikarbonat değerlerini bildirmişlerdir.[69] Walsh P ve arkadaşları çalışmalarında BS içinde CLCNKB mutasyonuna sahip olanların en düşük potasyum ve en düşük magnezyum seviyelerini rapor etmişlerdir. [68] Bizim çalışmamızda da CLCNKB mutasyonuna sahip olgular da diğer mutasyonlara göre daha düşük potasyum ve klor değerlerine sahip olduğu görüldü. Bununla beraber, SLC12A1 mutasyonuna sahip grup ile kıyaslandığında CLCNKB mutasyonuna sahip vakalarda daha yüksek bikarbonat değeri izlendi.

Hipomagnezemi ve hipokalsiüri metabolik alkalozla giden Gitelman sendromunun kardinal bulgularından biri olmasına rağmen, bazı Bartter sendromu tiplerinde de saptanabilmektedir. Bu durumda erken başlangıçlı Gitelman sendromunu Bartter sendromundan ayırt etmek zor olabilir. Vargas-Poussou R. Ve arkadaşlarının birbiriyle ilişkisi olmayan 448 Gitelman sendromu şüphesi olan vakalarda yaptıkları genetik analizde vakaların 14 (%3)'ünde CLCNKB mutasyonu bulmuşlardır. [71] Bizim

çalışmamızda 3/11 aBS, 8/15 kBS, karışık tip BS'li 1/1 hastada hipomagnezemi görüldü. Bu hastalardan 1'inde de SLC12A1, 2'sinde CLCNKB mutasyonu mevcuttu. Gitelman sendromlu hastaların tümünde serum magnezyum düzeyleri düşüktü. Antenatal Bartter sendromu ile izlenen hastaların tanı anında ortalama magnezyum düzeyi 2.10±0,73; kBS'lu çocukların ortalama magnezyum düzeyleri 1,66±0,43; Gitelman sendromlu çocukların ortalama magnezyum 1,31±0,18 meq/L idi. Hipomagnezemi ile giden metabolik alkalozlarda sadece Gitelman sendromu değil, hipomagnezemi ile giden diğer Bartter sendromu tiplerinin de unutulmaması gerektiğini düşündürdü.

Sonuç olarak, hipokalemik metabolik alkoloz ile giden tubülopatiler olan Bartter ve Gitelman sendromları nadir görülen hastalıklar olarak bilinmelerine rağmen akraba evliliğin yoğun olduğu bölgelerde sık olarak rastlanılmaktadır. Özellikle polihidramniyoz ve erken doğum öyküsü olan yenidoğan bebeklerde antenatal Bartter sendromu tanısı akla getirilmeli, hipokalemik metabolk alkaloz tespit edildiğinde genetik analiz yollanmalıdır. Genetik analiz sonucunu bilmek hastanın prognozu ve aileye genetik danışmanlık sağlayacağından önemlidir. Antenatal bartter sendromları içinde en sık görülen genetik mutasyonlar SLC12A1 ve KCNJ1 mutasyonlarıdır. BSND mutasyonları daha nadir görülmekte ve tespit edildiğinde de en kötü prognoza sahip olanlardan biridir. Yenidoğan döneminden sonra tanı konulan Bartter sendromlarında özellikle CLCNKB ve CLCNKA mutasyonları aranmalı ve büyük yaşta tespit edilen hipokalemik metabolik alkaloz ve hipomagnezemili vakalarda ayırıcı tanıda Bartter sendromu Tip 3 (CLCNKB mutasyonu) ya da Gitelman (SLC12A3 mutasyonu) sendromları düşünülmelidir. Özellikle Bartter sendromlu vakalarda tedaviye uyumsuzluk uzun vadede böbrek yetmezliğine götürebileceğinden bu hastalığa sahip olan çocukların tedaviye uyum açısından yakın takip edilmesi, hastaların büyüme ve gelişmelerinin sağlanması ve böbrek yetmezliğinden korunulması için önemlidir.

6. SONUÇLAR

1. 2004-2020 yılları arasında kliniğimizde takip edilen 27 Bartter sendromlu hastanın 15'i (%55,5) erkek, 12'si (%44,5) kız cinsiyetinde idi

2. 2004-2020 yılları arasında kliniğimizde Gitelman sendromu tanısıyla takip edilen 6 hastanın 2'si (%33,3) erkek, 4'ü (%66,6) kız cinsiyetinde idi.

3. Bartter ve Gitelman sendromlu hastalarımızın 29'u (%87,8) akraba evliliğinden doğmuştu. BS'lu 24 aileden 27 çocuk, GS'lu 5 aileden 6 çocuk mevcut idi.

4. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 10 tanesi CLCNKB mutasyonu (6'si erkek, 4'ü kız), 3 tanesi SLC12A1 (2'i erkek, 1'i kız), 1 tanesi BSND (kız), 1 tanesi CLCNKA heterozigot (kız), 6 tanesi SLC12A3 (4'ü kız, 2'si erkek) genetik mutasyonlarına sahipti.

5. Hastaların klinik fenotipik özelliklerine göre tanı yaşı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık varken ($p<0,001$), cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p=0,074$).

6. BS'lu hastalardan 7 (%25) kadarında erken doğum öyküsü mevcuttu. Olgular içinde en düşük doğum ağırlığı 880 gr idi. Erken doğum öyküsüne sahip hastaların hepsi fenotipik olarak antenatal BS kiniğine sahipti ve bu hastalardan 3'ü SLC12A1, 1'i BSND mutasyonuna sahipti.

7. Prematüre görülme sıklığı aBS grubundaki hastalarda, kBS ve GS grubunda yer alan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksekti ($p<0,05$).

8. Çalışmaya alınan BS hastalarının 13/27 (%48)'sinde polihidramniyoz öyküsü mevcuttu. Bunlardan 6/13 (%46,1)'sı erken doğum ile sonuçlanmış ve klinik olarak aBS ile uyumluydu. aBS grubunda yer alan hastalarda polihidroamniyoz görülme sıklığının, kBS ve GS grubunda yer alan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$).

9. Çalımaya alınan 27 BS'lu hastanın tanı yaş ortalaması 14,92±25,9 (0,5- 84) ay. İlk bir ayda tanı alan hasta sayı 9/27 (%33,3) bulundu. İlk bir ayda tanı alanların (9/27) hepsi fenotipik olarak antenatal BS kliniğine sahipti ve bu hastalardan 3'ünde SLC12A1, 1'inde BSND ve 2'sinde CLCNKB mutasyonu mevcuttu.

10. Fenotipik olarak hastaların takip süreleri ile gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlenirken ($p>0,05$), tanı yaşı ile gruplar arasındaki bulguların istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$).
11. aBS grubunda yer alan hastaların, kBS ($p=0,008$) ve GS ($p=0,000$) grubunda yer alan hastalara göre tanı yaşlarının istatistiksel açıdan anlamlı düşük oldukları belirlenirken ($p<0,05$), GS grubunda yer alan hastaların kBS grubunda yer alan hastaların tanı yaşlarından yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,042$; $p<0,05$)
12. CLCNKB mutasyonuna sahip olan hastaların (10/27) tanı yaşı ortalaması 26,65±37,03 (0,5-84) ay, bu hastalar fenotipik olarak 7'si kBS, 1'i karışık ve 2'si aBS ile uyumlu idi.
13. SLC12A1 gen mutasyonu sahip olan hastaların (3/27) tanı yaş ortalaması 9,16±12,86 (1-24) ay idi ve hepsi antenatal bartter sendromu kliniğine sahipti.
14. Gitelman sendromu tanısı alan hastaların 6/33 tanı yaş ortalaması 158,0±39,7
15. (84-192) aydı, 6'ı hastada da SLC12A3 mutasyonu mevcuttu.
16. Dehidratasyon atağı görülme sıklığı aBS ve kBS grubunda yer alan hastalarda GS grubunda yer alan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).
17. Kas güçsüzlüğü kBS ve GS grubunda yer alan hastalarda görülme sıklığının yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0,05$).
18. Polidipsi poliuri varlığı aBS ve kBS grubunda yer alan hastalarda yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$).
19. BS'lu hastaların tanı anında 2/27 (%7,4)'sinde işitme kaybı vardı ve her iki olguda aBS kliniğine sahipti (1 aBS hastada BSND gen mutasyonu mevcuttu).
20. İşitme kaybının aBS grubunda, kBS ve GS grubuna göre daha yüksek gözlenmesi istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$).
21. aBS tanılı hastaların 9/11 (%81,8)'de, kBS ve karışık tip hastaların 11/16 (%68,7)'de, GS'lu hastaların 3/6 (%50)'sinde büyüme ve gelişme geriliği vardı.

22. CLCNKB mutasyonlu olguların 6/10 (%60)'ında tanı anında büyüme ve gelişme geriliği mevcuttu.

23. Tedavi altında takip sonrası boy ve ağırlık Z skoru (SDS) değerlendirildiğin de aBS 3/9 (%33,3)'ünde, kBS ve karışık tip olguların 3/11 (%27,2)'ünde, GS 1/3 (%50)'sinde ağırlık Z skorlarında (SDS) düzelme olduğu tespit edildi.

24. İlk kilo SDS bulgularında ise aBS grubunda yer alan hastaların ortalama değerlerinin, kBS ve GS grubunda yer alan hastaların ortalamalarına göre düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Şekil 12) ($p<0,05$).

25. aBS, kBS ve GS grubunda yer alan hastaların arasında tanı anında bikarbonat düzeyleri açısından farklılık bulunmadı ($p<0,05$).

26. Antenatal Bartter sendromu ile izlenen hastaların tanı anında ortalama Ph değeri 7,52±0,06; kBS'lu çocukların ortalama pH değeri 7,53±0,04; Gitelman sendromlu çocukların ortalama pH değeri 7,42±0,04 idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.001$). Bartter sendromu tanısı alan çocukların tanı anındaki kan pH değeri Gitelman sendromu olan çocuklardan anlamlı olarak daha yüksekti.

27. Antenatal Bartter sendromu ile izlenen hastaların tanı anında ortalama sodyum düzeyi 126,09±12,00; kBS'lu çocukların ortalama sodyum düzeyleri 130,40±9,02; Gitelman sendromlu çocukların ortalama sodyum düzeyi 136,83±4,62 meq/L idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Antenatal BS'lu çocukların tanı anındaki sodyum düzeyleri GS'lu çocuklara göre belirgin olarak daha düşüktü.

28. Antenatal Bartter sendromu ile izlenen hastaların tanı anında ortalama potasyum düzeyi 2,62±0,56; kBS'lu çocukların ortalama potasyum düzeyleri 2,58±0,47; Gitelman sendromlu çocukların ortalama potasyum düzeyi 2,71±0,47 meq/L idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

29. Antenatal Bartter sendromu ile izlenen hastaların tanı anında ortalama klor düzeyi 86,64±13,88; kBS'lu çocukların ortalama klor 81,80±15,50; Gitelman sendromlu çocukların ortalama klor düzeyi 97,20±1,30 meq/L idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

30. Bizim çalışmamızda 3/11 aBS, 8/15 kBS, karışık tip BS'li 1/1 hastada hipomagnezemi görüldü. Bu hastalardan 1'inde de SLC12A1, 2'sinde CLCNKB mutasyonu mevcuttu. Gitelman sendromlu hastaların tümünde serum magnezyum düzeyleri düşüktü

31. Antenatal Bartter sendromu ile izlenen hastaların tanı anında ortalama magnezyum düzeyi 2.10±0,73; kBS'lu çocukların ortalama magnezyum düzeyleri 1,66±0,43; Gitelman sendromlu çocukların ortalama magnezyum 1,31±0,18 meq/L idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Gitelman sendromlu çocuklarda tanı anında serum magnezyum düzeyi diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşüktü.

32. Antenatal Bartter sendromu ile izlenen hastaların tanı anında ortalama kalsiyum düzeyi 10,29±0,76; kBS'lu çocukların ortalama kalsiyum düzeyleri 10,35±0,87; Gitelman sendromlu çocukların ortalama kalsiyum düzeyi 9,85±0,57 meq/L idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

33. aBS 2/11 (%18,1) kBS 4/15 (%26,6), karışık BS (%0) ve GS (%0)'li hastalarda hiperkalsiüri izlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastalar mutasyonlarına göre değerlendirildiğinde: SLC12A1(%0), CLCNKB (%10), CLCNKA (%0) hastalarda hiperkalsiüri izlendi.

34. BS'li hastaların 18/27 (%66,6) kadarında renal ekojenite artışı, 9/27 (%33,3) kadarında nefrokalsinozis saptandı. Bir olguda tek taraflı böbrek kisti saptandı. Gitelman sendromlu hastaların 2/6(%33,3) kadarında renal ekojenite artışı vardı.

35. Çalışmaya alınan BS'li hastaların idrar tetkikleri değerlendirildiğinde 6/27 (%22,2)'sinde hiperkalsiüri izlendi, bunlardan sadece 2/6 (%33,3) nefrokalsinozis görüldü.

36. aBS'lu hastaların 11/11 (%100) kadarı oral potasyum replasmanı, 7/11 (%63,6) kadarı oral endometazin (1-2 mg/kg), 8/11 (%72,7) oral %3 SF ve 1/11 (%9,09) oral magnezyum tedavileri almaktaydı.

37. kBS'lu hastaların 14/15 (%93,3) kadarı oral potasyum replasmanı, 12/15 (%80) kadarı oral endometazin (1-2 mg/kg), 14/15 (%93,3) oral %3 SF ve 6/15 (%40) oral magnezyum tedavileri almaktaydı.

38. Karışık tip BS'lu hastaların 1/1 (%100) kadarı oral potasyum replasmanı, 1/1 (%100) oral %3SF ve magnezyum tedavisi almaktaydı.

39. Gitelman sendromlu hastaların 5/6 (%83,3) kadarı oral potasyum replasmanı, 0/6 (%0) kadarı oral endometazin, 1/6 (%16,6)'i oral %3 SF ve 6/6 (%100) oral magnezyum tedavileri almaktaydı.

40. Bartter sendromlu hastaların GFR'lerine göre tanı anında 4/27 (%14)'ü KBH Evre 3 iken, son takiplerinde 7/27 (%25,9)'inin KBH evresi Evre 3 ve üstünde olduğu saptandı.

41. aBS'lu çocukların takiplerinde eGFR düşüklüğü daha belirgin oldu ve son eGFR değerleri kBS ve Gitelman sendromu olan hastaların değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. ($p<0,05$).

42. Hastaların mutasyon tiplerine göre eGFR düşüklüğü açısından en kötü prognoza sahip olan BSND mutasyonuna sahip olanlar idi.

43. Bartter sendromlu hastaların 8/27 (%29)'unde tedaviye uyum iyi iken, geri kalan %71'in tedaviye uyumu iyi değildi. Buna karşın Gitelman sendromlu çocukların 3/6 (%50)'sinde tedaviye iyi uyum vardı.

7. KAYNAKLAR

1. **Garrick R, Ziyadeh FN, Jorkasky D, Goldfarb S**. Bartter's syndrome: a unifying hypothesis. *Am J Nephrol*. **1985;** 5(5):379-84.

2. **Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, Zhao H, Larson MG, Simon DB, et al.** Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet.* **2008;** 40(5):592-9.

3. **Konrad M, Weber S.** Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol.* **2003;** 14(1):249-60.

4. **Cunha T da S, Heilberg IP.** Bartter syndrome: Causes, diagnosis, and treatment. Vol. 11, International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. Dove Medical Press Ltd; **2018:**291-301.

5. **Galla JH.** Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol*. **2000;** 11(2):369-75.

6. **Hsu YJ, Yang SS, Chu NF, Sytwu HK, Cheng CJ, Lin SH.** Heterozygous mutations of the sodium chloride cotransporter in Chinese children: prevalence and association with blood pressure. *Nephrol Dial Transplant*, **2009;** 24(4):1170-5.

7. **Uribarri J, Alveranga D, Oh MS, Kukar NM, Del Monte ML, Carroll HJ.** Bartter's Syndrome Due to a Defect in Salt Reabsorption in the Distal Convoluted Tubule. *Nephron.* **1985;** 40(1):52-6.

8. **Todd Alexander R, Dimke H.** Effect of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium. Vol. 312, American Journal of Physiology - Renal Physiology. *American Physiological Society,* **2017;** 998-1015.

9. **Sann L, David L, Bernheim J, François R.** Hypophosphatemia and hyperparathyroidism in a case of Bartter's syndrome. *Helv Paediatr Acta,* **1978;** 33(3):299-310.

10. **Bettinelli A, Viganò C, Provero MC, Barretta F, Albisetti A, Tedeschi S, et al.** Phosphate homeostasis in Bartter syndrome: a case-control study. *Pediatr Nephrol.* **2014;** 29(11):2133-8.

11. **Kleta R, Bockenhauer D.** Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies. *Nephron Physiol.* **2006;** 104(2):p73-80.

12. **Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, Di Pietro A, Sanjad SA, Lifton RP.** Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2CI cotransporter NKCC2. *Nat Genet.* **1996;** 13(2):183-8.

13. **Finer G, Shalev H, Birk OS, Galron D, Jeck N, Sinai-Treiman L, et al.** Transient neonatal hyperkalemia in the antenatal (ROMK defective) Bartter syndrome. *J Pediatr.* **2003;** 142(3):318-23.

14. **Hebert SC.** Extracellular calcium-sensing receptor: Implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int.* **1996;** 50(6):2129-39.

15. **Bettinelli A, Ciarmatori S, Cesareo L, Tedeschi S, Ruffa G, Appiani AC, et al.** Phenotypic variability in Bartter syndrome type I. *Pediatr Nephrol.* **2000;** 14(10-11):940-5.

16. **Takahashi N, Brooks HL, Wade JB, Liu W, Kondo Y, Ito S, et al.** Posttranscriptional compensation for heterozygous disruption of the kidney-specific NaK2Cl cotransporter gene. *J Am Soc Nephrol,* **2002;** 13(3):604-10.

17. **Bockenhauer D, Cruwys M, Kleta R, Halperin LF, Wildgoose P, Souma T, et al.** Antenatal Bartter's syndrome: why is this not a lethal condition? QJM [Internet]. **2008;** 101(12):927-42.

18. **Seys E, Andrini O, Keck M, Mansour-Hendili L, Courand PY, Simian C, et al.** Clinical and genetic spectrum of bartter syndrome type 3. *J Am Soc Nephrol.* **2017;** 28(8):2540-52.

19. **Krämer BK, Bergler T, Stoelcker B, Waldegger S**. Mechanisms of Disease: The kidney-specific chloride channels ClCKA and ClCKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance, *Nature Clinical Practice Nephrology.* **2008;** 4:38-46.

20. **Birkenhäger R, Otto E, Schürmann MJ, Vollmer M, Ruf EM, Maier-Lutz I, et al.** Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet.* **2001;** 29(3):310-4.

21. **Schlingmann KP, Konrad M, Jeck N, Waldegger P, Reinalter SC, Holder M, et al.** Salt Wasting and Deafness Resulting from Mutations in Two Chloride Channels. *N Engl J Med.* **2004;** 350(13):1314-9.

22. **Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, Takeuchi Y, Hasegawa Y, Okazaki R, et al.** Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet.* **2002;** 360(9334):692-4.

23. **Legrand A, Treard C, Roncelin I, Dreux S, Bertholet-Thomas A, Broux F, et al.** Prevalence of novel MAGED2 mutations in antenatal bartter syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2018;** 13(2):242-50.

24. **Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, Van Den Heuvel LPWJ, Jeck N, Vargas-Poussou R, et al.** Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol.* **2000;** 11(8):1449-59.

25. **Bettinelli A, Borsa N, Bellantuono R, Syrèn ML, Calabrese R, Edefonti A, et al.** Patients With Biallelic Mutations in the Chloride Channel Gene CLCNKB: Long-Term Management and Outcome. *Am J Kidney Dis.* **2007;** 49(1):91-8.

26. **Pressler CA, Heinzinger J, Jeck N, Waldegger P, Pechmann U, Reinalter S, et al.** Late-onset manifestation of antenatal Bartter syndrome as a result of residual function of the mutated renal Na+-K+-2Cl - co-transporter. *J Am Soc Nephrol.* **2006;** 17(8):2136-42.

27. **Bockenhauer D, Feather S, Stanescu HC, Bandulik S, Zdebik AA, Reichold M, et al.** Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. *N Engl J Med*. **2009;** 360(19):1960-70.

28. **Chou C-L, Chen Y-H, Chau T, Lin S-H.** Acquired bartter-like syndrome associated with gentamicin administration. *Am J Med Sci.* **2005;** 329(3):144-9.

29. **Brambilla I, Poddighe D, Semeria Mantelli S, Guarracino C, Marseglia GL.** Bartter syndrome and growth hormone deficiency: Three siblings with a novel *CLCNKB* mutation. *Pediatr Int*. **2019;** 61(2):193-7.

30. **Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, Caringella A, Cecconi M, Appiani AC, et al.** Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr.* **1992;** 120(1):38-43.

31. **Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, Calò LA, Cosyns E, Devuyst O, et al.** Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. In: Kidney International. Elsevier B.V.; **2017:**24-33.

32. **Cruz DN, Simon DB, Nelson-Williams C, Farhi A, Finberg K, Burleson L, et al**. Mutations in the Na-Cl cotransporter reduce blood pressure in humans. *Hypertension.* **2001;** 37(6):1458-64.

33. **Riveira-Munoz E, Chang Q, Bindels RJ, Devuyst O.** Gitelman's syndrome: Towards genotype-phenotype correlations? *Pediatric Nephrology.* **2007;** 22(3):326-32.

34. **Berry MR, Robinson C, Karet Frankl FE.** Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome: Hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements. *Nephrol Dial Transplant.* **2013;** 28(6):1533-42.

35. **De Jong JC, Van Der Vliet WA, Van Den Heuvel LPWJ, Willems PHGM, Knoers NVAM, Bindels RJM.** Functional expression of mutations in the human NaCl cotransporter: Evidence for impaired routing mechanisms in Gitelman's syndrome. *J Am Soc Nephrol.* **2002;** 13(6):1442-8.

36. **Lin SH, Cheng NL, Hsu YJ, Halperin ML.** Intrafamilial Phenotype Variability in Patients with Gitelman Syndrome Having the Same Mutations in their Thiazide-Sensitive Sodium/Chloride Cotransporter. *Am J Kidney Dis.* **2004;** 43(2):304-12.

37. **McCormick JA, Ellison DH**. Distal convoluted tubule. *Compr Physiol.* **2015;** 5(1):45-98.

38. **Seyberth HW, Schlingmann KP.** Bartter- and Gitelman-like syndromes: Salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. Pediatric Nephrology. Springer Verlag, **2011;** 26:1789-802.

39. Peters M, Jeck N, Reinalter S, Leonhardt A, Tönshoff B, Klaus G, et al. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Am J Med.* **2002;** 112(3):183-90.

40. Ring T, Knoers N, Oh MS, Halperin ML. Reevaluation of the criteria for the clinical diagnosis of Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol,* **2002;** 17(8):612-6.

41. Veldhuis JD, Bardin CW, Demers LM. Metabolic mimicry of Bartter's syndrome by covert vomiting: utility of urinary chloride determinations. *Am J Med.* **1979;** 66(2):361-3.

42. D'Avanzo M, Santinelli R, Tolone C, Bettinelli A, Bianchetti MG. Concealed administration of frusemide simulating Bartter syndrome in a 4.5-year-old boy. *Pediatr Nephrol.* **1995;** 9(6):749-50.

43. Colussi G, Bettinelli A, Tedeschi S, De Ferrari ME, Syrén ML, Borsa N, et al. A thiazide test for the diagnosis of renal tubular hypokalemic disorders. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2007;** 2(3):454-60.

44. Proesmans W, Massa G, Vandenberghe K, Van Assche A. Prenatal dıagnosıs of bartter syndrome. *The Lancet.* **1987;** 329-394.

45. Tourne G, Collet F, Varlet MN, Billiemaz K, Prieur F, Lavocat MP, et al. [Prenatal Bartter's syndrome. Report of two cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* **2003;** 32(81):751-4.

46. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M, Caumont-Prim A, Allard J, Desport E, et al. Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol.* **2015;** 26(2):468-75.

47. Vaisbich MH, Fujimura MD, Koch VH. Bartter syndrome: Benefits and side effects of long-term treatment. *Pediatr Nephrol.* **2004;** 19(8):858-63.

48. Haas NA, Nossal R, Schneider CH, Lewin MAG, Ocker V, Holder M, et al. Successful management of an extreme example of neonatal hyperprostaglandin-E syndrome (Bartter's syndrome) with the new cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib. *Pediatr Crit Care Med.* **2003;** 4(2):249-51.

49. Hené RJ, Koomans HA, Mees EJD, Stolpe A v.d., Verhoef GEG, Boer P. Correction of Hypokalemia in Bartter's Syndrome by Enalapril. *Am J Kidney Dis.* **1987;** 9(3):200-5.

50. Rudın A. Bartter's Syndrome: A Review of 28 Patients Followed for 10 Years. *Acta Med Scand.* **1988;** 224(2):165-71.

51. Mizuno K, Yamazaki M, Fukuchi S. Hypotensive response to angiotensin I-converting enzyme inhibitor in Bartter's syndrome. *N Engl J Med.* **1979;** 300(18):1057.

52. Chaudhuri A, Salvatierra O, Alexander SR, Sarwal MM. Option of pre-emptive nephrectomy and renal transplantation for Bartter's syndrome. *Pediatr Transplant,* **2006;** 10(2):266-70.

53. **Takahashi M, Yanagida N, Okano M, Ishizaki A, Meguro J, Kukita K, et al.** A first report: living related kidney transplantation on a patient with Bartter's syndrome. *Transplant Proc.* **1996;** 28(3):1588.

54. **Kim JY, Kim GA, Song JH, Lee SW, Han JY, Lee JS, et al.** A case of living-related kidney transplantation in Bartter's syndrome. *Yonsei Med J*. **2000;** 41(5):662-5.

55. **Pagana KD, Pagana TJ, Pagana TN.** *Mosby's Diagnostic & Laboratory Test Reference*. 14th ed. St. Louis, Mo: Elsevier; **2019.**

56. **Lindsay RM, Pierratos A, Lockridge RS**. Calcium and phosphorus control. *Contrib Nephrol.* **2004;** 145:63-8.

57. **Kher KK, Greenbaum LA, Schnaper HW**. Clinical pediatric nephrology: Third edition. Clinical Pediatric Nephrology: Third Edition. CRC Press; **2016:**1-1093.

58. **Bhat YR, Vinayaka G, Sreelakshmi K.** Antenatal Bartter Syndrome: A Review. *Int J Pediatr*. **2012;** 2012.

59. **Jung J, Basile DP, Pratt** JH. Sodium Reabsorption in the Thick Ascending Limb in Relation to Blood Pressure. *Hypertension*. **2011;** 57(5):873-9.

60. **Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker R V., Hannan FM, Clarke BL, Reijnmark L, et al.** Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Prim.* **2017;** 3(1):1-21.

61. **Hebert SC.** Extracellular calcium-sensing receptor: Implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int.* **1996;** 50(6):2129-39.

62. **Kömhoff M, Reinalter SC, Gröne HJ, Seyberth HW.** Induction of Microsomal Prostaglandin E2 Synthase in the Macula Densa in Children with Hypokalemic Salt-Losing Tubulopathies. *Pediatr Res.* **2004;** 55(2):261-6.

63. **Alessi DR, Zhang J, Khanna A, Hochdörfer T, Shang Y, Kahle KT.** The WNK-SPAK/OSR1 pathway: Master regulator of cation-chloride cotransporters. Science Signaling. American Association for the Advancement of Science, **2014**;(7):3.

64. **Topaloglu R, BaskIn E, Bahat E, Kavukcu S, Cakar N, Donmez O, et al**. Hereditary renal tubular disorders in Turkey: Demographic, clinical, and laboratory features. *Clin Exp Nephrol.* **2011;** 15(1):108-13.

65. **Najafi M, Kordi-Tamandani DM, Behjati F, Sadeghi-Bojd S, Bakey Z, Karimiani EG, et al.** Mimicry and well known genetic friends: Molecular diagnosis in an Iranian cohort of suspected Bartter syndrome and proposition of an algorithm for clinical differential diagnosis. *Orphanet J Rare Dis*, **2019;** 14(1):41.

66. **Hee Lee B, Yeon Cho H, Lee H, Hee Han K, Gyung Kang H, Soo Ha I, et al.** Genetic basis of Bartter syndrome in Korea. *Nephrol Dial Transpl.* **2012;** 27:1516-21.

67. **Puricelli E, Bettinelli A, Borsa N, Sironi F, Mattiello C, Tammaro F, et al.** Long-term follow-up of patients with Bartter syndrome type I and II. *Nephrol Dial Transpl*. **2007;** 42:2976-81.

68. **Walsh PR, Tse Y, Ashton E, Iancu D, Jenkins L, Bienias M, et al**. Clinical and diagnostic features of Bartter and Gitelman syndromes. *Clinical Kidney Journal,* **2018;** 11(3):302-309.

69. **Brochard K, Boyer O, Blanchard A, Loirat C, Niaudet P, MacHer MA, et al**. Phenotype-genotype correlation in antenatal and neonatal variants of Bartter syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* **2009;** 24(5):1455-64.[2]

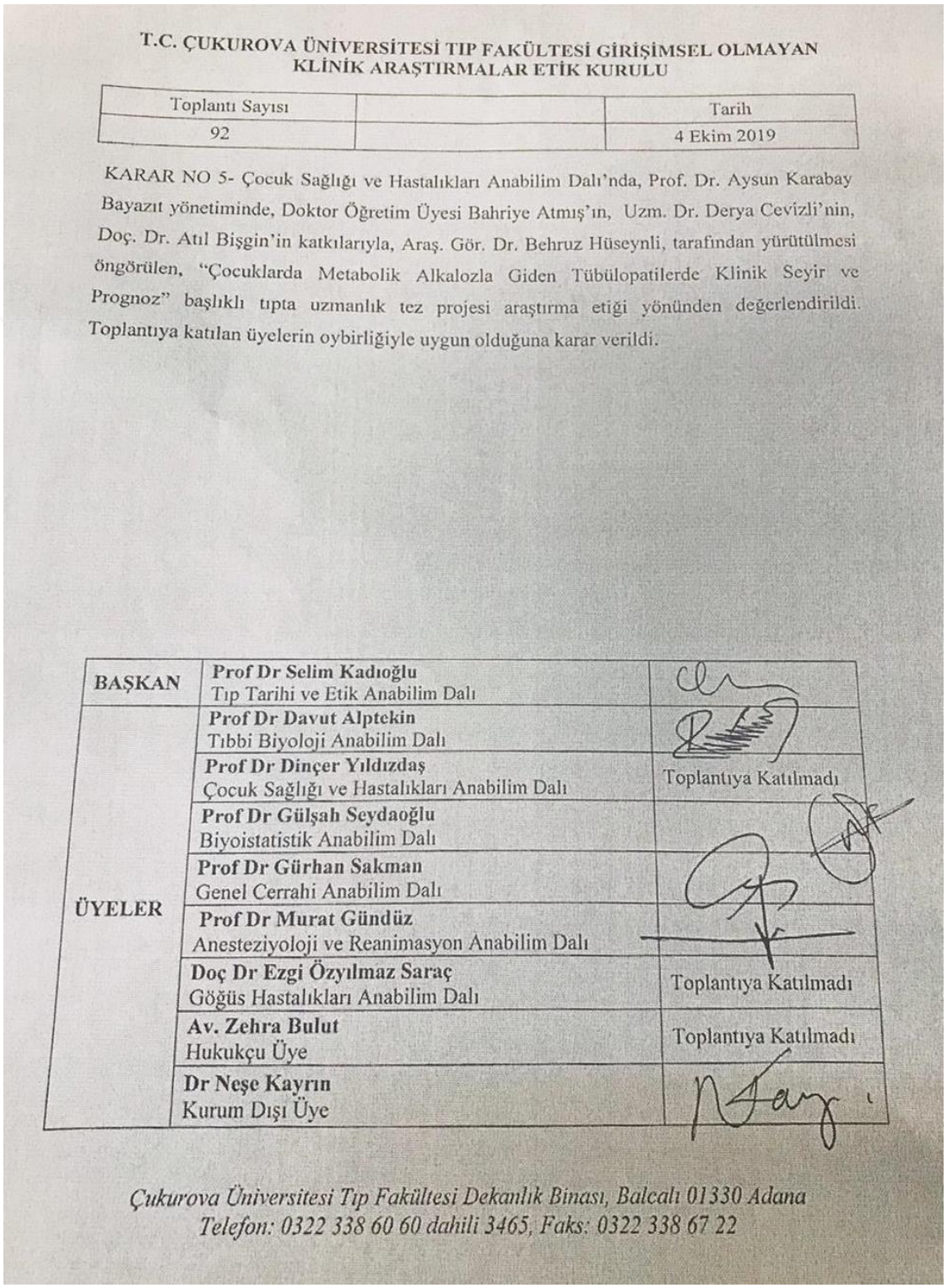
70. **Matsunoshita N, Nozu K, Shono A, Nozu Y, Fu XJ, Morisada N, et al.** Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics. *Genet Med.* **2016;** 18(2):180-8.

71. **Vargas-Poussou R, Dahan K, Kahila D, Venisse A, Riveira-Munoz E, Debaix H, et al**. Spectrum of Mutations in Gitelman Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* **2011;** 22:693-703.

72. **Peters M, Jeck N, Reinalter S, Leonhardt A, Tönshoff B, Klaus G, et al.** Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Am J Med.* **2002;** 112(3):183-90.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Kararı



T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
92		4 Ekim 2019

KARAR NO 5- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Aysun Karabay Bayazıt yönetiminde, Doktor Öğretim Üyesi Bahriye Atmış'ın, Uzm. Dr. Derya Cevizli'nin, Doç. Dr. Atıl Bişgin'in katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Behruz Hüseynli, tarafından yürütülmesi öngörülen, "Çocuklarda Metabolik Alkalozla Giden Tübülopatilerde Klinik Seyir ve Prognoz" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	**Prof Dr Selim Kadıoğlu** Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	**Prof Dr Davut Alptekin** Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	**:** Bahruz HÜSEYNLİ
Doğum Tarihi - Yeri	**:** 13.08.1991 - Azerbaycan / Barda
Adres	**:** Balcalı mah. Mithat Özhan Bulvarı. 3 nolu Çamlıtepe konukevi zemin kat, daire 06, Sarıçam/ADANA
Telefon	**:** 05316508321
E-posta	**:** drbehruzhuseyn@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	**:** Azerbaycan Üniversitesi Tıp fakültesi
Yabancı Dil	**:** İngilizce