



Bartter Sendromu Bartter Syndrome

¹Nuran Çetin, ²Betin Bilkan Karaman, ²Didem Yazar, ²Elif Akay, ²Kadriye Aydoğdu,
²Mert Kılıç, ²Şahin Esen

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir, Türkiye

Özet: Bartter sendromu, Henle kulpunun kalın çıkan kolunda tuz geri emiliminin bozulması nedeni ile tuz kaybı, hipokalemi ve metabolik alkaloz ile sonuçlanan kalıtsal bir renal tübüler bozukluktur. Bu yazıda çocuklarda Bartter sendromunun patofizyolojisi, klinik ve laboratuvar bulguları sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Bartter sendromu, Henle kulpu, çocukluk çağı

Abstract: Bartter syndrome is an inherited renal tubular disorder that results in salt wasting, hypokalemia, and metabolic alkalosis due to impaired salt reabsorption in the thick ascending limb of the loop of Henle. In this article, the pathophysiology, clinical and laboratory findings of Bartter syndrome in children are presented.

Keywords: Bartter syndrome, Henle loop, childhood

ORCID ID of the authors: N.Ç. 0000-0001-5763-9815, B.B.K. 0000-0001-6240-9651, D.Y. 0000-0001-6110-6579,
E.A. 0000-0001-7484-6162, K.A. 0000-0002-8242-9251, M.K. 0000-0001-9645-8937, Ş.E. 0000-0002-3236-4584

Received 17.05.2022

Accepted 11.10.2022

Online published 27.10.2022

Correspondence: Nuran ÇETİN -Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
mail: nurancetin17@hotmail.com

1. Giriş

Ailesel hipokalemik, hipokloremik metabolik alkaloz veya Bartter sendromu tek bir bozukluk değil, daha çok bir dizi bozukluktan meydana gelmektedir. Bartter sendromunun alt tipleri; başlangıç yaşı, ortaya çıkan semptomlar, idrarda potasyum (K^+), prostaglandin (PG) ve kalsiyum atılımının boyutuna göre farklılık gösterir (1). Bu karmaşık bozukluklar dizisinin temel patogenezi, araştırmacıları uzun süredir meraklandırmış ve şaşırtmıştır. Fizyolojik araştırmalar çok sayıda patojenik model önermiştir. Böbrekte bulunan taşıyıcı proteinleri kodlayan genlerin klonlanması, bu hipotezleri test etmeye başlamak için moleküler araçlar sağlamıştır (2).

Bartter Sendromunun Epidemiyolojisi

Bartter sendromu her iki cinsiyeti de eşit oranda etkiler. Genel nüfusta yaklaşık 100.000 kişiden birini etkileyeceği tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, birçok vaka teşhis edilemeyebilir veya yanlış teşhis edilebilir; bu da genel popülasyondaki gerçek sıklığı belirlemeyi zorlaştırır. Bartter sendromu herhangi bir ırk veya etnik kökene sahip bireylerde ortaya çıkabilir (3).

Bartter Sendromunda Henle Kulpu Etkisi

Bartter sendromu, Henle kulpunun kalın çıkan kolunda tuz geri emiliminin bozulması nedeni ile tuz kaybı, hipokalemi ve metabolik alkaloz ile sonuçlanan kalıtsal bir renal tübüler bozukluktur. Henle kulpunun çıkan kalın kolunda sodyum ve klorun geri emilmesiyle ilgili taşıyıcıları ve kanalları kodlayan birkaç genin mutasyonu, Bartter sendromunun farklı tiplerine neden olur (4).

Henle Kulbunun Yapısı ve Özellikleri

Ara segmenti oluşturan Henle kulpunun ince kolları proksimal tübülü distal tübüle bağlar ve tamamen renal medulla içinde bulunur. İnen ince uzuv, morfolojik ve işlevsel olarak farklı en az iki veya üç alt bölümden oluşur ve sodyum klorür ($NaCl$),

üre ve suyun transeptilyal taşınmasına katılır. Çıkan ince kol $NaCl$ ve ürenin yeniden emilim ve/veya sekretuar yönlerde transeptilyal taşınmasını gerçekleştiren fonksiyonel olarak farklı bir segment olarak tanınır (4).

Bartter Sendromunda Patofizyoloji

Filtre edilen sodyum, klor ve potasyumun yaklaşık olarak %20-25'i Henle kulbunun çıkan kolunda geri emilir (Şekil 1). Sodyum, potasyum ve klor; Henle kulbunun çıkan kolunda apikal zarda bulunan solute carrier family 12 member 1 (*SLC12A1*) geni tarafından kodlanan sodyum (Na^+), potasyum (K^+), klorür (Cl^-) birlikte taşıyıcısı (NKCC2) ile taşınmaktadır (5, 6). Bazolateral membranda bulunan Na^+/K^+ -ATPaz, 3 sodyum iyonunu kana pompalarken 2 potasyum iyonunu hücre içine alır. Hücre içindeki potasyum ise Renal Dış Medüller Potasyum Kanalı (ROMK) ile tübüler lümen pompalanır (7-9). Klor iyonları, bazolateral zarda yerleşmiş olan klor kanalı (ClC) Ka ve Kb birlikte taşıyıcıları ile kana iletilir (10). Bu iki klor kanalı da işlevlerini yerine getirebilmek için Barttin proteinine ihtiyaç duyar (11).

NKCC2 taşıyıcısının aktivitesinin devamında Na^+/K^+ -ATPaz aracılığı ile oluşan elektrokimyasal gradient ve ROMK ile potasyumun lümen sekresyonu önemli rol oynar (12, 13). Potasyumun lümen geri dönüşü lümen pozitif transeptilyal voltaj oluşturur. Bu voltaj kalsiyum (Ca^{+2}) ve magnezyumun (Mg^{+2}) pasif parasellüler taşınmasını destekler. Na^+/K^+ -ATPaz pompasının oluşturduğu negatif intrasellüler voltaj, Cl^- 'un ClC- Ka ve Kb ile bazolateral membrandan peritübüler kapillere geçmesini sağlar (14, 15).

Henle kulpunun kalın çıkan kolunun fonksiyonlarının düzgün çalışmasını sağlamak için NKCC2, ROMK, ClC- Kb aktiviteleri arasında sıkı bir koordinasyon vardır. NKCC2, NKCC2'nin düzenleyicileri, ROMK veya ClC- Kb aktivitesindeki herhangi

bir bozulma NaCl geri emiliminde soruna sebep olur. Geri emilimdeki bu bozulma Bartter sendromunun esas patofizyolojisidir (16).

Bartter sendromlu hastalarda idrarla kronik sodyum kaybı, ekstrasellüler hacmin azalmasına yol açar. Azalan hacim renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive eder. Aktif olan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi renin ve aldosteron salgısını, sodyum iletimini artırır. Potasyum ve hidrojen atılımı artar, böylece metabolik alkaloz ve hipokalemiye sebep olur. Ancak hipovolemi her zaman hiperreninizm sebebi değildir. Makula densa hücrelerindeki mutasyonlarla ortaya çıkan düzensiz tübüloglomeruler dengenin bozukluğu hacimden bağımsız olarak renin salgısını artırır (10, 17).

Henle kulbunun çıkan kolunun işlevindeki bozukluklar jukstaglomerüler aparatın sekonder hiperaldosteronizm ile aktivasyonuna ve afferent arteriyol genişlemesi nedeniyle glomerüler hiperfiltrasyona yol açar. Bu kompensatuvar mekanizma ise jukstaglomerüler aparatın hipertrofisine ve plazmada sabit bir renin ve aldosteron yükselmesine neden olur (8, 18).

Hiperkalsiüri Bartter sendromlu hastalarda görülen önemli bir bulgudur ve yaşamın ilk ayında medüller nefrokalsinozis gelişir. Hiperkalsiüri, klorür iyonlarının intraluminal konsantrasyonunu artıran ve negatif intraluminal yük üreten NKCC2'nin kusurlu fonksiyonunun bir sonucudur. Negatif intraluminal yük, kalsiyum gibi pozitif iyonların paraselüler yeniden emilimini engeller (4).

Bartter sendromunda Henle kulbunun çıkan kolunda iyonların aktif geri emiliminin bozulması ciddi tuz ve su kaybına yol açar. Bu tübüler disfonksiyonun en erken belirtisi, gebeliğin son trimesterinde şiddetli polihidramnios gelişimine yol açan fetal poliüridir. İdrarın konsantre edilmesi için gerekli olan kortikomedüller ozmotik farklılığın sağlanamaması hastalarda hipostenüriye neden olur (19).

Etkilenen hastaların kanında ve idrarında artan PGE2 seviyesi sürekli bir bulgudur. Artan PGE2 sentezi için en olası açıklama, makula densa hücrelerinin intraluminal klorür konsantrasyonunu algılaması ve buna göre prostaglandin üretimini modüle etmesidir. NKCC2, hücre içi klorür konsantrasyonunu arttırmak aracılığı ile siklooksijenaz-2'nin (COX-2) aktivitesini azaltırken PG sentezini de azaltan makula densa hücrelerinde baskın klorür kanalıdır. NKCC2 fonksiyonundaki bozukluk COX-2'nin aktivitesinin ve prostaglandin sentezinin artmasına yol açar (20).

Sensörinöral sağırılık, stria vaskularis ve iç kulağın vestibüler koyu hücrelerinde CIC-Ka ve CIC-Kb inaktivasyonunun sonucudur. Her iki klorür kanalının da fonksiyonel heterodimerler oluşturmak için Barttin ile birlikte lokalize olduğu ve iç kulakta eksprese edildiği ve endolenf oluşumuna önemli ölçüde katkıda bulunduğu bilinmektedir. Apikal hücre zarından potasyum çıkışının azalması ve dolayısıyla endolenfin potasyum içeriğinin azalması Tip 4 Bartter sendromlu hastalarda işitme kaybına yol açar (21).

Bartter Sendromunun Tipleri

Bartter sendromu genetik çalışmalar yapılmadan önce fenotipik özelliklere göre kategorize edilmiştir. Ancak genetik varyantlar hakkında ortaya çıkan veriler ve farklı mekanizmalar sınıflandırma için yeni bir malzeme sunmuştur. Ayrıca aynı genin klinik prezentasyonunda farklılıklar da olabilir (18). Son yıllarda Bartter sendromunun tüm formlarının geniş bir şiddet spektrumu gösterdiği belirtilmektedir Tip 1, 2 veya 4 Bartter sendromlu bazı hastalar geç başlangıçlı formlarla başvururken, tip 3 Bartter sendromlu bazı hastalar şiddetli antenatal prezentasyonla ortaya çıkabilir (22).

Bartter sendromu Tip 1

Bartter sendromu Tip 1'e *SLC12A1* genindeki mutasyonlar neden olur (23). Henle kulbunun tuz ve suyu tutamaması fetal poliüriye, gebeliğin ikinci üç aylık döneminde polihidramniyoza ve intrauterin büyüme geriliğine neden olur

(24, 25). Bu hastalarda 29 ila 36 hafta arasında erken doğum yaygındır (25). Bartter sendromu tip 1' de belirgin alınlı üçgen yüz, büyük gözler, çıkıntılı kulak kepçesi, sarkık bir ağız ile karakterize yüz görünümü ve hipokalemiye bağlı kas güçsüzlüğü görülür (26). Bebeklerde poliüri, beslenme bozukluğu, ateş, kusma dehidratasyon, ciddi elektrolit dengesizliği, gelişme geriliği bulunabilir. Hipokloremik metabolik alkaloz ve sıklıkla hipokalemi mevcuttur. Hastalarda yüksek renin ve aldosteron seviyelerine rağmen artmış PGE2 düzeyi nedeni ile kan basıncı normaldir.

Bartter sendromu Tip 2

Bartter sendromu Tip 2 diğer tiplerden farklıdır, çünkü hastalar geçici hiperkalemi gösterebilir. Bu varyant renal dış medülleri kodlayan *KCNJ1* (Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 1) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (27, 28). ROMK'un kortikal toplayıcı kanaldaki potasyum homeostazındaki rolü nedeniyle hiperkalemi muhtemeldir (24, 25).

Bartter Sendromu Tip 3

Klasik Bartter Sendromu (Tip 3)'ün tarihsel olarak antenatal tiplerden daha hafif bir fenotipe sahip olduğu düşünülmüştür. Ancak son raporlar bu varyantın öncekilerden daha heterojen olduğunu öne sürmektedir (23, 29), Bartter Sendromu Tip 3, ClC-Kb ile ilişkili bir gen olan Chloride Voltage-Gated Channel Kb'deki

(*CLCNKb*) bir mutasyondan kaynaklanır (4, 23, 29). Olgularda görülen temel bulgular gelişme geriliği, uyusukluk, belirgin tuz kaybı, hipokalemi, poliüri, polidipsi ve kas güçsüzlüğüdür (6). Klinik bulgular erken çocuklukta ya da doğum öncesinde görülebilir. Bazen çocuklukta ve yetişkinlikte de ortaya çıkabilir (4, 23, 29).

Bartter Sendromu Tip 4

Bartter Sendromu Tip 4 iki alt tipten oluşmaktadır. Tip 4a Barttin alt ünitesini kodlayan gendeki mutasyon, tip 4b ise ClC-Ka ve ClC-Kb'yi kodlayan gendeki mutasyon nedeni ile ortaya çıkar. Yenidoğanlarda polihidramniyoz, poliüri ve şiddetli tuz kaybı görülür (30). Tip 1 ve tip 2'nin aksine hiperkalsiüri geçicidir ancak mevcut olduğunda meduller nefrokalsinozis görülebilir (4).

Bartter Sendromu Tip 5

Bartter Sendromu Tip 5 ilk kez 2016'da rapor edilmiştir. Bu tip MAGE Family Member D2 (*MAGED2*) bağlantılı genin mutasyonlarından kaynaklanır (6). *MAGED2* normal sistemin korunmasında kritik öneme sahiptir (6, 31).

Bartter sendromunun tipleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 1.Bartter sendromunun tipleri

TİP	Etkilenen gen	Kalıtım	Gen ürünü	Başlangıç yaşı	Hiperkalsiüri/nefrokalsinozis	KLİNİK BULGULAR
BS TİP 1	SLC12A1	Otozomal resesif	NKCC2	Prenatal	+ / Çok sık	Poliüri, hipokloremi, alkaloz, hipokalemi
BS TİP 2	KCNJ1	Otozomal resesif	ROMK1	Prenatal	+ / Çok sık	Poliüri, hipokloremi, alkaloz, yenidoğanda geçici hiperkalemi
BS TİP 3	CLCNKB	Otozomal resesif	ClC-Kb	0-5 yaş	Değişken / Nadir, ılımlı	Büyüme geriliği, hipokloremi,

						alkaloz, hipokalemi
BS TİP 4a	BSND	Otozomal resesif	Barttin	Prenatal	Değişken / Nadir, ılımlı	Poliüri, hipokloremi, alkaloz, hipokalemi, nörosensoryel sağırılık, kronik böbrek hastalığı riski, son dönem böbrek hastalığı
BS TİP 4b	CLCNKB CLCNKA	Otozomal resesif	CLC-Ka CLC-Kb	Prenatal	Değişken / Nadir, ılımlı	Poliüri, hipokloremi, alkaloz, hipokalemi, nörosensoryel sağırılık, kronik böbrek hastalığı riski, son dönem böbrek hastalığı
BS TİP 5	MAGED2	X'e bağlı resesif	MAGED2	Prenatal	+ /	Poliüri, hipokloremi, alkaloz, hipokalemi Geçici hastalık

Bartter Sendromunda Klinik ve Biyokimyasal Bulgular

Bartter sendromundaki temel klinik ve biyokimyasal değişiklikler poliüri, dehidratasyon, normal veya düşük kan basıncı, gelişme geriliği, hipokalemi, hipokloremik metabolik alkaloz, hiperreninemi, yüksek prostaglandin seviyeleri ve hiperkalsiüriyi içerir.

Antenatal Bartter sendromunda semptomlar genellikle doğumdan önce başlar. İntrauterin 24 ile 30. haftalar arasında polihidramniyoz, intrauterin büyüme geriliği ve fetal poliüri görülebilir (11, 32, 33). Prematürite, hipostenüri, idrarla yoğun tuz kaybı ve hızlı kilo kaybı görülebilir (27, 33). Tıp 2'de ROMK kanalının bozulması yenidoğan döneminde geçici hiperkalemiye yol açar (12).

Prostaglandin 2 seviyeleri, ikincil bir fenomen olarak kanda ve idrarda yüksektir, bu da ateş, kusma, ishal ve ayrıca glomerüler hiperfiltrasyona yol açar (2, 34, 35). Hastalarda yüksek idrar klor konsantrasyonları ve artan idrar kaybı vardır. İdrar Na^+ , K^+ ve Ca^{2+} iyonlarının ölçülmesi genellikle Bartter sendromunun diğer metabolik alkaloz nedenlerinden

klinik olarak ayırt edilmesine yardımcı olur (24, 27, 6).

Doğum öncesi dönemde amniyotik sıvının biyokimyasal analizi ile Bartter sendromundan şüphelenilebilir (36, 37). Amniyotik sıvıda klor düzeyi yüksektir. Garnier ve arkadaşlarının önerdiği Bartter indeksi (amniyotik sıvıda toplam protein ve alfa fetoprotein çarpımı) antenatal Bartter sendromlu hastalarda sıklıkla önemli ölçüde daha düşük bulunur (%94,3 duyarlılık ve %100 özgüllük) (36). Bebeklerde beslenme güçlüğü, büyüme geriliği ve yaşamı tehdit eden dehidratasyon görülebilir. Daha büyük çocuklarda yorgunluk, baş dönmesi, halsizlik, kronik hipokalemiye bağlı kas krampları görülen semptomlar arasındadır (24, 38).

MAGED-2 mutasyonlarının neden olduğu Bartter sendromu tip 5, klinik olarak çok erken dönemde başlayan şiddetli polihidramniyoz ve prematürite ile karakterizedir. İdrarla yüksek miktarlarda sodyum kaybı ve poliüri yüksek mortaliteye yol açar. Hipokloremik metabolik alkaloz ve hiperkalsiüri nefrokalsinozise yol açabilir. *MAGED-2* mutasyonu olan hastalardaki semptomlar

sıklıkla haftalar içinde kendiliğinden düzelir (39, 31, 40).

Bartter sendromlu hastaların böbrek dokusunun patolojik incelemesindeki jukstaglomerüler hiperplazi karakteristik bir bulgudur. Ayrıca idrarla sodyum kaybı nedeni ile gelişen kronik hiperfiltrasyona ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna ikincil fokal segmental glomerüloskleroz gelişebilir. Hastalarda bu nedenle son dönem böbrek hastalığına ilerleme riski vardır (41, 42).

Klinik semptomlar ve biyokimyasal belirteçler klasik Bartter sendromlu vakalarda Gittelman sendromu ile örtüşebilir ve dolayısıyla doğru bir teşhis koymak için genetik analiz gereklidir. Gittelman sendromu, hipomagnezemi ve hipokalsiüri ile birlikte hipokalemik metabolik alkaloz ile karakterize, nadir görülen bir tuz kaybettiren tübülopatidir. Hastalık otozomal resesif kalıtılır ve *SLC12A3* genindeki inaktive edici mutasyonlardan kaynaklanır (43, 44).

Kalsiyum sensitif reseptör (*CaSR*) geninde otozomal dominant kalıtılan aktive edici mutasyon nedeni ile hastalarda hipokalsemi, hipomagnezemi, hipokalemik metabolik alkaloz, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis gelişebilir (6, 45).

Bartter Sendromunun Tanısı

Tanı, belirli laboratuvar anormallikleri ile güçlendirilen öykü ve fizik muayenedeki ilgili bulgularla yapılır (Tablo 2). Bartter sendromu, hemen hemen tüm vakalarda hipokalemi ve metabolik alkaloz dahil olmak üzere elektrolit ve asit-baz anormallikleri ile artmış serum renin ve aldosteron seviyeleri ile karakterizedir. Bartter sendromunun bazı tiplerinde azalmış serum magnezyum düzeyi saptanır. İdrarda sodyum, potasyum, klor ve prostaglandin E2 (PGE2) atılımı artmıştır.

Tablo 2. Bartter sendromuna tanısal yaklaşım ve yapılacak testler

Örnek	Test	Beklenen sonuç
Kan	Na, K, Cl, Bikarbonate, BUN, kreatinin	Hiponatremia, hipokalemi hipokloremi, metabolik alkaloz
	Renin	Artmış
	Aldosteron	Artmış
	Magnezyum	Normal
İdrar	Potasyum	Artmış
	Transtübuler potasyum gradiyenti	Artmış
	Fraksiyonel Cl ekskresyonu	Artmış
	Osmolalite Kalsiyum	İzostenüri veya hipostenüri Artmış (Bartter tip 1 ve 2)
Radyoloji	Böbrek ultrasonu	Nefrokalsinozis (Bartter tip 1 ve 2)

Ayrıca neonatal Bartter sendromlu hastalarda polihidramniyoz ve intrauterin büyüme geriliğine rastlanabilir. Amniyotik sıvı klorür seviyeleri yükselebilir (3). Klinik bulgular antenatal dönemde veya

doğumdan hemen sonra başlar. Yaşamın ilk günlerinde başlayan poliüri yaşamı tehdit eden dehidratasyona neden olmaktadır. Hastalarda özel bir yüz görünümü (üçgen yüz, çıkık alın, büyük

gözler ve sarkık ağız), sensorinöral işitme kaybı ve şaşılık görülebilir (46).

Bartter Sendromunda Ayırıcı Tanı

Hipokalemi hipokloremik metabolik alkaloz saptanan bir hasta Bartter sendromu yanı sıra pilor stenozu, diüretik kullanımı, konjenital klorür diyaresi, laksatif kullanımı ve kistik fibroz açısından da değerlendirilmelidir. Kistik fibrozlu hastalarda deri aracılığı ile NaCl kaybı Bartter fenotipine yol açabilir. Ancak tübüler fonksiyon normal olduğu için sodyumun idrar atılımı düşük bulunur (47). Diüretik kullanmayan bir hastada idrar klorür ölçümü böbrek kaynaklı ve böbrek dışı nedenlerin ayırt edilmesini sağlar.

Daha önce Bartter-benzeri sendromlu hipokalsemi olarak adlandırılan otozomal dominant hipokalsemik hiperkalsiüri varyantı otozomal dominant kalıtım ile Bartter sendromundan ayırt edilir. Hastalarda Bartter benzeri özellikler (hipokalemi, metabolik alkaloz, nefrokalsinozis, hiperkalsiüri, yüksek renin ve aldosteron düzeyi) yanı sıra hipokalsemi saptanır. Hipokalsemi, parathormonun (PTH) sekresyonunun baskılanması ile ilişkilidir. Bu hastalık renal tübülün çoğunda, ağırlıklı olarak çıkan Henle kulbunda eksprese edilen bazolateral kalsiyum algılama reseptöründeki bir mutasyondan kaynaklanır (48).

Gittelman sendromu (ailesel hipokalemi-hipomagnezemi) otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hipokalemi metabolik alkaloz, hipomagnezemi ve hipokalsiüri ile karakterizedir. Semptomlar genellikle 6 yaşından sonra ortaya çıkar. Hastalarda yorgunluk, halsizlik, baş dönmesi, susuzluk, kas zayıflığı veya krampları, çarpıntı ve noktüri görülür (49).

Nefrotoksik ajanların (örneğin, aminoglikozitler, amfoterisin B ve ağır metal intoksikasyonu) da Bartter sendromu fenotipiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (50).

Bartter Sendromunda Tedavi

Tedavi ömür boyu sıvı ve elektrolit takviyesi içerir. Makula densadaki yüksek miktarlarda prostaglandin E2 üretimi siklooksijenaz-2(COX-2) aktivasyonu ile oluşmaktadır. Bundan dolayı, bir COX-2 inhibitörü olan indometazin çocuk hastalarda Bartter sendromunun tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (24, 51). Önerilen indometazin dozu, ikiye veya üçe bölünmüş dozlar halinde 1-5 mg/kg/gün'dür (52).

Ancak nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ile uzun süreli tedavinin güvenliği, özellikle erken doğmuş bebeklerde kullanımı tartışmalıdır (24, 39). Glomerüler hiperfiltrasyonun azaltılması gereklidir. Çünkü bu durum fokal glomerüloskleroz oluşumuna ve interstisyel fibrozis oluşumuna neden olur (53). İndometazinin gastrointestinal sistem üzerinde yan etkileri vardır (28). İndometazinin prematüriteyi önlemek ve polihidramniyozu azaltmak için doğum öncesi uygulanması tartışmalıdır. Çünkü bu çocuklarda böbreklerin olgunlaşmasını ve fetüsteki toplam nefron sayısını etkileyebilir, duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabilir ve nekrotizan enterokolit riskini artırabilir (37, 54).

Sodyum klorür desteği hem hücre dışı hacmi desteklemek, hem de elektrolit anormalliklerini iyileştirmek amacıyla kullanılabilir. En az 5-10 mmol/kg/gün kullanılması tavsiye edilmektedir (11).

Tip 3 Bartter sendromlu hastalarda magnezyumun desteklenmesi önem taşımaktadır. Gerekirse magnezyum tuzlarının oral yoldan verilmesi tercih edilmektedir. Bu hastalarda plazma magnezyum düzeyinin >0,6 mmol/L olması önerilmektedir (55).

Potasyum takviyelerinin yanı sıra potasyum tutucu diüretikler [spironolakton (aldosteron reseptör antagonisti) veya amilorid] serum potasyumunu yükseltmeye yardımcı olabilir. Ancak potasyum tutucu diüretikler su kaybı ve dolaşım hacminin daralması durumlarında tehlikeli olabilir (24, 56).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri anjiyotensin II ve aldosteronun etkilerini azaltarak serum potasyum konsantrasyonunu artırır (57). Bartter sendromunda poliüri ve dehidratasyona ikincil akut böbrek hasarı riski nedeni ile dikkatli kullanılmaları gerekir (58).

Yapılan bir randomize klinik çalışmada, Bartter sendromunun standart tedavisine asetazolamid (AZM) eklenmesinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, AZM kullanımının serum bikarbonatını azalttığı ve serum potasyum seviyelerini yükselttiği saptanmıştır. Ayrıca, AZM plazma renin aktivitesini de azaltmıştır (59).

Stres durumlarında, akut hastalıklarda, cerrahi işlemlerde ve travmalarda kan elektrolit seviyesi acil intravenöz tedavi gerektirecek düzeyde hızla değişebilir. Bu nedenle hastaların yakından izlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Bartter Sendromunda Prognoz

Kronik böbrek hastalığı Bartter sendromunda önemli bir morbidite nedenidir. Tip 1 ve tip 4 Bartter sendromlu hastalar tip 2 ve 3'e göre daha erken ve daha şiddetli kronik böbrek hastalığına sahip olabilir.

Erken doğum/düşük doğum ağırlığı, nefrokalsinosis, kronik dehidratasyon durumu, progresif proteinüri, renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu nedeni ile gelişen hiperfiltrasyon ve NSAİ ilaçlarla tedavi kronik böbrek hasarına katkıda bulunan faktörlerdir (29). Tip 4 Bartter sendromu, nefrokalsinozun ortaya çıkması ve son dönem böbrek hastalığına ilerlemenin olası olması nedeniyle en kötü fenotipi gösterir (60).

Son dönem böbrek hastalığı gelişen Bartter sendromlu hastalarda böbrek nakli hastalığın tam remisyonuyla sonuçlanır. Ancak, böbrek nakli yapılan Bartter sendromu hastalarına ilişkin az sayıda vaka raporu bulunmaktadır (61, 42, 62).

2. Sonuç

Doğru tanı ve erken tedavi Bartter sendromlu çocukların yaşam kalitesini arttırmada ve büyüme potansiyellerine ulaşmasında çok önemlidir. Ayrıca, erken tedavi böbrek fonksiyon bozukluğunun gelişmesini önleyebilir ya da geciktirebilir. Bu nedenle, intrauterin büyüme geriliği, polihidramniosis ve tekrarlayan dehidratasyon atakları olan çocuklarda Bartter sendromu akla getirilmelidir. Hipokalemik hipokloremik metabolik alkalozu olan hastalarda idrar potasyum ve klorür ölçümü yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Devuyst O, Avner ED, Harmon WE, et al. Tubular Disorders of Electrolyte Regulation. In: Avner E., Harmon W., Niaudet P., Yoshikawa N. (eds) Pediatric Nephrology. Springer, Berlin, Heidelberg. *Pediatr Nephrol* 2009;929-35.
2. Seyberth HW, Schlingmann KP. Bartter- and Gitelman-like syndromes: Salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects: review. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1789-802.
3. McLarnon S, Holden D, Ward D, et al. Aminoglycoside antibiotics induce pH-sensitive activation of the calcium-sensing receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;297:71-7.
4. Jeck N, Schlingmann KP, Reinalter SC, et al. Salt handling in the distal nephron: lessons learned from inherited human disorders: review. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:R782-95.
5. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th Edition, Philadelphia:Elsevier, 2021;351.
6. Kömhof M, Lagmani K. MAGED2: a novel of antenatal Bartter's syndrome: review. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018;27:323-8.
7. Satlin LM, Bockenhauer D, Avner ED. Physiology of the developing kidney: potassium homeostasis and its disorder. *Pediatric Nephrology Springer-Verlag* 2016;17:219-46.
8. Kleta R, Bockenhauer D. Salt-Losing Tubulopathies in Children: What's New, What's Controversial?: review. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:727-39.

9. Seyberth HW, Weber S, Komhoff M. Bartter's and Gitelman's syndrome: review. *Curr Opin Pediatr* 2017;29:179-86.
10. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet* 2008;40:592-9.
11. Kleta R, Bockenhauer D. Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies. *Nephron Physiol* 2006;104:73-80.
12. Mount DB. Thick ascending limb of the loop of henle. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:1974-86.
13. Hennings JC, Andrini O, Picard N, et al. The clc-k2 chloride channel is critical for salt handling in the distal nephron. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:209-17.
14. Wald H, Scherzer P, Popovtzer MM. Inhibition of thick ascending limb Na⁺-K⁺-ATPase activity in salt-loaded rats by furosemide. *Am J Physiol* 1989; 256(4 Pt 2): F549-55.
15. Waldegger S, Jeck N, Barth P et al. Barttin increases surface expression and changes current properties of ClC-K channels. *Pflugers Arch. Eur J Physiol* 2002; 444: 411-8.
16. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, et al. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 1996; 13:183-8.
17. Rossi GM, Regolisti G, Peyronel F, Fiaccadori E. Recent insights into sodium and potassium handling by the aldosterone-sensitive distal nephron: implications on pathophysiology and drug discovery. *J Nephrol* 2020; 33:447-66.
18. Mitchell JE, Pomeroy C, Seppala M, Huber M. Pseudo-Bartter's syndrome, diuretic abuse, idiopathic edema, and eating disorders. *Int J Eat Disord* 1988; 7:225-37.
19. Seyberth HW. Pathophysiology and clinical presentations of salt-losing tubulopathies. *Pediatr Nephrol* 2016;31:407-18.
20. Yang T, Park JM, Arend L, et al. Low chloride stimulation of prostaglandin E2 release and cyclooxygenase-2 expression in a mouse macula densa cell line. *J Biol Chem* 2000;275:37922-9.
21. Estévez R, Boettger T, Stein V, et al. Barttin is a Cl⁻ channel beta-subunit crucial for renal Cl⁻ reabsorption and inner ear K⁺ secretion. *Nature* 2001;414:558-61.
22. Cunha TDS, Heilberg IP. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:291-301.
23. Peters M, Jeck N, Reinalter S, et al. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Am J Med* 2002;112:183-90.
24. Bhat YR, Vinayaka G, Sreelakshmi K. Antenatal Bartter syndrome: a review. *Int J Pediatr* 2012;2012:857136.
25. Finer G, Shalev H, Birk OS, et al. Transient neonatal hyperkalemia in the antenatal (ROMK defective) Bartter syndrome. *J Pediatr* 2003;142:318-23.
26. James T, Holland NH, Preston D. Bartter syndrome. Typical facies and normal plasma volume. *Am J Dis Child* 1975;129:1205-7.
27. Fazilaty H, Behnam B. Molecular genetics of Bartter syndrome. *J Ped Nephrol* 2014;1:6-14.
28. Amar A, Majmundar AJ, Ullah I, et al. Gene panel sequencing identifies a likely monogenic cause in 7% of 235 Pakistani families with nephrolithiasis. *Hum Genet* 2019;138:211-9.
29. Seys E, Andrini O, Keck M, et al. Clinical and genetic spectrum of Bartter syndrome type 3. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2540-52.
30. Schlingmann KP, Konrad M, Jeck N, et al. Salt wasting and deafness resulting from mutations in two chloride channels. *N Engl J Med* 2004;350:1314-9.
31. Laghmani K, Beck BB, Yang SS, et al. Polyhydramnios, transient antenatal Bartter's syndrome, and MAGED2 mutations: case report. *N Engl J Med* 2016;374:1853-63.
32. Abou Tayoun AN, Spinner NB, Rehm HL, et al. Prenatal DNA sequencing: clinical, counseling and diagnostic laboratory considerations. *Prenat Diagn* 2018;38:26-32.
33. Brochard K, Boyer O, Blanchard A, et al. Phenotype-genotype correlation in antenatal and antenatal variants of Bartter syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1455-64.
34. Kömhof M, Lagmani K. Pathophysiology of antenatal Bartter's syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26:419-25.
35. Meyer M, Berrios M, Lo C. Transient antenatal Bartter's syndrome: a case report. *Front Pediatr* 2018;6:51.
36. Garnier A, Dreux S, Vargas-Poussou R, et al. Bartter syndrome prenatal diagnosis based on amniotic fluid biochemical analysis. *Pediatr Res* 2010;67:300-3.
37. Hegde D, Mondkar J, Abdagire N. Neonatal Bartter syndrome in an extremely low birth weight baby. case report : *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017;28:1162-4.
38. Dos Reis GS, de Miranda DM, de Barros Pereira PC, et al. Application of molecular biology at the approach of Bartter's syndrome: case report. *J Bras Nefrol* 2011;34:82-6.
39. Han Y, Lin Y, Sun Q, et al. Mutation spectrum of chinese patients with Bartter syndrome. *Oncotarget* 2017;8:101614-22.
40. Legrad A, Treard C, Rocelin I, et al. Prevalence of novel MAGED2 mutations in

- antenatal Bartter syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:242-50.
41. Cha EJ, Hwang WM, Yun SR, et al. An adult case of Bartter syndrome type III presenting with proteinuria. *J Pathol Transl Med* 2016;50:160-4.
 42. Lee SE, Han KH, Jung YH, et al. Renal transplantation in a patient with Bartter syndrome and glomerulosclerosis. *Korean J Pediatr* 2011;54:36-9.
 43. Garcia Castaño A, de Nancrales GP, Madariaga L, et al. Poor phenotype-genotype association in a large series of patients with type III Bartter syndrome. *PLoS One* 2017;12:e0173581.
 44. Cheng CJ, Lo YF, Chen JC, et al. Functional severity of CLCNKB mutations with phenotypes in patients with classic Bartter's syndrome. *J Physiol* 2017;15:5573-86.
 45. de la Gómez FCL, Novoa PJM, Caviedes RN. Bartter syndrome: an infrequent tubulopathy of prenatal onset. *Rev Chil Pediatr* 2019;90:437-42.
 46. Brochard K, Boyer O, Blanchard A, et al. Phenotype-genotype correlation in antenatal and neonatal variants of Bartter syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1455-64.
 47. Kose M, Pekcan S, Ozcelik U, et al. An epidemic of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr* 2008;167:115-6.
 48. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, et al. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet* 2002;360:692-4.
 49. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966;79:221-35.
 50. Eldin TK, Tosone G, Capuano A, Orlando R. Reversible hypokalemia and Bartter-like syndrome during prolonged systemic therapy with colistimethate sodium in an adult patient. *Drug Saf Case Rep* 2017;4:5-7.
 51. Gollasch B, Anistan YM, Canaan-Kuhl S, et al. Late-onset Bartter syndrome type II. *Clin Kidney J* 2017;10:594-9.
 52. Bhat YR, Vinayaka G, Sreelakshmi K. Antenatal Bartter syndrome: a review. *Int J Pediatr* 2012;2012:857136.
 53. Vaisbich MH, Fujimura MD, Koch VH. Bartter syndrome: benefits and side effects of long-term treatment. *Pediatr Nephrol* 2004;19:858-63.
 54. Luqman A, Kazmi A, Wall BM. Bartter's syndrome in pregnancy: review of potassium homeostasis in gestation. *Am J Med Sci* 2009;338:500-4.
 55. Ranade VV, Somberg JC. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am J Ther* 2001;8:345-57.
 56. Dos Reis GS, de Miranda DM, de Barros Pereira PC, et al. Application of molecular biology at the approach of Bartter's syndrome: case report. *J Bras Nefrol* 2012;34:82-6.
 57. Nascimento CLP, Garcia CL, Schwartsmana BGS, et al. Treatment of Bartter syndrome. Unsolved issue. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:512-7.
 58. Nagao R, Suzuki S, Kawashima H, et al. Acute kidney injury in type 3 Bartter syndrome: angiotensin-converting enzyme inhibitors as a cause. *Pediatr Int* 2016;58:1373-4.
 59. Mazaheri M, Assadi F, Sadeghi-Bojd S. Adjunctive acetazolamide therapy for the treatment of Bartter syndrome. *Int Urol Nephrol* 2020;52:121-8.
 60. Jeck N, Reinalter SC, Henne T, et al. Hypokalemic salt-losing tubulopathy with chronic renal failure and sensorineural deafness. *Pediatrics* 2001;108:e5.
 61. Vaisbich MH, Fujimura MD, Koch VH. Bartter syndrome: benefits and side effects of long-term treatment. *Pediatr Nephrol* 2004;19:858-63.
 62. Kim JY, Kim GA, Song JH, et al. A case of living-related kidney transplantation in Bartter's syndrome. *Yonsei Med J* 2000;41:662-5.