

# Renal Potasyum Kaybı Nedeniyle Nefroloji Kliniğinde Takipli Hipokalemik Normotansif Hastaların; Tanı, Tedavi ve Prognozlarının Retrospektif Analizi

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF DIAGNOSIS, TREATMENT AND PROGNOSIS OF HYPOKALEMIC NORMOTENSIVE PATIENTS WHO WERE FOLLOWED UP IN NEPHROLOGY CLINIC DUE TO RENAL POTASSIUM LOSS

 Oktay ÜNSAL<sup>1</sup>,  Abdülmecit YILDIZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

## ÖZ

**Giriş:** Hipokalemi klinik pratikte sık karşılaşılan elektrolit bozuklukları arasında yer almaktadır. Kronik hipokaleminin Son Dönem Böbrek Yetmezliği ile sonlanabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı ön planda Bartter veya Gitelman sendromu düşünülen hastalarda hipokaleminin uzun süreçte böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini retrospektif olarak değerlendirmektir.

**Yöntem:** Çalışmamıza 2010 - 2019 tarihleri arasında Nefroloji polikliniğinde takipli kronik hipokalemi tanılı hastalar alındı. Hipokalemik dönemde renal potasyum kaybı gösterilen, normal ya da düşük kan basıncına sahip 17 hasta dahil edildi.

**Bulgular:** Takiplerinde 17 hastanın 4'ünde (%23,5) serum kreatinin değerlerinde artış izlendi. Bu 4 hastanın medyan takip süresi 10 (5 - 23) yıldır.


**Sonuç:** Normotansif olan bu hastalarda gelişen böbrek yetmezliğinin olası nedeni deneysel modellerde net olarak ortaya konan, hipokalemik tubulopati ile ilişkili olacağı düşünüldü. Bartter ve Gitelman sendromu nadir karşılaşılan hastalıklardır ve karakteristik metabolik bozukluklara sahiptirler. Hipokalemi ile gelen hastalarda öncelikle kusma, diüretik kullanımı gibi daha sık karşılaşılan nedenler araştırılmalıdır. Potasyumun renal kaybının olduğu normotansif ve hipotansif bireylerde nadir nedenlerden olan Bartter ve Gitelman sendromu akla gelmelidir. Ayrıca kronik hipokaleminin böbrek yetmezliği yapabileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Hipokalemi, Bartter Sendromu, Gitelman Sendromu, Hipokalemik Tubulopati, Renal Potasyum kaybı

**Oktay ÜNSAL**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji  
Bilim Dalı, Bursa

E-posta: [oktayunsal@gazi.edu.tr](mailto:oktayunsal@gazi.edu.tr)

 0000-0002-3215-8457

**ABSTRACT**

**Introduction:** Hypokalemia is one of the common electrolyte disturbances in clinical practice. It has been reported that chronic hypokalemia may progress to end stage renal failure. The aim of this study is to evaluate the long term effects of hypokalemia on renal functions in patients with Bartter or Gitelman syndrome retrospectively.

**Methods:** Patients, followed up with a diagnosis of chronic hypokalemia in Nephrology outpatient clinic between 2010 and 2019 were included in our study. Seventeen patients with normal or low blood pressure with renal potassium loss during the hypokalemic period were included.

**Results:** During their follow-up, 4 of 17 (23.5%) patients had an increase in serum creatinine values. The median follow-up period of these 4 patients was 10 (5 - 23) years.

**Discussion and conclusion:** The possible cause of renal failure was thought to be related to hypokalemic tubulopathy, which was also supported by experimental models in these normotensive patients. Bartter and Gitelman syndrome are rare diseases and have characteristic metabolic disorders. In patients presenting with hypokalemia, more common causes of hypokalemia such as vomiting and diuretic use should be investigated. Bartter and Gitelman syndrome, which is a rare cause, should be considered in normotensive and hypotensive individuals with renal loss of potassium. In addition, it should be kept in mind that chronic hypokalemia can result in renal failure.

**Keywords:** Hypokalemia, Bartter Syndrome, Gitelman Syndrome, Hypokalemic Tubulopathy, Renal Potassium Loss

Potasyum, hücre zarı dinlenme potansiyelini sağlayan önemli bir hücre içi katyondur. Normal serum düzeyleri 3,5 mEq/L-5 mEq/L arasında kabul edilmekte ve 3.5 mEq/L'nin altında ölçülen düzeyler hipokalemi olarak tanımlanmaktadır. Hipokalemi, klinik pratikte sık karşılaşılan elektrolit bozuklukları arasında yer almaktadır (1). Mortalite ile ilişkilendirilebileceğinden, klinikte dikkatle takip edilmesi gereken elektrolit bozukluklarından. Yetersiz potasyum alımı ve alkaloz, artmış beta adrenerjik aktivite, hipokalemik periyodik paralizi gibi ekstraselüler potasyumun intraselüler alana geçişini tetikleyen durumlar veya gastrointestinal ve renal kaynaklı aşırı potasyum kaybı hipokaleminin etiyolojileri arasındadır (2, 3).

Hipokalemik hastalarda spot idrarda veya 24 saatlik idrar tetkiklerinde serum potasyum düzeyi ile orantısız yüksek potasyum düzeylerinin tespit edilmesi,

renal kaynaklı potasyum kayıplarına işaret eder. Hipertansiyon varlığında, potasyum kayıpları genellikle renin – anjiyotensin - aldosteron (RAA) sistemindeki bozukluklardan kaynaklanırken, normotansif hastalarda renal tubuler asidozlar ve diüretikler gibi ilaç kullanım öyküsü dışlandığında ayırıcı tanıda ön planda Bartter veya Gitelman sendromu gibi hastalıklar akla gelmelidir. Bu hastalıkların karakteristik özelliği kronik hipokaleminin varlığıdır. Kronik hipokaleminin, böbrek tübüllerinde hafif sitoplazmik vakuolizasyonundan yaygın nekroza kadar değişkenlik gösteren karakteristik histopatolojik özellikleriyle birlikte, kronik tübülointerstisyel hastalığa ve kist oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (4-6).

Hipokaleminin düzeltilmesiyle kistlerin sayı ve boyutunda azalma sağlanabilmektedir (7, 8). Kronik hipokaleminin son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ile sonuçlanabileceği bilinmektedir. Bununla birlikte farklı hipokalemi nedenlerinin renal prognoz üzerine etkileri tartışmalıdır. Kronik hipokalemiye bağlı histopatolojik

değişiklikler, böbrek fonksiyon bozukluğunun yanında fosfatüri, sitratüri, poliüri ve artmış amonyak sentezi ile ilişkilidir. Artmış amonyak sentezinin kompleman sistemini aktive ederek inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir (9).

Bu çalışmanın amacı, hipokalemi nedeni ile Nefroloji polikliniğinde değerlendirilen ve RAA sistemi anormallikleri, renal tubuler asidozlar ve ilaç kullanımına bağlı hipokalemi nedenleri ekarte edilen ve ön planda Bartter veya Gitelman sendromu düşünülen olgularda hipokaleminin uzun süreçte böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini retrospektif olarak değerlendirmektir.

## MATERYAL METOD

Çalışmamıza 2010-2019 tarihleri arasında Nefroloji polikliniğinde takipli kronik hipokalemi tanılı olgular alındı. Kronik hastalığı olanlar, kusma, ishalle ilişkili potasyum kaybı olanlar ve hipokalemi ile ilişkili diüretik veya başka grup ilaç kullanım öyküsü olan 42 olgu çalışma dışı bırakıldı. Hipertansiyon tanısı ile takipli ya da antihipertansif ilaç kullanan olgular çalışmaya alınmadı. Hipokalemi döneminde renal potasyum kaybı gösterilen, normal ya da düşük kan basıncına sahip toplam 17 olgu değerlendirildi. Olguların yaş, cinsiyet, komorbid durumları, kullandıkları ilaçlar gibi demografik özellikleri, serum ve idrar potasyum düzeyleri, serum kreatinin, BUN (kan üre azotu), albümin, kalsiyum, magnezyum, arteriyel veya venöz kan gazı analizi, 24 saatlik idrar tetkikleri hastane kayıt sisteminden alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak ve Bursa Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2020-13/22 nolu kararı sonrası yapılmıştır. Tüm istatistiksel analizler için SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences version 22) kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya 11'i (%64,71) kadın, 6'sı (%35,29) erkek toplam 17 olgu dahil edildi. Medyan tanı yaşı 35 (14-62) olan olguların hipokalemi nedeniyle medyan takip süreleri 7 yıl (2-23) olarak tespit edildi. Olgulardan sadece birinin ailesinde Gitelman sendromu öyküsü mevcuttu.

Öyküsünden bir olgunun polisitemia vera, bir olgunun Glanzman trombastenisi, bir olgunun ülseratif kolit, bir olgunun santral hipotiroidi, bir olgunun gut ve bir olgunun ise Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tanısı ile takipli olduğu öğrenildi. Değerlendirilen olguların medyan kan basıncı değerleri 110/70 mm/Hg (100/60-130/80) idi. Başvuru anındaki medyan serum potasyum değerleri 2,7 mEq/L (1.80-3.26) idi. Etiyolojiye yönelik değerlendirilen 24 saatlik idrarda potasyum medyan değerleri 113 (36,1-278,2) mmol/gün idi. Eş zamanlı değerlendirilen 24 saatlik idrarda kalsiyum median değeri ise 24.05 (6,3-327,6) mg/gün olarak saptandı. Olguların tanı anındaki laboratuvar değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Olguların tanı anında laboratuvar parametreleri

Parametre	Medyan düzey
Serum potasyum (mEq/L)	2,7 (1.80-3,26)
Serum kreatinin (mg/dL)	0,81 (0,5-1,4)
Kan gazında pH	7,46 (7,43-7,49)
Serum kalsiyum (mg/dL)	9,7 (8,4-10,8)
Serum magnezyum (mg/dL)	1,4 (0,8-2,4)
24 saatlik idrarda potasyum (mmol/gün)	113 (36,1-278,2)
24 saatlik idrarda kalsiyum (mg/gün)	24,05 (6,3-327,6)

Olgulara tedavi olarak ortalama günde 3 tablet potasyum sitrat + potasyum bikarbonat (40 mEq) başlanmıştır. Sekiz olguda ise değişken dozlarda spironolakton (25-300 mg) kullanılmıştır. Dört olgunun tedavisinde non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİİ) kullanılmıştır. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanan bu 4 olgunun takiplerinde serum kreatinin düzeylerinde artış saptanmadı. Yedi olguda ise aralıklı magnezyum tablet ihtiyacı mevcuttu. Bir olgunun tedavisinde ise gebelik sürecinde geçici olarak amilorid tercih edildi. Tedavi sırasında 1. yılda potasyum medyan değerleri 3 mEq/L (2,3-3,8) olarak tespit edildi. Tedavi sırasında güncel serum potasyum medyan değerleri ise 3,8 mEq/L (3,1-4,5)

olarak değerlendirildi. Olguların tanı anında değerlendirilen serum kreatinin medyan değerleri 0,81 (0,5-1,4) mg/dL idi. Tüm olguların medyan yaş değeri ile tanı anında değerlendirilen ve güncel serum kreatinin-potasyum medyan değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Tüm olguların yaş, cinsiyet, serum kreatinin, serum potasyum ve spot idrarda potasyum değerleri

Parametre	Bulgular
Yaş (medyan-yıl)	39 (19-64)
Cinsiyet (n)	11 kadın/6 erkek
Başvuru serum kreatinin (Medyan-mg/dL)	0.81 (0,55-1,40)
Güncel serum kreatinin (Medyan-mg/dL)	1,02 (0,68-5,68)
Başvuru serum potasyum (Medyan-mEq/L)	2,7 (1,8-3,26)
Güncel serum potasyum (Medyan-mEq/L)	3,8 (3,1-5,26)
Spot idrarda potasyum (Medyan-mmol/L)	44,8 (15,1-125,5)

Takiplerinde 17 olgunun 4’ünde (%23,5) serum kreatinin değerlerinde artış izlendi. Bu 4 olgunun medyan takip süresi 10 (5-23) yıldır. Yirmi üç yıldır tedavi altında olan bir olguda takiplerde hemodiyaliz ihtiyacı ortaya çıktı. Diğer 3 olgunun rutin takipleri kliniğimiz tarafından devam etmektedir. Olgular, böbrek fonksiyonlarının seyrine göre 2 gruba ayrıldığında; böbrek fonksiyon testlerinde bozulma tespit edilen grubun daha ileri yaşta olduğu saptandı (böbrek fonksiyon testlerinde bozulma tespit edilen olguların yaş ortalaması 54 yıl, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma gözlenmeyen olguların yaş ortalaması 37 yıl,  $p=0,028$ ). Bu iki gruba ait yapılan diğer istatistiksel parametreler Tablo 3’te gösterilmiştir.

**Tablo 3:** Böbrek fonksiyonlarına göre hasta gruplarının karşılaştırılması

Parametre	Böbrek fonksiyonları bozulan olgular (n:4)	Böbrek fonksiyonları normal seyreden olgular (n:13)	P değeri
Yaş (ortalama-yıl)	54,25 ± 4,25	37,7 ± 3,48	0,028
Serum potasyum (medyan-mEq/L)	3,21 (3,2-5,26)	4,04 (3,1-4,35)	0,353
Serum kreatinin (ortalama-mg/dL)	2,78 ± 0,97	0,95 ± 0,03	0,16
GFR (ortalama-ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	31,2 ± 7,89	78,39 ± 3,22	0,005
Serum kalsiyum (ortalama-mg/dL)	9,97 ± 0,34	9,74 ± 0,18	0,553
Serum magnezyum (ortalama-mg/dL)	1,47 ± 0,24	1,55 ± 0,1	0,737
Kan gazında pH (medyan)	7,46 (7,43-7,49)	7,47 (7,44-7,49)	0,674

**GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı

## TARTIŞMA

Çalışmanın en önemli sonucu, hipokalemi tespit edilen olguların önemli bir bölümünde 10 yıl içerisinde renal yetmezliğin gelişmesidir. Normotansif olan bu olgularda gelişen böbrek yetmezliğinin olası nedeni deneysel modellerle de net olarak ortaya konulan, hipokalemi tubulopati ile ilişkili olacağı düşünüldü.

Potasyum %98'i hücre içinde bulunan ve günlük 40–120 mEq düzeylerinde diyetle alınan önemli bir katyondur. İhtiyaç durumuna göre %90 kadarı böbrekten elimine edilebilir. Diyetle alınan potasyum miktarı farklılıklar gösterse de plazma potasyum düzeyi 3,5-5 mEq/L aralığında dengede kalır. Hipokalemi, 3,5 mEq/L'nin altındaki serum potasyum düzeyleri olarak tanımlanmaktadır. Genellikle hafif olmakla birlikte, potasyum düzeyinin 2,5 mEq/L'nin altında tespit edildiği ciddi vakalar ile karşılaşılabilir. Açıklanamayan hipokalemi, metabolik alkaloz ve normal veya düşük kan basıncına sahip olgularda öncelikle hipokaleminin daha sık nedenleri olan kusma ve diüretik kullanımı dışlanmalıdır. Ayrıntılı öykü, detaylı fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri yol göstericidir.

24 saatlik idrarda bakılan potasyum, üriner atılımı en iyi gösteren yöntemdir. Hipokalemi ile başvuran ve üriner potasyum kaybı olan olgularda üriner kalsiyum ölçümü (24 saatlik idrarda kalsiyum veya spot idrarda kalsiyum / kreatinin ölçümü) otozomal resesif geçiş gösteren, renal tubuler hastalıklar olan Bartter ve Gitelman sendromu ayırıcı tanısında önem taşımaktadır (10).

Her iki hastalık da nadir karşılaşılan durumlar arasında yer almaktadır. Gitelman sendromunun 1/40000, Bartter sendromunun ise 1/1000.000 sıklıkta görüldüğü tahmin edilmektedir (11, 12). Bartter ve Gitelman sendromlu olgular, karakteristik metabolik bozukluklara sahiptirler. Bu bozukluklar arasında hipokalemi, metabolik alkaloz, hiperreninemi ve hiperaldosteronizm yer almaktadır. Bu olgularda hipertansiyon saptanmaz. Bartter sendromu, sıklıkla çocukluk çağında ortaya çıkmakta ve henlenin çıkan kalın kolunda birkaç elektrolit taşıyıcı sentezinin ya da membrana girişini yönlendiren genlerdeki homozigot ya da heterozigot mutasyon ile ilişkilendirilmektedir. Günümüzde tanımlanmış 5 alt tipi bulunmaktadır. Bartter sendromlu olgularda, idrar

kalsiyum atılımı normal veya artmıştır (13). Gitelman sendromlu olgular ise geç çocukluk ya da erişkin dönemde tanı alırlar. Distal tübülde tiyazid diüretiklerine duyarlı sodyum-klor kotransporterını (NCC) kodlayan gen olan SLC12A3'de mutasyonlar izlenmektedir (14). Gitelman sendromlu olgularda ise idrar kalsiyum atılımı tipik olarak azalmaktadır. Gitelman sendromunda hipokalemi tanımı net değildir. Çocuklar ve erişkinler arasında farklılıklar izlenmektedir ve erişkin verileri az sayıdadır (11). Her iki sendromda hipomagnezemi ve renal magnezyum kaybı olmakla birlikte Gitelman sendromunda bu durum daha belirgindir. Hipokaleminin diğer nedenlerinin ekartasyonundan sonra, bulgular kalıtsal tubulopatiyi destekliyorsa Bartter ya da Gitelman sendromu için genetik testler destekleyici veri olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, merkezimizde Bartter ya da Gitelman sendromu tanısı için genetik test yapılamamasıdır.

Hipokalemi tedavisinin temeli, yeterli potasyum ve magnezyum takviyesinin yapılmasıdır. Bu çalışmada olgunun kliniği ve serum potasyum düzeylerine göre oral ya da intravenöz potasyum tedavisi uygulandığı görülmüştür. Hipomagnezeminin renal potasyum kaybına katkıda bulunması nedeniyle, ciddi hipomagnezemi varlığında magnezyum replasmanının yeterli yapılması önem taşımaktadır. Çalışmamızda olguların 1. yılda değerlendirilen serum potasyum değerlerindeki medyan değerlerinin düşük tespit edilmesi, olguların düzenli takibe gelmemesi veya ilaçlarını düzenli kullanmamasına bağlanmıştır.

Bartter sendromunda, yeterli potasyum ve magnezyum replasmanına ek olarak NSAİİ kullanılması tedaviye önemli katkı sağlamaktadır (15). Bu ilaçların da renal ve gastrointestinal toksisiteyi açısından dikkatli olmak gerekmektedir. NSAİİ'ye ek olarak spironolakton, eplerenon veya amilorid gibi distal tübül sodyum-potasyum değişimini bloke eden ilaçlar, normalden yüksek dozlarda kullanılabilir. Böbrek nakli ile hem Bartter hem de Gitelman Sendromu olan olgularda, transport defektlerinin tamamen düzeldiği görülmüştür (16-19).

Hipokalemi nefropati terimi, ilk olarak 1970'lerin sonlarında hipokalemi sığın böbrek biyopsileri ile yine hipokalemi insan böbrek biyopsi ve otopsislerinde gözlenen benzer histolojik bulgular nedeniyle

kullanılmaya başlanmıştır (20, 21). Hem hayvan hem de insan çalışmalarında, hipokalemi nefropatinin; renal vazokonstriksiyon, azalmış renal medulla kan akımı ve bozulmuş renal anjiyogenezden kaynaklandığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu olgularda, progresif kapiller kayıp, azalmış endotel hücre proliferasyonu ve vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonunda kayıp olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (22). Ayrıca bu olgularda, alternatif kompleman yolunu aktive eden artmış renal amonyak oluşumu ve artmış profibrotik sitokin ekspresyonu [İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)] da söz konusudur (23, 24).

Çalışmanın önemli kısıtlılığı, retrospektif verilere dayanması, olgu sayısının az olması ve hipokalemi ile seyreden hastalıkların laboratuvar ve genetik testlerle spesifik adlarının belirlenememesiydi. Bununla birlikte, hipokalemi tubuler hastalıkların seyrinin SDBY ile sonuçlanabileceği görüldü. Bu olgularda, serum potasyum düzeyinin normal sınırlarda tutulması için daha yoğun diyet ve ilaç tedavisi ile izlem uygulanması prognoza olumlu yönde katkı sağlamaktadır.

Daha geniş hasta gruplarında tubuler hastalığın genetik mutasyonu tanımlandıktan sonra prospektif analiz daha net bulgular sağlayacaktır.

## SONUÇ

Hipokalemi ile başvuran olgularda, öncelikle kusma, diüretik kullanımı gibi daha sık karşılaşılan nedenler araştırılmalıdır. Potasyum renal kaybının olduğu normotansif ve hipotansif bireylerde nadir nedenlerden olan Bartter ve Gitelman sendromu akla gelmelidir. Ayrıca kronik hipokaleminin böbrek yetmezliği ile sonuçlanabileceği unutulmamalıdır. Hastalar bu konuda bilgilendirilmeli, sıkı takip ve yeterli replasman tedavileri yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

- 1- Eliacik E., Yildirim T., Sahin U., Kizilarslanoglu C., Tapan U., Aybal-Kutlugun A., et al. Potassium abnormalities in current clinical practice: frequency, causes, severity and management. *Med Princ Pract*. 2015; 24: 271-75.

- 2- Botero-Velez M, Curtis JJ, Warnock DG. Brief report: Liddle's syndrome revisited –A disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *N Engl J Med*. 1994; 330: 178-81.
- 3- Castro D, Sharma S. Hypokalemia. [Updated 2020 Jul 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482465/>.
- 4- Relman A.S., Schwartz W.B. The nephropathy of potassium depletion: a clinical and pathological entity. *N Engl J Med*. 1956; 255: 195-203
- 5- Kulka J.P., Pearson C.M., Robins S.L. A distinctive vacuolar nephropathy associated with intestinal disease. *Am J Pathol*. 1950; 26: 349–77.
- 6- Yalamanchili HB, Calp-Inal S, Zhou XJ, Choudhury D. Hypokalemic Nephropathy. *Kidney Int Rep* 2018; 3: 1482.
- 7- Riemenschneider T, Bohle A. Morphologic aspects of low-potassium and low-sodium nephropathy. *Clin Nephrol* 1983; 19: 271.
- 8- Torres VE, Young WF Jr, Offord KP, Hattery RR. Association of hypokalemia, aldosteronism, and renal cysts. *N Engl J Med* 1990; 322: 345.
- 9- Tizianello A, Garibotto G, Robaudo C, Stefano Saffioti, Roberto Pontremoli, Mario Bruzzone, et al. Renal ammoniogenesis in humans with chronic potassium depletion. *Kidney Int* 1991; 40: 772.
- 10- Bertulli C, Hureauux M, De Mutiis C, et al. A Rare Cause of Chronic Hypokalemia with Metabolic Alkalosis: Case Report and Differential Diagnosis. *Children (Basel)*. 2020;7 (11): 212.
- 11- Blanchard A, Bockenauer D, Bolignano D, Lorenzo A Calo, Etienne Cosyns, Olivier Devuyst, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91:24.
- 12- Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, Hongyu Zhao, Martin G Larson, David B Simon et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet* 2008; 40: 592
- 13- Cunha TDS, Heilberg IP. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018; 11: 291-301.

- 14- Anne Blanchard, Detlef Bockenhauer, Davide Bolignano et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, *Kidney International*, 2017; 91 (1): 24-33.
- 15- Mrad, F.C.C., Soares, S.B.M., de Menezes Silva, L.A.W. et al. Bartter's syndrome: clinical findings, genetic causes and therapeutic approach. *World J Pediatr*. 2021. 17: 31–39.
- 16- Calò LA, Marchini F, Davis PA, Paolo Rigotti, Elisa Pagnin, Andrea Semplicini. Kidney transplant in Gitelman's syndrome. Report of the first case. *J Nephrol* 2003; 16: 144
- 17- Kim JY, Kim GA, Song JH, S W Lee, J Y Han, J S Lee, et al. A case of living-related kidney transplantation in Bartter's syndrome. *Yonsei Med J* 2000; 41: 662.
- 18- Takahashi M, Yanagida N, Okano M, A Ishizaki, J Meguro, K Kukita, et al. A first report: living related kidney transplantation on a patient with Bartter's syndrome. *Transplant Proc* 1996; 28: 1588.
- 19- Chaudhuri A, Salvatierra O Jr, Alexander SR, Sarwal MM. Option of pre-emptive nephrectomy and renal transplantation for Bartter's syndrome. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 266.
- 20- W.Cremer, K.D.Bock Symptoms and course of chronic hypokalemic nephropathy in man *Clin Nephrol*, 1977: 112-19.
- 21- Yalamanchili HB, Calp-Inal S, Zhou XJ, Choudhury D. Hypokalemic Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2018;3 (6):1482-88.
- 22- S. Reungjui, C.A. Roncal, W. Sato, Olena Y Glushakova, Byron P Croker, Shin-Ichi Suga, et al. Hypokalemic nephropathy is associated with impaired angiogenesis *J Am Soc Nephrol*, 2008: 125-34.
- 23- A. Tizianello, G. Garibotto, C. Robaudo, S Saffioti, R Pontremoli, M Bruzzone, et al. Renal ammoniogenesis in humans with chronic potassium depletion *Kidney Int*, 40 1991: 772-78.
- 24- Kudose S, Dounis H, D'Agati VD. Multicellular vacuoles in hypokalemic nephropathy. *Kidney Int*. 2020 Mar;97 (3): 618.