



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

DİSTAL RENAL TÜBÜLER ASİDOZU OLAN ÇOCUKLARDA KAN BASINCI ÜZERİNE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER

Dr. Aytan NOVRUZOVA

UZMANLIK TEZİ

ADANA - 2023



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

DİSTAL RENAL TÜBÜLER ASİDOZU OLAN ÇOCUKLARDA KAN BASINCI ÜZERİNE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER

Dr. Aytan NOVRUZOVA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Bahriye ATMIŞ

ADANA - 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın gerçekleşmesinde yardımlarını esirgemeyen, başından sonuna kadar olan tüm zaman boyunca bana öncüllük eden ve beni destekleyen, her kapısını çaldığımda bana rehberlik eden, özverili ve samimi yaklaşımları ile beni yönlendiren engin tecrübelerinden faydalandığım tez danışman hocam Doç. Dr. Bahriye ATMIŞ’a teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunuyorum.

Çalışmama özveri ile destek olan, değerli bilgilerini benimle paylaşan aynı zamanda danışman hocam Prof. Dr. Aysun KARABAY BAYAZIT’ a teşekkürü borç biliyorum.

Tezimin veri toplama aşamasında bana her zaman destek olan Çocuk Nefroloji ailesine özellikle hemşire Gülçin EKİZ’e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitiminde bilgi ve deneyimleriyle büyük katkıları olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı öğretim üyeleri sayın hocalarıma, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince aynı bölümde tez yaptığım, bana her zaman destek olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bu süreci çok keyifli yapan arkadaşım Merve Yıldırım’a teşekkür ederim.

Asistanlığın ilk gününden yanımda olan, kardeş olmak için kan bağına gerek olmadığını gösteren Muhammed Abdullah Bozkurt’a teşekkürü borç bilirim.

Bu günlere gelirken desteğini en çok hissettiğim, fiziken aramızda olmasa da, duruşuyla, dürüstlüğüyle, en içten sevgisiyle varlığını her zaman hissettiğim canım babama, kızı olmaktan gurur duyduğum canım anneme, en yakın arkadaşım olan abime, her koşulda yardımına koşan kardeşime ve annemden daha çok sevdiğim teyzeme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİ	2
2.1. Renal Tübüler Asidozlar	2
2.2. Distal Renal Tübüler Asidoz	3
2.2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2.2. Distal Renal Tübüler Asidoz Patofizyolojisi.....	4
2.2.3. Distal Renal Tübüler Asidoz (Tip 1 RTA) Nedenleri	5
2.2.4. Primer Distal RTA'nın Formları	6
2.2.4.1. Otozomal Dominant Distal Renal Tübüler Asidoz (<i>SLC4A1</i>)	7
2.2.4.2. Otozomal Resesif Distal Renal Tübüler Asidoz, <i>ATP6V1B1</i> , <i>ATP6V0A4</i> ve <i>ATP6V1C2</i>	8
2.2.4.3. <i>FOXI1</i> ve <i>WDR72</i>	11
2.2.5. Sekonder dRTA formları.....	12
2.2.5.1. Sjögren sendromu	12
2.2.5.2. Diğer otoimmün hastalıklar	12
2.2.5.3. Orak hücre hastalığı.....	13
2.2.5.4. İlaç ve toksinler	13
2.2.6. Klinik Özellikleri	14
2.2.7. Tanı	17
2.2.8. Tedavi.....	18
2.2.9. Distal RTA'nın prognozu.....	18
2.3. Yaşam içi kan basıncı izlemi.....	19
2.4. Distal RTA'da kan basıncı profili	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
3.1. Çalışma Tasarımı.....	21

3.2. Antropometrik ölçümler	21
3.3. Laboratuvar ve radyolojik değerlendirme	21
3.4. Kan Basıncı İzlemi	23
3.5. İstatiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR	26
4.1. Demografik Özellikler.....	26
4.2. Klinik Bulgular.....	27
4.2.1. KBH Evrelerine göre sınıflandırma	30
4.3. Laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi.....	32
4.4. Tedavi.....	35
4.5. Genetik Sonuçlar	36
4.5.1. Genetik alt gruplara göre laboratuvar değerleri	37
4.6. Metabolik kontrol.....	38
4.7. Ofis kan basınç ölçümleri.....	39
4.8. Kan Basıncını etkileyen faktörler.....	45
4.9. Yaşam için kan basıncı izlemi ölçümleri	47
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	62
KAYNAKLAR	68

TABLÖLER LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Kalıtsal Distal RTA kromozom haritalaması.....	5
Tablo 2. Distal renal tübüler asidoz nedenleri.....	6
Tablo 3. Primer dRTA'lı hastalarda mutasyona uğramış genler ¹⁰	7
Tablo 4. İdrar kalsiyum atılım oranları ⁵⁶	23
Tablo 5. Çocuklarda yenilenmiş kan basıncı kategorileri ve evreleri ⁵⁷	24
Tablo 6. Hastaların özellikleri.....	26
Tablo 7. Hastaların başvuru şikayetleri.....	27
Tablo 8. Hastaların tanı anında ve son kontrolde boy, ağırlık ve VKİ karşılaştırılması	29
Tablo 9. Son kontrol VKİ sınıflandırılması	30
Tablo 10. Tanı anındaki ve son kontroldeki KBH evreleri karşılaştırılması.....	31
Tablo 11. Tanı anında ve son kontroldeki biyokimyasal parametreleri	33
Tablo 12. Hastaların tanı anı ve son kontrolde hematolojik tetkikleri	34
Tablo 13. Hastaların genetik sonuçları.....	36
Tablo 14. Hastaların genetik tanılarına göre Laboratuvar değerleri.....	37
Tablo 15. Hastaların metabolik kontrol yüzdelere göre antropometrik ölçümleri	38
Tablo 16. Tanı anında ve son kontrolde ofis kan basıncı ölçüm değerleri	39
Tablo 17. Tanı anında ve son kontrolde ofis kan basıncı persentilleri	42
Tablo 18. Genetik alt gruplara göre tanı anındaki kan basınçları.....	42
Tablo 19. Genetik alt gruplara göre son kontrolde kan basınçları	43
Tablo 20. Son kontroldeki KBH evrelerine göre ofis KB ölçümleri.....	44
Tablo 21. Metabolik kontrol yüzdesi gruplarına göre ofis kan basıncı ölçümleri.....	45
Tablo 22. Son kontrolde sistolik KB etkileyen faktörler.....	46
Tablo 23. Son kontrolde diyastolik KB etkileyen faktörler	47
Tablo 24. YİKBİ yapılan hastaların kan basıncı durumu.....	48
Tablo 25. Cinsiyete göre YİKBİ ölçümleri karşılaştırılması.....	48
Tablo 26. Genetik tanılarına göre YİKBİ ölçümleri karşılaştırılması	49
Tablo 27. Son kontroldeki KBH evrelerine göre YİKBİ'de kan basıncı yükleri	50
Tablo 28. Son kontroldeki KBH evrelerine göre YİKBİ kan basıncı ölçümleri	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1.	Distal tübül alfa interkalet hücrelerde H^+ -ATPaz pompası ve anyon değiştirici AE1 yerleşimi	4
Şekil 2.	Vakuoler H^+ -ATPaz yapısı	9
Şekil 3.	Distal RTA hastasında nefrokalsinozis	16
Şekil 4.	Tanı anında vücut ağırlığı SDS.....	28
Şekil 5.	Tanı anında boy SDS	28
Şekil 6.	Tanı anında VKİ SDS	29
Şekil 7.	Tanı anında evrelere göre hastaların dağılımı.....	30
Şekil 8.	Son kontrolde evrelere göre hastaların dağılımı	31
Şekil 9.	Tanı anındaki idrar kalsiyum atılımı ile son kontroldeki boy SDS arasındaki ilişki.....	35
Şekil 10.	Metabolik kontrol yüzdesine göre hastaların son kontroldeki boy SDS değerleri	39
Şekil 11.	Hastaların tanı anında sistolik kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon evrelemesi	40
Şekil 12.	Hastaların tanı anında diyastolik kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon evrelemesi	40
Şekil 13.	Hastaların son takiplerinde sistolik kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon evrelemesi.....	41
Şekil 14.	Hastaların son takiplerinde diyastolik kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon evrelemesi.....	41

KISALTMALAR LİSTESİ

BUN	: Kan Üre Azotu
CA	: Karbonik Anhidraz
Cr	: Kreatinin
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
eGFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
ENaC	: Epitelyal Sodyum Kanalı
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HT	: Hipertansiyon
KB	: Kan basıncı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: The Kidney Disease Improving Global Outcomes
Maks	: Maksimum
Min	: Minimum
Ort	: Ortalama
RTA	: Renal Tübüler Asidoz
SCA	: Orak Hücre Anemisi
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SLE	: Sistemik Lupus Eriyetomatozus
SS	: Standart Sapma
Uca/cr	: Kalsiyum/kreatinin oranı
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YİKBİ	: Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi

ÖZET

Distal Renal Tübüler Asidozu Olan Çocuklarda Kan Basıncı Üzerine Etkili Olan Faktörler

Amaç: Distal RTA (dRTA) hiperkloremik metabolik asidoz, azalmış net asit ekskresyonu, asidemi sırasında veya asit yüklenmesinden sonra idrar pH'sının 5.5 altına düşürülememesi ile karakterize bir hastalıktır. Bu çalışma için Distal RTA ile takip edilen çocuk hastalarımızın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalında Distal RTA tanısı almış ve takip edilen 40 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik bulguları, fizik muayene bulguları, yapılmış olan laboratuvar tetkik ve genetik sonuçları radyolojik görüntülerin sonuçları dosyalarındaki kayıtlardan elde edilirken, takip edilen hastalara hipertansiyon açısından değerlendirilmesi için yaşam içi kan basıncı izlemi yapıldı.

Bulgular: Kırk hastanın 25'i (% 62,5) erkek ve 15'i (%37,5) kızdı. Hastalarımızın tanı yaşı ortanca 3,5 ay idi. Hastaların en sık başvuru şikayeti büyüme gelişme geriliği idi. Hastaların soygeçmişleri sorgulandığında 30 (%75)'unda anne ve baba arasında akrabalık saptandı ve 20 (%50)'sinde ailede distal RTA öyküsü vardı. Hastaların tanı anındaki boy SDS ortalaması -1.93 ± 0.92 idi. Hastaların tanı anındaki vücut ağırlığı SDS ortalaması -2.48 ± 1.373 idi. Tanı anında hastaların %60 (24)'ünde evre 1 KBH, %17,5 (7)'inde evre 2 KBH, %20(8)'sinde evre 3 KBH ve %2,5(1)'inde evre 4 KBH vardı (şekil7.). Son kontrolde hastaların %75(30)'inde evre 1 KBH, %7,5(3)'inde evre 2 KBH, %10(4)'ünde evre 3 KBH ve %7,5(3)'inde evre 4 KBH vardı. Hastaların tanı anında sistolik KB değerlerine göre bakıldığında hastaların %95'inde normal kan basıncı, %2,5'inde yüksek KB ve %2,5'inde evre 1 hipertansiyon saptandı. Tanı anındaki diyastolik kan basıncı ölçümlerine göre değerlendirildiğinde hastaların %60'ında normal kan basıncı, %20'sinde yüksek KB ve %20'sinde de evre 1 hipertansiyon saptandı. Hastalarımızda sistolik KB ölçümlerine göre evre 2 hipertansiyon saptanmadı. Hastalar son kontrollerinde sistolik KB ölçümlerine göre değerlendirildiğinde %92,3'inde normal KB, %2,6'sında yüksek KB ve %5,1'inde evre 1 HT saptandı. Son kontroldeki diyastolik KB ölçümlerine göre değerlendirildiğinde %94,9'ünde normal KB, %5,1'inde yüksek KB saptanırken, son kontrolde diyastolik KB ölçümlerine göre evre 1 HT olan hasta yoktu. Sistolik KB ölçümü son kontrolde evre 4 KBH olan hastalarda diğer evrelere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,019$). Son kontroldeki diyastolik KB ile son eGFH arasında anlamlı orta düzeyde negatif bir korelasyon bulundu. YİKBİ yapılan 15 hastanın 10'unda normal KB saptanırken, iki hastada hipertansiyon ve üç hastada maskeli hipertansiyon saptandı. Hastaların KBH evresi arttıkça KB yükleri artış eğilimi gösteriyordu ancak evrelere göre hastaların KB yükleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Hastaların KBH evresi arttıkça tüm gün ve gündüz sistolik ve diyastolik KB ile MAP SDS'leri artış eğilimi gösteriyordu.

Tartışma/Sonuç: Distal RTA'lı hastalarda hipertansiyon eGFH düşmeden önceki erken dönemde beklenen bir bulgu değildir. Ancak vaka sayımızın az olması nedeniyle tübüler bozuklukların hipertansiyon üzerindeki etkisi gösterememiş olabiliriz. Bu konuda çok fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Distal renal tübüler asidoz, hipertansiyon, yaşam içi kan basıncı izlemi

ABSTRACT

The Factors Affecting Blood Pressure in Children with Distal Renal Tubular Acidosis

Objective: Distal renal tubular acidosis (dRTA) is a disease characterized by hyperchloremic metabolic acidosis, reduced net acid excretion, and the inability to lower urinary pH to below 5.5 during acidemia or after an acid load. This study aims to evaluate pediatric patients with dRTA.

Materials and Methods: A total of 40 pediatric patients diagnosed with distal renal tubular acidosis (dRTA) at the Department of Pediatric Nephrology, Cukurova University Faculty of Medicine, were included in the study. Clinical findings, physical examination findings, laboratory results, genetic findings, and radiological imaging results were obtained from the patients' medical records. In addition, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was conducted to evaluate hypertension in the follow-up of these patients.

Findings: Of the forty patients, 25 (62.5%) were male, and 15 (37.5%) were female. The median age at diagnosis for our patients was 3.5 months. The most common presenting symptoms of the patients was growth retardation. Consanguineous marriage between parents was observed in 30 (75%) patients, and a family history of distal RTA was present in 20 (50%) patients. The mean height SDS (standard deviation score) at the time of diagnosis was -1.93 ± 0.92 , and the mean weight SDS was -2.48 ± 1.373 . At the time of diagnosis, 60% (24) of the patients had stage 1 chronic kidney disease (CKD), 17.5% (7) had stage 2 CKD, 20% (8) had stage 3 CKD, and 2.5% (1) had stage 4 CKD. At the last follow-up, 75% (30) of the patients had stage 1 hypertension, 7.5% (3) had stage 2 hypertension, 10% (4) had stage 3 hypertension, and 7.5% (3) had stage 4 hypertension. Regarding systolic blood pressure (BP) values at the time of diagnosis, 95% of the patients had normal BP, 2.5% had high BP, and 2.5% had stage 1 hypertension. Regarding diastolic BP measurements at the time of diagnosis, 60% of the patients had normal BP, 20% had high BP, and 20% had stage 1 hypertension. Stage 2 hypertension was not detected in patients based on systolic BP measurements. When patients were evaluated based on systolic BP measurements at the last follow-up, 92.3% had normal BP, 2.6% had high BP, and 5.1% had stage 1 hypertension. When evaluated based on diastolic BP measurements at the last follow-up, 94.9% had normal BP, 5.1% had high BP, and there were no patients with stage 1 hypertension. Systolic BP measurements were significantly higher in patients with stage 4 CKD at the last follow-up ($p=0.019$). There was a significant moderate negative correlation between diastolic BP at the last follow-up and the last estimated glomerular filtration rate (eGFR). Among the 15 patients who underwent ABPM, 10 had normal blood pressure, two had hypertension, and three had masked hypertension. There was an increasing trend in blood pressure load as the stage of hypertension increased, but there was no significant difference in blood pressure load among the stages. As the stage of hypertension increased, there was an increasing trend in systolic and diastolic blood pressure as well as MAP (Mean Arterial Pressure) SDS throughout the day and during the daytime.

Discussion/Conclusion: Hypertension in patients with distal renal tubular acidosis (dRTA) is not typically observed as a symptom in the early stages before a decline in eGFR. However, the limited number of cases in this study may have prevented a comprehensive demonstration of the impact of tubular disorders on hypertension. Further studies involving a larger patient population are needed.

Keywords: Distal renal tubular acidosis, hypertension, ambulatory blood pressure monitoring.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

RTA normal serum anyon açığı, hiperkloremik metabolik asidoz, bikarbonatüri ve azalmış hidrojen iyon (H) ekskresyonu ile karakterize bir klinik tablodur. RTA, renal tübüler defektin bulunduğu nefron segmentine göre proksimal RTA (Tip II), distal RTA (Tip I) ve hiperkalemik RTA (Tip IV) olmak üzere başlıca 3 tipe ayrılır.

Distal RTA, böbreğin distal tübüllerinde idrar asidifikasyonunda bozukluk sonucu oluşur ve hiperkloremik metabolik asidoz, asidoza rağmen idrar pH'sının 5,5'in altına düşürülememesi ve idrarda yoğun bikarbonat atılımının olmaması ile karakterizedir. Hipokalemi, hiperkalsiüri yanı sıra nefrokalsinosis ve nefrolitiazis distal RTA'da görülen diğer bulgulardır. Kronik metabolik asidoz sonucu idrarla sitrat atılımı azalmıştır. Bu durum böbrek tübüllerinde kalsiyum depolanması için risk oluşturur. Son yıllarda otozomal dominant ve resesif geçişli primer distal RTA olgularının saptanması patogeneze de açıklık getirmiştir. Otozomal dominant distal RTA'nın kromozom 17q 21-22'de lokalize AE1 genindeki, otozomal resesif distal RTA'nın ise kromozom 7q 33-34'de mutasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnterkalet hücrelerin apikal H-ATPaz pompasındaki B subunitini kodlayan ATP6B1 genindeki mutasyonun ise sensorinöral işitme kaybıyla birlikte olan otozomal resesif distal RTA'ya neden olduğu bildirilmiştir.

Hipertansiyon tanımı sistolik ya/ya da diyastolik KB'nin klinik ölçümlerde 95. persantil ve üzerinde olması olarak tanımlanmıştır

Yaşam için kan basıncı izlemi- tansiyonun gün içinde nasıl seyrettiğini bilmek beyaz önlük hipertansiyonunu araştırmak ilaç tedavisiyle kontrol altında olup olmadığını tayin etmek için gereklidir. Çocuklarda hipertansiyonun tespit edilmesinde yaşam içi kan basıncı izlemi (YİKBİ) yöntemi en güvenilir yöntemdir.

Bu çalışmanın amacı distal RTA tanısıyla Çukurova Üniversitesi Tıp fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen hastaların kan basıncı profilini belirlemek ve etkili faktörlerin bulunmasıdır. Bu amaçla hastalara 24 saatlik YİKBİ yapılması ve gündüz , gece ve tüm gün kan basıncı sistolik, diastolik ve ortalama arteriyal kan basıncı ile beraber ofis kan basıncı ölçümlerini de kullanarak hipertansiyon evrelerine göre evrelendirmek ve sonuçlarını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Renal Tübüler Asidozlar

Asit-baz homeostazı ve pH regülasyonu, hem normal vücut fizyolojisinin sürdürülmesi hem de hücre metabolizmasının ve fonksiyonlarının devamı için çok önemlidir. Birçok temel hücresel işlem, metabolik enzimlerin aktivitesi ve hücre zarındaki taşıma işlemleri pH'ya oldukça duyarlıdır. Böbrekler, metabolik asit-baz dengesinin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Asit-baz homeostazındaki değişiklikler sıklıkla böbreklerde asit-baz taşınmasında yer alan sistemlerde meydana gelen bozukluklarla ilişkilidir.¹ Böbreklerdeki asit-baz homeostazı genel olarak iki olaydan oluşmaktadır: Filtrelenmiş HCO_3^- geri emilimi ve asit atılımı. HCO_3^- geri emilimi temel olarak böbreğin proksimal tübülünde gerçekleşmektedir. Proksimal tübülde, filtrelenmiş HCO_3^- 'in %70-80'i geri emilmektedir. Asit atılımı ise, titre edilebilir asit atılımı ve amonyum atılımı olmak üzere iki işlemten oluşmaktadır ve bu işlemler temel olarak distal tübülde gerçekleşmektedir.²

Renal tübüler asidoz (RTA); böbrek tübüllerinde, HCO_3^- geri emiliminde, H^+ atılımında veya her ikisinde birden meydana gelen bir grup taşıma bozukluğudur.² Soriano²'nin bildirdiğine göre, bu bozukluk, ilk olarak 1935'te tanımlandıktan sonra³, 1946'da renal tübüler bir bozukluk olarak onaylanmış ve 1951'de renal tübüler asidoz olarak adlandırılmıştır.⁴

RTA, renal tübüler defektin bulunduğu nefron segmentine göre proksimal RTA (Tip 2), distal RTA (Tip 1) ve hiperkalemik RTA (Tip 4) olmak üzere başlıca 3 tipe ayrılır. Bunun yanı sıra, kalıtsal karbonik anhidraz (CA) enzim eksikliği olan hastalarda tip I ve tip II'nin bazı özelliklerini taşıyan tip 3 RTA tanımlanmıştır.⁵

Distal RTA (dRTA), tanımlanan ilk RTA'dır ve bu nedenle "Tip 1" veya "klasik RTA" olarak da adlandırılmaktadır.⁶ Distal RTA, şiddetli asidemiye ve minimum HCO_3^- kaybına rağmen idrar pH'ını düşürememe ile karakterizedir. Proksimal RTA (Tip 2)'da, proksimal tübüldeki HCO_3^- geri emilimi⁵ azalırken, distal tübülde H^+ salgısı intakttır. Proksimal RTA (pRTA) hiperkloremik metabolik asidoz, asidemi sırasında ya da asit yüklemesi ile idrar pH'sının 5.5 altına düşmesiyle karakterizedir.⁵ Tip 3 RTA terimi, ciddi asidemiye rağmen idrar pH'sını düşürememe ve HCO_3^- geri emiliminde azalmanın birlikte bulunduğu, dolayısıyla hem distal hem de proksimal tübül işlev

bozukluğu paterni gösteren hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır.⁷ Hiperkalemik RTA (tip 4), aldosteron eksikliği veya aldosterona yanıtızsızlıktan kaynaklanan hiperkalemi ile ilişkili olup, en önemli nedeni primer veya sekonder psödohipoaldosteronizm tip 1 ve tip 2'dir.⁷

2.2. Distal Renal Tübüler Asidoz

Distal RTA (dRTA) hiperkloremik metabolik asidoz, azalmış net asit ekskresyonu, asidemi sırasında veya asit yüklenmesinden sonra idrar pH'sının 5.5 altına düşürülebilmesi ile karakterize bir hastalıktır.⁵ Distal RTA'da, toplayıcı kanalındaki α -interkalat hücreler H^+ iyonları salgılayamaz ve idrarı asitleştiremez veya HCO_3^- 'ı reabsorbe edemez.⁸ dRTA'nın primer (Mendeliyen) ve sekonder (kazanılmış) formları vardır. Sekonder dRTA en yaygın olarak otoimmün hastalıklarla, özellikle Sjögren sendromuyla ilişkilidir.⁹ Distal RTA'nın kalıtımı otozomal dominant ve resesiftir. Kalıtsal dRTA formlarına *SLC4A1*, *ATP6V1B1*, *ATP6V0A4*, *FOXI1*, *WDR72* ve muhtemelen henüz keşfedilmemiş diğer genlerdeki varyantlar neden olur. Sekonder dRTA formlarına çeşitli otoimmün hastalıklar veya bazı ilaçların olumsuz etkileri neden olur. İnkomplet dRTA, belirgin metabolik alkalozu olmadan dRTA olarak tanımlanır ve idrarı alkali olan böbrek taşı hastalığı olan ve olmayan hastalarda görülebilir.¹⁰ Tanı konulmayan veya yetersiz tedavi edilen dRTA, çocuklarda raşitizme ve gelişememeye, yetişkinlerde osteomalaziye, nefrolitiazise ve nefrokalsinozise neden olabilir.¹¹ Elektrolit bozuklukları da sıklıkla mevcuttur ve kötü kontrol edilen dRTA, kronik böbrek hastalığı gelişme riskini artırabilir.¹²

2.2.1. Epidemiyoloji

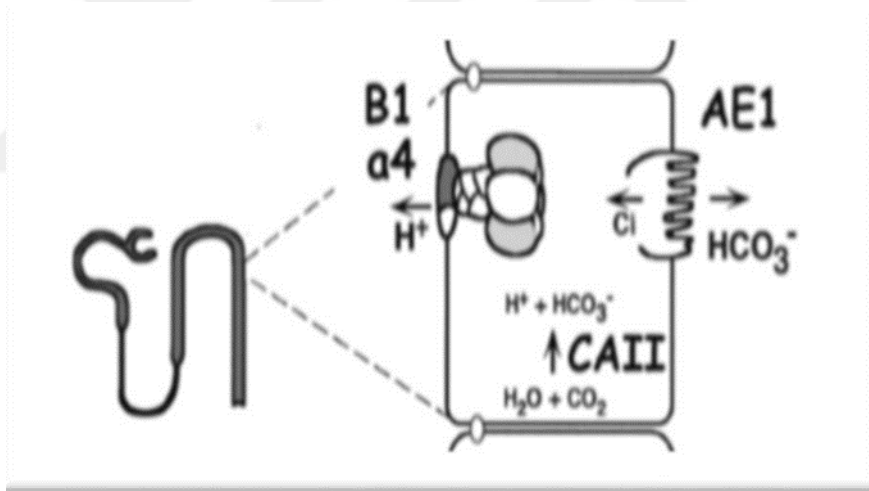
Distal RTA prevalansını tahmin etmek için çok az veri mevcuttur. Lopez-Garcia ve ark. tarafından yapılan çalışmada, primer dRTA'lı 336 hastanın sadece 6'sı (%1,6) yetişkinlikte görülmüştü, bu da kalıtsal dRTA'ların çoğunun 20 yaşından önce tespit edildiğini göstermekteydi.¹³ Birleşik Krallık Klinik Uygulama Araştırma Veri Bağlantısı veri tabanının bir analizi, 10.000 kişi başına 0,46 kayıtlı vaka ve 1,60 şüpheli veya kayıtlı vaka prevalansını tahmin etmiştir. Kaydedilen vakaların yaklaşık %22'si ve şüphelenilen veya kaydedilen vakaların %7,6'sı primer dRTA olarak kabul edildi.¹⁴

2.2.2. Distal Renal Tübüler Asidoz Patofizyolojisi

Neredeyse tüm distal RTA'ların hücresel temeli, alfa interkalet hücrelerin normal fonksiyonlarını yerine getirememeleridir. Alfa interkalet hücreler, apikal yüzeyden idrara H^+ sekresyonunu ve bazolateral yüzeyde HCO_3^- reabsorbsiyonunu sağlamaktadır.

11

Distal nefron içindeki asit-baz taşınması, birincil olarak interkalet hücrelerde bulunan spesifik taşıyıcılar tarafından gerçekleştirilir. İdrar asidifikasyonu distal tübüllerde ve toplayıcı kanallarda alfa interkalet hücrelerde HCO_3^- 'ün reabsorbsiyonu ve H^+ iyon sekresyonuna bağlıdır. Bu olay hücrelerin apikal yüzeyindeki H-ATPaz proton pompası aracılığıyla yapılır. Alfa interkalet hücrelerin bazolateral membranında bulunan AE1 proteini HCO_3^- 'in klor ile yer değiştirerek reabsorbe edilmesinde görev alır⁵. Distal tübül alfa interkalet hücrelerde H^+ -ATPaz pompası ve anyon değiştirici AE1 yerleşimi Şekil 1'de gösterilmektedir.¹⁵



Şekil 1. Distal tübül alfa interkalet hücrelerde H^+ -ATPaz pompası ve anyon değiştirici AE1 yerleşimi.¹¹

Renal asit-baz taşıyıcılarını kodlayan genlerdeki mutasyonlar, kalıtsal sekretuar bozuklukların nedenlerini oluşturmaktadır. Günümüzde interkalet hücrelerin taşıyıcılarının en az üç bileşenindeki fonksiyon bozukluğunun primer dRTA'ya neden olabileceği bilinmektedir.¹¹ Son yıllarda, otozomal dominant ve resesif geçişli primer dRTA saptanması patogeneze açıklık getirmiştir. İnterkalet hücrelerde bulunan anyon değiştirici (AE1), H^+ -ATPaz'ın $\beta 1$ ve $\alpha 4$ alt birimleri ve sitozolik karbonik anhidraz II

gibi taşıyıcı ve enzimlerde kalıtsal dRTA ile sonuçlandığı bilinen mutasyonlar tanımlanmıştır.¹⁵

Distal RTA'nın kalıtsal formlarının üç çeşidi vardır: sağırlıkla birlikte veya sağırılık olmadan otozomal resesif formlar ve otozomal dominant form.¹⁵ Otozomal dominant dRTA'nın kromozom 17q 21- 22'de lokalize AE1 (*SLC4A1*) genindeki, otozomal resesif kalıtılan dRTA'nın ise *ATP6V0A4* geni kromozom 7q 33-34'de mutasyonla ve otozomal resesif kalıtılan dRTA'nın ise *ATP6V1B1* geni kromozom 2q 13'de mutasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵ Tablo 1'de distal RTA'nın kromozom haritalaması görülmektedir.

Tablo 1. Kalıtsal Distal RTA kromozom haritalaması.

Kalıtsal distal RTA	Gen	Haritalama	Protein Kodu
Otozomal dominant	<i>SLC4A1</i>	17q21-q22	Anyon değiştirici AE1
Otozomal resesif	<i>ATP6V1B1</i>	2q13	H ⁺ -ATPaz'ın β 1-alt birimi
Otozomal resesif	<i>ATP6V0A4</i>	7q33-q34	H ⁺ -ATPaz'ın α 4 izoformu alt birimi

2.2.3. Distal Renal Tübüler Asidoz (Tip 1 RTA) Nedenleri

Distal RTA primer ve sekonder nedenlerle ortaya çıkar. Distal RTA'nın nedenleri Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. Distal renal tübüler asidoz nedenleri

A- Primer nedenler	B- Sekonder nedenler	C- Toksinler ya da ilaçlar
• Sporadik nedenler • Herediter nedenler	• İnterstisyel nefrit • Obstrüktif üropati • Vezikoüreteral reflü (VUR) • Piyelonefrit • Transplant rejeksiyonu • Orak hücre nefropatisi • Ehler-Danlos sendromu • Lupus nefriti • Nefrokalsinozis • Medüller sünger böbrek • Karaciğer sirozu	• Amfoterisin B • Lityum • Sisplatin • Toluene

2.2.4. Primer Distal RTA'nın Formları

Distal RTA'nın primer formları, böbrekte toplayıcı kanal tarafından normal asit atılımı için gerekli olan kanalları kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır (Tablo 3). Bu genlerin bazıları aynı zamanda toplayıcı kanalın dışında da eksprese edilir ve bu da bazı primer dRTA formlarında böbrek dışı belirtilere neden olur.¹⁰

Tablo 3. Primer dRTA'lı hastalarda mutasyona uğramış genler¹⁰.

Gen	Protein	Fonksiyon	Kalıtım	Omim
SLC4A1	Anyon değiştirici proteini 1 (AE1)	Cl ⁻ /HCO ₃ ⁻ anyon değiştirici	OD veya OR	#611590
ATP6V1B1	V tipi proton ATPaz β1 alt birimi	H ⁺ -ATPaz alt birimi	OR	#267300
ATP6V0A4	V tipi proton ATPaz 116 kDa α4 alt birimi	H ⁺ -ATPaz alt birimi	OR	#602722
FOXI1	Çatal uçlu kutu proteini I1 (FOXI1)	Transkripsiyon faktörü	OR	#60079b
WDR72	Protein 72 içeren WD tekrarı (WDR72)	Bilinmeyen	OR	#61321

2.2.4.1. Otozomal Dominant Distal Renal Tübüler Asidoz (SLC4A1)

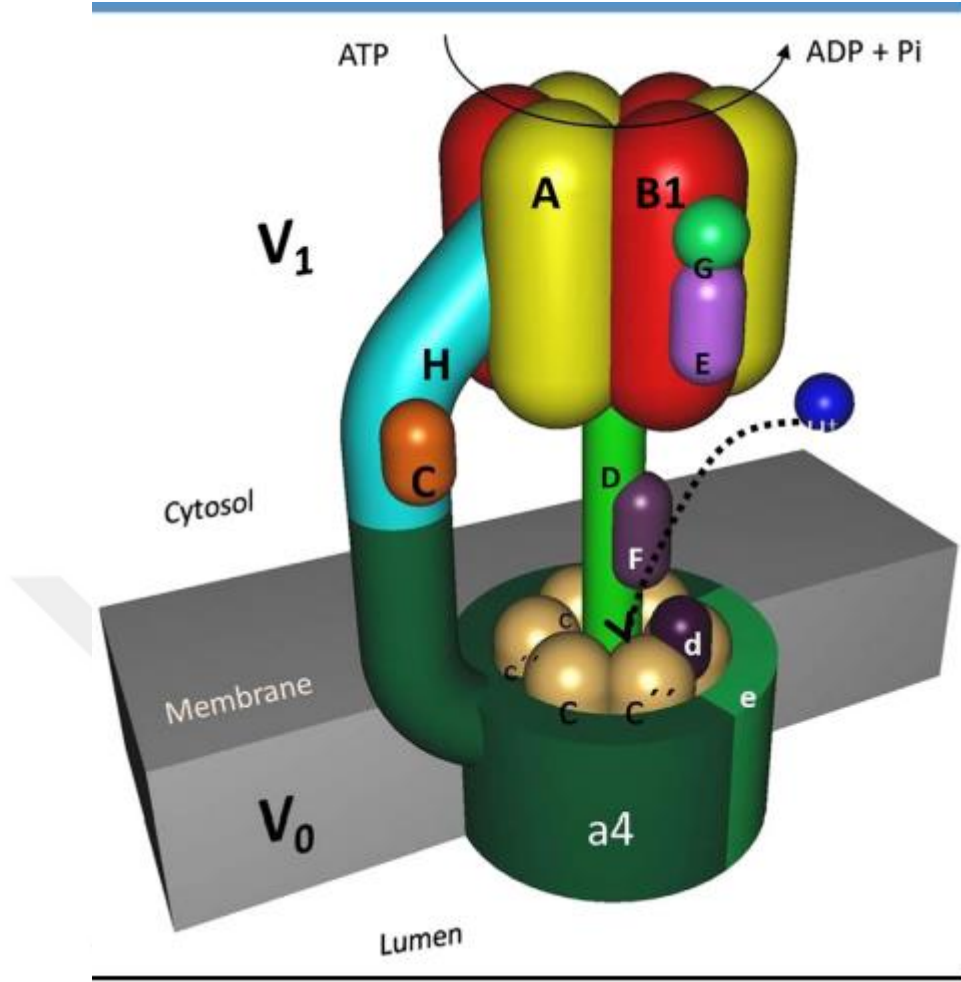
AE1'i kodlayan *SLC4A1*'deki varyantlar, sensörinöral sağlıkla ilişkili olmayan otozomal dominant ve otozomal resesif dRTA formlarına neden olabilir.¹⁰ Bu gen, SLC4 gen ailesine aittir ve 17. kromozom üzerinde bulunmaktadır.¹⁶ Bu gen tarafından kodlanan AE1 proteinleri eritrosit plazma membranında ve böbrek alfa interkalet hücrelerinin bazolateral membranında bulunmaktadır (kAE1). kAE1, tam uzunluktaki AE1'in ilk 65 amino asitinden (NH2 terminali) yoksundur.¹⁷ AE1 proteinleri, hücre içi HCO₃⁻ iyonları ile hücre dışı Cl⁻ iyonlarının değişimini sağlamaktadır. AE1'in hem eritrosit hem de böbrek izoformları aynı gen tarafından kodlandığından, bu gende meydana gelen mutasyonlar birbiriyle ilişkisiz gibi görünen hemolitik anemi ve dRTA hastalıklarına neden olmaktadır.¹⁶ Dominant *SLC4A1* varyantlarına bağlı dRTA'ya

genellikle bebeklik döneminde veya yetişkinlikte geç teşhis edilirken, resesif *SLC4A1* mutasyonuna bağlı dRTA'ya tipik olarak yaşamın erken döneminde teşhis konur¹⁸. *SLC4A1*'deki mutasyonlar, dRTA'ya veya sferositoz veya Güneydoğu Asya ovalositozu (SAO) dahil olmak üzere kırmızı kan hücresi anormalliklerine neden olur. En sık resesif varyant olan G701D, dRTA ve hemolitik anemiye neden olur.¹⁹ Resesif mutasyonların aksine, Kafkas kökenli hastalar daha sık dominant mutasyonlar barındırır; R589H, dRTA'ya neden olan en yaygın mutasyondur.²⁰

S773P ve G701D gibi çeşitli kaE1 varyantları otozomal resesif dRTA'ya neden olabilir. Bu oositlerde eksprese edildiğinde büyük katyon sızıntılarına neden olur. Bu tür katyon sızıntıları, kırmızı kan hücresi patolojik durumlarına katkıda bulunabilir ve resesif G701D varyantının hemoliz üzerindeki etkisini en azından kısmen açıklayabilir.¹⁰

2.2.4.2. Otozomal Resesif Distal Renal Tübüler Asidoz, *ATP6V1B1*, *ATP6V0A4* ve *ATP6V1C2*

Sırasıyla H⁺-ATPazların B1, A4 ve C2 alt birimlerini kodlayan *ATP6V1B1*, *ATP6V0A4* ve *ATP6V1C2*'deki varyantlar, dRTA ile ilişkilendirilmiştir. Vakuoler H⁺ -ATPazlar, ökaryotik hücrelerde hem hücre içi bölümlerde hem de plazma zarlarında bulunan çok alt birimli proton pompalarıdır. Bu proton pompaları genel olarak ökaryotik hücrelerin hücre içi bölümlerinin asitleştirilmesinde veya plazma zarlarından proton taşınmasında rol oynarlar.^{21,22} H⁺ -ATPazlarda ATP hidrolizinden salınan enerji ile protonların, sitoplazmadan çeşitli hücre içi bölümlerin lümenine ya da hücre dışı ortama aktif taşınması sağlanmaktadır.²¹ Vakuoler H⁺ -ATPaz yapısı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Vakuoler H^+ -ATPaz yapısı.¹⁶

Vakuolar H^+ -ATPaz 2 alandan oluşur. V1 sitozolik alanı ATP hidrolizinden, V0 membran alanı ise proton translokasyonundan sorumludur. H^+ -ATPaz'ın B ve A alt birimlerinin farklı hücrelerde temsil edilen farklı izoformları bulunmaktadır. B ve A alt birimlerinin böbreğe spesifik izoformlarının B1 ve a4 izoformları olduğu bilinmektedir.¹⁶ H^+ -ATPazlar intraorganel zarlarında bulunur (yani lizozomlarda, endozomlarda, Golgi aparatında ve nörotransmitter içeren veziküllerde). Bununla birlikte, renal interkalasyonlu hücreler, proksimal tübül hücreleri, osteoklastlar, olfaktor mukozanın sustentaküler hücreleri, epididimdeki berrak hücreler, aktif makrofajlar ve iç kulakta stria vaskularis hücreleri dahil olmak üzere bazı özel hücre tiplerinde plazma zarında eksprese edilirler.¹⁰ H^+ -ATPazlar bu hücrelerde, renal asidifikasyon, kemik yıkımı, sitoplazmik pH homeostazı ve sperm olgunlaşması gibi hücreye özgü işlevleri yerine getirmektedir. Bu nedenle H^+ -ATPaz pompasında meydana gelen genetik defektler

renal tübüler asidoz ve osteopetrosis gibi hastalıklara neden olabilmektedir²³. H^+ - ATPaz pompası defektleri ile ilişkili renal asidoz, H^+ - ATPaz'ın B ve a alt birimlerinin böbrek izoformları olan B1 ve a4'ü kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanmaktadır.²⁴

ATP6V1B1 ile ilişkili ve *ATP6V0A4* ile ilişkili dRTA, otozomal resesif bir şekilde kalıtılır ve sensörinöral sağırılığın değişken derece ve prevalansı ile ilişkilidir. Semptomların kombinasyonu, bu genlerin iç kulaktaki interkalet hücrelerde ve yapılarda zenginleştirilmiş ekspresyonu ile açıklanır. *ATP6V1B1* veya *ATP6V0A4*'teki varyantlar, çeşitli kohortlarda primer dRTA'nın ~%50-60'ını oluşturur. Bu varyantlar, çoğunlukla yanlış anlamlı ve anlamsız mutasyonlarla homozigot veya bileşik heterozigot olabilir. Akraba evliliği oranlarının yüksek olduğu ülkelerde veya toplumlarda homozigot varyantları olan hastaların daha yüksek prevalansı bulunur. *ATP6V1B1* veya *ATP6V0A4*'e bağlı dRTA'lı hastalar tipik olarak yaşamlarının ilk yılında teşhis edilir ve bunun da *SLC4A1* ile ilişkili dRTA'lı hastalardan daha şiddetli semptomları mevcut olduğu için olduğu düşünülmektedir.¹⁰

Böbrekte *ATP6V1B1* toplayıcı kanal interkalet hücrelerde yüksek oranda eksprese edilir ancak Henle kulpunun kalın çıkan kolunda ve distal kıvrımlı tübülde de bir miktar ekspresyon bulunur.²⁵ Böbreğin dışında *ATP6V1B1*, epididimin şeffaf hücrelerinde, sustentaküler hücrelerde, bazı akciğer hücrelerinde ve iç kulağın endolenfatik kesesini kaplayan hücrelerde eksprese edilir.¹⁰ *ATP6V1B1* kaybının etkisi fare böbreğinde incelenmiştir.²⁶ B alt biriminin (b1 ve b2) her iki izoformu da murin interkalet hücrelerde bulunur. B1 izoformu interkalet hücrelerde zengindir ve plazma zarıyla ilişkilidir, oysa her yerde eksprese edilen b2 izoformu ağırlıklı olarak sitozolde bulunur. B1'in yokluğunda, b2 apikal plazma zarına yerleşir. Bu bulgu, *ATP6V1B1* eksikliği olan farelerden alınan interkalet hücrelerin neden bir miktar artık plazma zarı H^+ -ATPaz'a sahip olduğunu açıklayabilir. Ancak b2, normal H^+ ATPaz işlevini destekleyemez. B1 alt birimine sahip olmayan fareler, asit yüküne uygun şekilde uyum sağlayamazlar ve interkalet hücre plazma zarındaki H^+ -ATPaz aktivitelerini artıramazlar. Benzer şekilde, b1 alt biriminden yoksun interkalet hücreler, H^+ ATPaz aktivitesi için güçlü bir uyarıcı olan anjiyotensin II'ye yanıt vermez.²⁷

ATP6V0A4 mutasyonları genel olarak geç başlangıçlı işitme kaybı ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen son dönemlerde bu mutasyona sahip bireylerde erken

başlangıçlı işitme kaybının görüldüğü birçok vaka bildirilmiştir. Günümüzde *ATP6V0A4* mutasyonlarının hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı işitme kaybı ile ilişkili olduğu bilinmektedir.²⁸

Böbrek yetmezliği nedeniyle erken yaşta ölen hipokalemik metabolik asidoz ve alkali idrarı olan bir hastada *ATP6V1C2*'de homozigot bir missense varyantı tanımlanmıştır.²⁹ Fare böbreğinden alınan tek hücreli transkriptom verileri, bu alt birimin interkalet hücreler açısından oldukça zengin olduğunu ve dRTA'daki bir rolü desteklediğini göstermiştir.³⁰ *ATP6V1C2*'nin dRTA'daki rolü için güçlü destekleyici kanıtlar eksiktir. *ATP6V1C2*'nin dRTA'daki rolünü doğrulamak için *ATP6V1C2*'de nedensel varyantları olan daha fazla dRTA'lı hastanın tanımlanması gereklidir.¹⁰

2.2.4.3. FOXI1 ve WDR72

Akraba olmayan iki aileden dRTA'lı üç hastada FOXI1'de yeni homozigot missense mutasyon tanımlanmıştır.³¹ Hastalarda hipokalemik, hiperkloremik dRTA, bilateral nefrokalsinozis, koklear implantlarla tedavi edilen erken başlangıçlı sensörinöral işitme kaybı mevcuttu. Sağırılık, vestibüler kanal dilatasyonu ile ilişkilendirildi. Her üç hastada da dRTA'nın tüm genetik formlarında ortak bir özellik olan medüller kist vardı.³² Tüberosklerozlu bir fare modelinde FOXI1'in eşzamanlı delesyonu böbrekte kist oluşumunu ortadan kaldırdığı gösterilmiştir, bu da FOXI1'in yokluğunun böbrek kistlerine neden olmaktan çok kist oluşumuna karşı koruduğunu düşündürmektedir.³³

FOXI1, interkalet hücrelerin tüm alt tiplerinde, iç kulağın endolenfatik kesesinde, epididimin açık ve dar hücrelerinde ve kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici (CFTR) ifade eden pulmoner iyonositlerde eksprese edilir.¹⁰

WDR72'deki varyantlar, otozomal resesif bir şekilde kalıtılan diş mineralizasyonu ve mine oluşumunda bir kusur olan amelogenesis imperfekta hastalarında tespit edilmiştir. Bu hastalarda ayrıca dRTA vardır ve son birkaç yılda çok sayıda aile tanımlanmıştır.¹⁰ *WDR72* mutasyonu olan dRTA'lı hastalarda işitme kusurları bildirilmemiştir.¹⁰

2.2.5. Sekonder dRTA formları

Edinilmiş dRTA, herhangi bir nedenle çeşitli ilaçlar veya toksinlerden kaynaklanabilir. Nefrokalsinozis ve dRTA sıklıkla bir arada bulunur. dRTA nefrokalsinozise neden olabilir ve bunun tersi de geçerlidir. Nefrokalsinozis, çoğunlukla medüllerdir ve toplayıcı kanala doğrudan hasar ve/veya lokal enflamasyonu içerebilecek mekanizmalar yoluyla bozulmuş üriner asitleşmeye neden olur. Bununla birlikte, Sjögren sendromu açık ara en yaygın sekonder dRTA nedeni olan otoimmün bir hastalıktır. Orak hücre hastalığı olan hastalarda da sekonder dRTA yaygın bir bulgudur.

10

2.2.5.1. Sjögren sendromu

Sjögren sendromu, sicca sendromuna neden olan gözyaşı ve tükürük bezlerinin iltihaplanması ile karakterizedir ve hastalarda anti-SSA (Ro) ve anti-SSB (La) antikoru pozitifdir.³⁴ Renal tutulum değişkendir ve tübülointerstisyel nefrit, elektrolit bozuklukları (çoğunlukla hipokalemi ve hiperkloremi), glomerüler hastalık, Fanconi sendromu veya dRTA'yı içerebilir. Primer Sjögren sendromlu hastaların yaklaşık üçte birinde böbrek hastalığı mevcuttur.³⁴

Sjögren sendromunda dRTA prevalansının %5-25 civarında olduğu tahmin edilmektedir.³⁴ Bununla birlikte, bir Çin hastanesine başvuran primer Sjögren sendromu ve böbrek tutulumu olan 130 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada, %73'lük bir dRTA prevalansı bildirilmiştir.³⁵ Böbrek yapılarına karşı otoantikörler, Sjögren sendromu ve dRTA'lı hastalarda değişken bir bulgudur ve interkalet hücrelere karşı oluşabilir. CAII ve B1 H⁺-ATPaz'ın bu otoantikörlerin hedefleri olduğu ve farelerin CAII ile aşılmasının Sjögren benzeri siyaloadenit ve dRTA'yı indüklediği öne sürülmüştür. CAII'nin farmakolojik inhibisyonu veya genetik olarak silinmesi, karışık tipte bir proksimal ve distal RTA'ya neden olur ve otoantikörlerin H⁺-ATPaz alt birimlerine doğrudan bağlanmasının gösterilmesi gerekmektedir. Etkilenen hastalardan alınan böbrek biyopsi örneklerinde T hücre infiltratları sıklıkla görülebilir.¹⁰

2.2.5.2. Diğer otoimmün hastalıklar

Romatoid artrit, primer biliyer (sklerozan) kolanjit, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve tübülointerstisyel nefrit de dRTA ile ilişkilendirilmiştir. Otoimmün hastalıkları olan hastalarda, dRTA genellikle ancak şiddetli hipokalemi geliştikten sonra tanınır.³⁶

2.2.5.3. Orak hücre hastalığı

Distal RTA, orak hücre hastalığı (SCA) olan hastalarda yaygındır, ancak bazı hastalarda karışık tipte bir RTA ile KBH gelişir.

Dört yüz kırk bir hastanın oluşturduğu bir kohort çalışmasında, hastaların %42'sinde idrar amonyum atılımı azalmış, aldosteron seviyeleri normal ve idrar pH'ları yaklaşık 5.5 idi. Yirmi beş hastadan oluşan başka bir kohort çalışmasında, hastaların %52'si furosemid ve fludrokortizon (F+F) testine anormal bir yanıt verdi, ancak yalnızca %16'sında açık bir metabolik asidoz vardı. SCA hastalarında metabolik asidoz için yüksek hemolitik aktivite ve iskemik böbrek hasarı risk faktörleri olabilir.³⁷

2.2.5.4. İlaç ve toksinler

Distal RTA, yaygın olarak reçete edilen birkaç ilacın yan etkisi olarak veya çeşitli toksinlere maruz kalmanın bir sonucu olarak ortaya çıkabilir.

Lityum- Lityum alan hastaların yaklaşık %50'si böbrek üzerinde bazı yan etkiler yaşar ve bir alt grupta alkali idrarla birlikte metabolik asidoz gelişir. Böbrek yan etkileri için en güçlü risk faktörleri, yüksek serum lityum seviyeleri ve uzun süren lityum tedavisidir. Araştırmacılar, lityumun dRTA'ya neden olmayabileceğini, ancak artan amonyum tampon kapasitesi nedeniyle hafif asidoz ve daha alkali idrar kombinasyonunun bu durumun dRTA olarak yanlış yorumlanmasına yol açmış olabileceğini öne sürmüşlerdir.¹⁰

Antibiyotikler ve antifungaller- Antifungal amfoterisin B, normal anyon açıklı dRTA dahil olmak üzere bir dizi nefrotoksik yan etkiye sahiptir.³⁸ Hayvan deneyleri ve izole perfüze toplayıcı kanallar ve kaplumbağa mesanesi ile yapılan in vitro deneyler, amfoterisin B'nin H^+ geçirgen gözeneklere neden olabileceğini ve bunun da tübüler lümeninden epitel hücrelerine H^+ geri kaçmasına neden olabileceğini düşündürmektedir.³⁹

Potasyum tutucu diüretikler ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri- Epitelyal sodyum kanalı (ENaC) tarafından toplayıcı kanaldan Na^+ geri emiliminin inhibisyonu, bozulmuş K^+ sekresyonu nedeniyle genellikle hiperkalemik olan ve tip IV dRTA olarak sınıflandırılan dRTA'ya neden olabilir. Potasyum tutucu diüretikler amilorid, benzamil ve triamteren ENaC'yi bloke eder ve bu tip dRTA ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, kanrenoat, spironolakton ve eplerenon gibi

mineralokortikoid reseptör antagonistleri, ENaC'nin aldosteron tarafından uyarılmasını azaltır. Bu etki, ENaC alt birimlerinde inaktive edici mutasyonları olan hastalarda taklit edilir.¹⁰

Topiramat- Anti-migren ilacı topiramat, CAII inhibitörü asetazolamidin kimyasal bir türevidir. Topiramat, nefron boyunca karbonik anhidrazların inhibisyonu nedeniyle RTA'ya neden olur.⁴⁰ Karbonik anhidrazlar proksimal tübül ve interkalet hücrelerde önemli fonksiyonlara sahip olduğundan, proksimal RTA ve dRTA'nın özellikleriyle karışık tipte bir asidoz (tip III) gelişir. Hastalar ayrıca sıklıkla böbrek taşı veya nefrokalsinozis geliştirir.¹⁰

2.2.6. Klinik Özellikleri

Distal RTA, primer ya da sekonder olarak gelişebilir. Primer dRTA otozomal resesif veya dominant geçiş gösterebilir. Sekonder dRTA ise renal hastalıkların, kalsiyum bozukluklarının (vitamin D entoksikasyonu, idiyopatik hiperkalsiüri ve primer hiperparatiroidizm), genetik ve otoimmün hastalıkların ve distal ya da toplayıcı kanallarda zedelenmeye yol açan hastalıkların seyri sırasında ortaya çıkabilir.⁵

Otozomal resesif dRTA'lı hastalar tipik olarak yaşamın ilk yılında büyüme geriliği veya akut bir hastalık ile başvurur ve kan testleri hiperkloremik metabolik asidoz ve hipokalemi ile uyumlu olur. Nadiren, *ATP6V1B1*-dRTA'ya geç çocukluk döneminde teşhis konur.^{13,28} Hastaların çoğunda üriner konsantrasyon defekti olan poliüri vardır. Böbrek ultrasonografileri hemen hemen tüm hastalarda nefrokalsinozisi gösterir.^{13,28} Otozomal dominant dRTA'lı çocuklar, aşikar semptomlar ortaya çıkmadan önce aile taraması ile tanımlanabilir veya büyüme geriliği olan çocuklukta veya yetişkinlikte nefrolitiazis ile tanımlanabilir.¹³

SLC4A1-dRTA, otozomal dominant veya otozomal resesif olabilir.¹⁰ Otozomal dominant vakalarda fenotip, *ATP6V1B1* veya *ATP6V0A4*'teki mutasyonlar nedeniyle olan formdan daha az şiddetli olabilir.¹¹ *SLC4A1*-dRTA genellikle ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde, genellikle tekrarlayan kalsiyum fosfat taşı oluşumu ile ortaya çıkar. Hastalarda alkali tedavisi ile düzelebilen sferositoz veya ovalositoz gibi eritrosit deformiteleri olabilir.⁴¹

Kalıtsal ve edinilmiş dRTA formları renal ve ekstrarenal özelliklerle ilişkilidir. Bu özelliklerden bazıları altta yatan kusurun doğrudan sonuçlarıyken, diğerleri asit-baz homeostazının bozulmasından kaynaklanır. Genel olarak, edinilmiş dRTA formları olan hastalar, altta yatan hastalıkları ve dRTA ile ilgili belirtilerin bir kombinasyonu ile başvururlar.¹⁰

Primer veya edinilmiş dRTA formları olan hastalarda çeşitli böbrek semptomları sıklıkla gözlenir. Azalan üriner asit atılımı, dRTA'nın belirleyici bir özelliğidir. Komplet dRTA formları olan hastalarda normal anyon açığı ve hiperkloremik (ve sıklıkla hipokalemik) asidoz görülür. Alkali idrar pH'ı, asit salgılayan tip A interkalet hücrelerin protonları idrara salgılayamamasından veya daha nadiren proton geri sızıntısından kaynaklanır. Alkali idrar pH, klasik tip 1 dRTA ve hiperkalemik tip IV dRTA'yı, idrar pH'ının daha asidik olabildiği proksimal veya karışık RTA tiplerinden ayırır. dRTA'lı hastalar genellikle idrarda azaltılmış miktarlarda amonyum salgırlarlar.²⁰

Hiperkalsiüri, hipositratri ve renal kalsifikasyonlar- Hipositratri ve hiperkalsiürinin kombinasyonu, daha fazla alkali idrarla birlikte, kalsiyum fosfat ve kalsiyum oksalat içeren kristallerin ve nefrokalsinozis veya nefrolitiazisin oluşumuna neden olur. dRTA'lı hastalardaki taşlar sıklıkla kalsiyum fosfattan oluşur. Bu nedenle, kalsiyum fosfat taşlarının tespiti, dRTA için araştırmayı başlatmalıdır.⁴² Üriner sitrat atılımı, glomerüller tarafından filtrelenen sitrat miktarına ve proksimal tübülde Na^+ /dikarboksilat kotransporter 1 (NaDC1, SLC13A2 olarak da bilinir) tarafından sitrat geri emilim hızına bağlıdır. Asidoz, hipositratri ile sonuçlanan proksimal tübülde sitrat geri emilimini uyarır. Sitrat genellikle kalsiyum ile kompleks oluşturarak çözünürlüğünü artırır ve oksalat veya fosfata bağlanmak için kullanılabilirliğini azaltır. Hiperkalsiüri, asidoz sırasında artan kemik rezorpsiyonundan ve renal kalsiyum reabsorpsiyonunun inhibisyonundan kaynaklanır. Asit-baz durumunun normalleşmesi de hiperkalsiüriyi düzeltir.¹⁰

Primer ve sekonder dRTA formları olan hastalarda nefrokalsinozis ve nefrolitiazis sık görülür; yaklaşık %65'i direk üriner sistem grafisinde kalsifikasyon gösterir (Şekil 3)._ Primer dRTA'lı birkaç hasta kohortunda, nefrokalsinozis veya nefrolitiazis prevalansı %90-100 olarak bildirilmiştir.^{13,28} Nefrolitiazis ve nefrokalsinozis, primer dRTA'lı hastalarda artmış KBH riskine katkıda bulunabilir.⁴³



Şekil 3. Distal RTA hastasında nefrokalsinozis

Proteinüri- Düşük moleküler ağırlıklı proteinüri, dRTA'lı bazı hastalarda görülür ve izole veya jeneralize bir proksimal tübül disfonksiyonunun parçası olabilir. Semptomlar çoğunlukla yeterli alkalileştirme tedavisi ile kaybolur.³²

Tuz kaybı-Doğuştan dRTA formları olan bazı hastalar, asidozun düzeltilmesine rağmen renal tuz kaybı yaşarlar.²⁰

Hipokalemi, dRTA'da sık görülen bir bulgudur ve şiddetli vakalarda kas zayıflığına veya paralizye yol açabilir. Hipokalemi renal potasyum kayıplarından kaynaklanır. Renal potasyum kaybı, kısmen artan distal sodyum iletimi ve yüksek aldosteron seviyeleri tarafından düzenlenir, ancak kesin mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır.⁴⁴

Primer dRTA ile ilişkili tüm genler ve proteinler ekstrarenal belirtilere sahiptir. Primer dRTA ile ilişkili tüm genler ve proteinler böbrek dışı ekspresyona sahiptir: AE1 kırmızı kan hücrelerinde, B1 H⁺-ATPaz ve A4 H⁺ATPaz iç kulakta, epididimde ve pulmoner berrak hücrelerde, FOXI1 iç kulakta, epididimde ve trakeanın CFTR bakımından zengin spesifik hücrelerinde ve WDR72 tükürük bezlerinde, dişlerde, beyinde, akciğerde ve muhtemelen karaciğer ve tiroide.¹⁰ Bu nedenle, mutasyona

uğrayan gene bağlı olarak, dRTA'nın doğrudan etkilerinden kaynaklanmayan ve dRTA tedavileri ile kolayca iyileştirilemeyen böbrek dışı semptomlar ortaya çıkabilir.²⁰

ATP6V1B1, *ATP6V0A4* veya *FOXI1* ile ilişkili dRTA'lı hastalarda sıklıkla ilerleyici sensörinöral işitme kaybı mevcuttur.¹³ İşitme kaybının nedeni sistemik asidoz değildir ve sonuç olarak alkali tedavisi ile tedavi edilemez. *ATP6V1B1*-dRTA'lı hastaların çoğunda erken başlangıçlı işitme bozuklukları görülür.¹³ Tedavisinde kohlear implant kullanılır. Tanıda işitme kaybı olmayan *ATP6V1B1*, *ATP6V0A4* veya *FOXI1* mutasyonu olan hastaların takiplerinde işitme kaybı açısından belli aralıklarla işitme testi yapılması gerekmektedir.

Epididim- *ATP6V0A4* ve *ATP6V1B1*, epididimde spermi hareketsizleştirmek ve olgunlaşmasını sağlamak için epididimal sıvıyı asitleştiren proton salgılayan şeffaf hücrelerde bulunur⁴⁵. Her iki alt birim için de eksik olan fare modelleri, erkek kısırlığına dair kanıt göstermemiştir bu nedenle dRTA'lı hastalarda infertile ilgili veri mevcut değildir.¹⁰

2.2.7. Tanı

Hipokalemik hiperkloremik metabolik asidozu olan hastalardan distal RTA tanısı için altın standart yöntem, kısa amonyum klorür testi olarak bilinen, 0.1 g/kg amonyum klorürün (NH_4Cl) oral uygulamasıyla idrar asitleştirmesinin gösterildiği testtir. Bu test, başta mide bulantısı ve kusma olmak üzere yüksek oranda gastrointestinal yan etkilere sahiptir ve klinik pratikte sık uygulanmamaktadır. Toplayıcı kanaldaki ENaC'yi aktive etmek ve proton sekresyonunu teşvik etmek ve toplayıcı kanala sodyum klorür iletimini artırmak için 40 mg furosemid ve 1 mg fludrokortizon kullanan eşzamanlı uygulanması yani F + F testi gibi alternatif tanı yöntemleri önerilmiştir. F + F testi mide tahrişine neden olmaz ve amonyum klorüre benzer şekilde idrar asitlenmesini uyarır. Taş oluşturan hastalarda, kısa amonyum klorür testi ile karşılaştırıldığında F + F testinin duyarlılığının %85 ve özgüllüğünün %77 olduğu bildirilmiştir⁴⁶. Plazma potasyum eşiği $> 3.8 \text{ mEq / L}$ ile birlikte pH < 5.3 olan bir sabah idrarı eşiği genellikle dRTA 'nin varlığını dışlamaktadır.⁴⁶

2.2.8. Tedavi

Primer ve sekonder dRTA tedavi edilebilir hastalıklardır. Hastaların hemen hemen hepsi sağırılık dışındaki semptomları uygun alkali tedavisi ile düzelir. Bu tedaviye yanıt olarak biyokimya tetkikleri normalleşir ve hastalar büyümeyi yakalar ve iştahları da artar.¹⁰ Bununla birlikte, hiperkalsiüri düzelirken nefrokalsinozis tipik olarak kalıcıdır¹³.

dRTA tedavisi için 2-4 mEq/kg/gün'lük alkali tedavisi gerekmektedir, ancak bazı hastalarda alkali tedavi dozu 10 mEq/kg/gün'e kadar yüksek olabilir. Daha küçük çocuklar genellikle daha yüksek dozlar alır, bu muhtemelen artan metabolik hızlarını ve sonuç olarak artmış metabolik hızlarını yansıtır.¹³

Distal RTA'yı tedavisinde bikarbonat veya sitrat içeren çeşitli farklı alkali tuzları kullanılır. Asit-baz homeostazını korumak için genellikle günde üç ila dört kez uygulama gerekmektedir. Bununla birlikte, günde sadece iki kez uygulama gerektiren mikrogranüler bir potasyum bikarbonat ve potasyum sitrat preparatı geliştirilmiştir ancak henüz ülkemizde kullanıma girmemiştir.⁴⁷ Tiyazid diüretikleri hiperkalsiüriyi azaltmak ve taş oluşumu riskini azaltmak için kullanılabilir.¹⁰

Bazı hastalar alkali desteğinin yanında potasyuma da ihtiyaç duyarlar. Distal RTA'lı hastalar şiddetli metabolik asidoz ve hipokalemi ile geldiklerinde asidozu düzeltmeden önce hipokaleminin düzeltilmesi gerekir. Önce asidoz düzeltilirse hipokalemi derinleşecek ve derinleşen hipokalemi semptomları kötüleştirip solunum depresyonuna neden olabilir.¹³

2.2.9. Distal RTA'nın prognozu

Mevcut veriler, erken tanı ve yeterli metabolik kontrolün, nihai boy ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFH) açısından uzun vadeli sonuçları iyileştirdiğinin göstermektedir. Ayrıca tedavinin yeterliliğinin düzenli olarak izlenmesinin önemini bilinmektedir. Takip sıklığı yaşa ve plazma HCO₃ düzeylerinin stabilitesine bağlıdır: bebeklerde her 1-3 ayda bir takip gereklidir. Tedavi dozunun ayarlanmasıyla asidozun yeterli kontrolünün sağlanması sonucu hastanın büyümesini iyileştirmektedir. Daha büyük ve stabil çocuklarda ise 4-6 ayda bir takip yeterli olabilir. Stabil hastalığı ve eGFH'si olan erişkinlerin takipleri yıllık yapılabilir. Aktif taş hastalığı olanlar için daha sık, örneğin 3-4 ayda bir takip istenebilir. Alkali tedavisinin titrasyon aşamasında daha

yakın takip programı gereklidir. İlerlemiş KBH'si olanlar ayrıca KDIGO veya yerel kılavuzlara göre daha sık takip gerektirirler.⁹

2.3. Yaşam içi kan basıncı izlemi

Yaşam içi kan basıncı izlemi (YİKBİ) hastanın kendi yaşadığı ortamda, normal günlük aktivitelerini yaparken, 24 saat boyunca kan basıncı ölçümü yapılmasını sağlayan bir yöntemdir. YİKBİ sistemi; kola takılan bir manşon, kayıt cihazı ve kayıtları değerlendiren bilgisayar programından oluşur. Taşınabilen cihaz sayesinde gündüz ve gece belirli aralıklarla tansiyon ölçümleri yapılabilir. Uygun boyutta manşon, hastanın günlük yaşamda baskın kullanmadığı koluna uygulanır; gündüz 15-20 dakikada bir, gece uyurken 20-30 dakikada bir ölçüm yapacak şekilde ayarlanır. YİKBİ ile 24 saatlik veriler elde edildikten sonra hastanın yaşı, cinsiyeti ve boyu göz önünde bulundurularak belirlenmiş kan basıncı persentil değerlerine göre kan basıncı değerleri ve yüksek kan basıncı yüzdeleri hesaplanarak yorumlanır.^{48 49}

YİKBİ'nin ofis ölçümü yöntemine göre hipertansiyon tanısında, beyaz önlük ve maskelenmiş hipertansiyon ayırıcı tanısında daha duyarlı olduğunu gösteren erişkin çalışmaları mevcut olup, çocuklarda da kullanımı yaygınlaşmaktadır. YİKBİ gece uykuda kan basıncı ölçümüne olanak sağlayan ve yanlış ölçüm tekniği ile ilgili problemleri ortadan kaldıran tek yöntemdir. YİKBİ ayrıca hipertansiyonda tedavi etkinliğinin araştırılmasında, yüksek riskli hastalarda kan basıncı izleminde önemlidir.⁵⁰

Kan basıncı değerleri gün içinde varyasyon gösterir. Gece ölçülen kan basıncı değerleri, sempatik aktivitede bir miktar azalmaya bağlı olarak gündüz değerlerinde göre belirli oranda düşük saptanır. Bu şekilde YİKBİ ile hastanın gün içinde ne kadar hipertansif değerinin olduğu, uyku ve uyanıklık değerlerinin birbiri ile ilişkisi incelenebilir.⁴⁹

YİKBİ değerlendirilmesinde; ortalama, minimum ve maksimum sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile kan basıncı yükleri kullanılır. Kan basıncı yükü, limit değerin (çocuklarda sıklıkla 95 persentil değeri kullanılır) üzerinde olan ölçümlerin yüzdesi olarak tanımlanır. KB yüklerinin değerlendirilmesinde, %25 ve üzerindeki değerler anormal kabul edilir. “Nokturnal dipping” gece kan basıncı ölçümlerinde gündüz kan basıncı ölçümlerine göre düşüş yüzdesi olup %10-20

olmasıdır. Bu düşüş %10'un altında olursa buna non-dipper denilir, sıklıkla sekonder hipertansiyonda görülür ve erişkinlerde olumsuz kardiyovasküler sonuçlarda artış bildirilmiştir.⁴⁹

2.4. Distal RTA'da kan basıncı profili

Distal RTA kan basıncının yüksekliği beklenmez ancak dRTA, KBH'a neden olarak ilerleyen zamanlarda hipertansiyona neden olabilir. Bu nedenle KBH gelişebilecek distal RTA hastalarında kan basıncının değerlendirilmesi, kan basıncı profilinin bilinmesi önemlidir. Ayrıca distal RTA nedenlerinden olan *ATP6V1B1* ve *ATP6V0A4* gen mutasyonlarının sadece alfa interkalet hücrelerin değil beta interkalet hücrelerin de etkilenmesine neden olarak bozulmuş hücre içi sinyallere bağlı olarak tuz duyarlı hipertansiyona eğilim olduğu gösterilmiştir.⁵¹

Hipertansiyon, çocuklarda KBH ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörüdür. Erken KBH'li çocuklarda böbrek hastalığına sekonder hipertansiyon gelişir. KBH'nin sonraki aşamalarında hipertansiyon prevalansı daha yüksektir. Hafif-orta şiddette KBH'si olan çocuklarda hipertansiyon prevalansının yaklaşık %50 olduğunu ve yaklaşık %5'inin maskelenmiş hipertansiyona sahip olduğunu göstermiştir.⁵² Yaşam içi KB izlemesi, KBH'li çocuklarda maskelenmiş hipertansiyon, gece hipertansiyonu ve ofisteki sıradan KB'lerle mümkün olmayan anormal KB yüklerinin teşhisi için çok faydalıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu 04/02/2023 tarihli 130 numaralı toplantısından onay alındı. Etik kurul onayından sonra Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Tıpta Uzmanlık tezi projesi (Proje kodu:TTU-2023-15888) kapsamında projenin harcamaları için maddi olarak destek alındı.

Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Bilim dalında takip ve tedavisi devam eden distal RTA tanılı toplam 40 hasta dahil edildi. Hastaların ailelerine bilgilendirilmiş onam formu verildi ve 18 yaş altındaki hastaların ailelerinden imzalı onam belgesi alındı. 18 yaş üstündeki hastaların kendilerinden imzalı onam belgesi alındı.

Hastaların demografik bilgilerine, fizik muayene bulgularına, laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerine ve tedavilerine hasta kayıt sisteminden ulaşıldı.

3.2. Antropometrik ölçümler

Poliklinik kontrolleri sırasında tüm hastaların boyu ve vücut ağırlığı ölçüldü. Hastaların yaşına göre boy ve ağırlık standart deviasyon skorları, vücut kitle indeksleri, yaşa göre vücut kitle indeksi standart deviasyon skorları hesaplandı.⁵³

3.3. Laboratuvar ve radyolojik değerlendirme

Tüm hastaların tanı anında ve son kontrollerinde gönderilmiş olan tam kan sayımı, kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), glomerüler filtrasyon hızı (GFR), sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, albümin, tam idrar tahlili, parathormon, 25-OH-vitamin D, spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı (Uca/uCr), spot idrarda sitrat/kreatinin oranı, demir, ferritin ve kan gazı düzeyleri dosya bilgilerinden kaydedildi.

Kan biyokimyasında kan üre azotu (BUN), kreatinin enzimatik-fotometrik (Beckman Coulter AU5800) yöntemiyle, sodyum, potasyum ve klor İSE (Beckman Coulter AU5800) yöntemiyle çalışıldı. Parathormon CL (Beckman Coulter Unicel -Dxl) yöntemiyle çalışıldı. Kan kalsiyum fotometrik (Beckman Coulter AU5800) yöntemiyle çalışıldı. İdrar kreatinin alkaline picrate İF CC-IDMS standardized (BECKMAN

COLUTER -AU5800) yöntemiyle çalışıldı. Kan gazında pH ve HCO_3 değeri ABL800 FLEX kullanılarak hesaplandı. 25 OH Vitamin D düzeyi HPLC (Thermo Scientific Dinex Ulimite 3000RSUHPLC) yöntemiyle çalışıldı

Hipokalemi, serum potasyum seviyesinin $<3,5$ mmol/L olduğu durum olarak tanımlandı.

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFH), Schwartz formülü kullanılarak hesaplandı.⁵⁴ Kronik böbrek hastalığı (KBH) aşamasını tanımlamak için Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzu kullanıldı.⁵⁵ Bu kılavuza göre, eGFH'nin >90 mL/dk/1.73 m^2 olması evre 1 KBH, eGFH'nin 60-89 mL/dk/1.73 m^2 olması evre 2, eGFH'nin 30-59 mL/dk/1.73 m^2 olması evre 3 KBH, eGFH'nin 15-29 mL/dk/1.73 m^2 olması evre 4 KBH ve eGFH'nin <15 mL/dk/1.73 m^2 olması evre 5 KBH olarak tanımlandı.

Yeterli metabolik kontrol, normal plazma bikarbonat seviyesi (> 22.0 mmol/L) ve normokalsiüri olarak tanımlandı. Normokalsiüri, yaşa göre normal aralık içindeki anlık idrar kalsiyum/kreatinin oranı olarak tanımlandı.⁵⁶ Yaşa göre idrar kalsiyum kreatinin oranları tablo 4'te görülmektedir. Hastaların, metabolik kontrol yüzdesi tüm kontrollerindeki kan bikarbonat ve idrar kalsiyum kreatinin oranlarının normal olduğu kontrol sayılarına göre hesaplandı ve şu şekilde olan gruplara ayrıldı: grup 1: Tüm kontrollerine >75 'inde metabolik kontrolde olması, grup 2: tüm kontrollerin %50-75'inde metabolik kontrolde olması ve grup 3: tüm kontrollerin <50 'inde metabolik kontrolde olması.⁸

Tablo 4. İdrar kalsiyum atılım oranları⁵⁶

	Yaş	Anlık idrar (mg/mg kreatinin)	24 saatlik idrar
Kalsiyum atılımı	0-6 ay	<0,8	<4 mg/kg/gün
	7-12 ay	<0,6	
	1-3 yaş	<0,53	
	3-5 yaş	<0,39	
	5-7 yaş	<0,28	
	>7 yaş	<0,21	

Hastaların takipleri boyunca yapılan görüntüleme yöntemlerinden üriner ultrasonografileri ve batin bilgisayarlı tomografileri dosyalarından kayıt edildi.

3.4. Kan Basıncı İzlemi

Poliklinik kontrollerinde tüm hastalara en az 10 dakika dinlenme sonrası 10 dakika arayla toplam 3 kez oskültasyon ve/veya osilometrik yöntem ile kan basıncı ölçümü yapıldı. Kan basıncı ölçümlerinde standardın sağlanması amacı ile hastaların kol boyuna uygun manşonlar seçildi. Oskültasyon ile ölçüm yapılırken düzenli olarak kalibrasyonu yapılmış bir aneroid manometre kullanıldı. Osilometrik ölçümlerde ise Omron M6 marka dijital kan basıncı ölçüm aleti kullanıldı. Önce osilometrik ölçüm yapılan ve normal aralık dışı saptanan ölçümler oskültasyon yöntemi ile teyit edildi. Üç ölçümün ortalaması alınarak, cinsiyet, yaş ve boya göre kan basıncı değerlendirmesi için 2017 Amerikan Pediatri Akademisi kılavuzu kullanıldı (tablo 5).⁵⁷

Tablo 5. Çocuklarda yenilenmiş kan basıncı kategorileri ve evreleri⁵⁷

	1-13 yaş	> 13 yaş üstü
Normal	<90p	<120 / < 80 mmHg
Yüksek Kan basıncı	≥90p - <95p veya 120/80mmHg - <95p (hangisi daha düşükse)	120/<80 mmHg-129/<80 mmHg
Evre 1 hipertansiyon	≥95p - <95p+12 mmHg veya 130/80 mmHg- 139/89 mmHg (hangisi daha düşükse)	130/80 mmHg - 139/89mmHg
Evre 2 hipertansiyon	≥95p +12 mmHg veya ≥140/90 mmHg (hangisi daha düşükse)	≥140/90 mmHg

Yaşam içi kan basıncı izlemi (YİKBİ) için 120 cm altında çocuklar için belirlenmiş standart değerler olmadığından boyu >120 cm üzerinde olan ve cihaz takılmasını kabul eden hastalara YİKBİ yapıldı. Hastaların kol boylarına uygun manşonlar seçilerek 90227-1 ABP spacelabs OnTrak ABP marka Tansiyon Holter cihazı takılarak 24 saatlik YİKBİ yapıldı. Hastanın dominant olmayan koluna manşon takılarak gündüz 20 dakikada bir, gece 30 dakikada bir ölçümün yapıldığı ve en az 40 geçerli ölçümün kaydedildiği YİKBİ raporları değerlendirmeye alındı. YİKBİ sonuçları gündüz, gece ve tüm sistolik KB, diyastolik KB ve ortalama arteriyel basınç (MAP) ortalamaları değerlendirildi. Bu ölçümlerin LMS metodu kullanılarak standart deviasyon skorları hesaplandı. Wühl ve ark. tarafından belirlenen kan basıncı

persentillerine göre sistolik ve diyastolik kan basıncı yükleri gündüz, gece ve tüm gün için ayrı ayrı hesaplandı.⁵⁸ Kan basıncı yükünün $> \%25$ olması hipertansiyon olarak kabul edildi. Ofis kan basıncı ve YİKBİ ölçümlerine göre hipertansiyonu olan hastalar gerçek hipertansiyon, ofis kan basıncına göre hipertansiyonu olarak ancak YİKBİ ölçümlerine göre kan basıncı yükü $< \%25$ olan hastalar beyaz önlük hipertansiyonu, ofis kan basıncına göre normal kan basıncı olan ancak YİKBİ ölçümlerine göre hipertansiyonu olan hastalarda maskeli hipertansiyon, ofis kan basıncı ölçümü ve YİKBİ ölçümlerine göre normal kan basıncı olan hastalar normal olarak değerlendirildi.⁵⁷

3.5. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler normal dağılım durumunda ortalama ve standart sapma, normal dağılmadığı durumlarda ise ortanca ve minimum -maksimum olarak belirtildi. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisher's exact testleri kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerde bağımsız iki grup karşılaştırılmasında student t-testi, ikiden fazla grup karşılaştırılmasında one-way anova testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise bağımsız iki grup karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren bağımlı iki değişken karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi, normal dağılım göstermeyen bağımlı iki değişkenin karşılaştırılması için Wilcoxon testi kullanıldı. Sürekli ölçümler arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman veya Pearson korelasyon testlerine yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji bilim dalında distal RTA tanısı izlenen toplam 40 hasta dahil edildi. Bu hastaların 25'i (%62,5) erkek ve 15'i (%37,5) kızdı. Hastalarımızın tanı yaşı ortalama 3,5 ay (minimum 1 ay-maksimum 244 ay) idi. Hastaların takip süresi ortalama 126 ay (minimum 2 ay-maksimum 288 ay) idi. Hastaların şimdiki yaşları ortalama $177 \pm 81,88$ aydı. Hastaların cinsiyetlerine göre özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Hastaların en sık başvuru şikayeti büyüme gelişme geriliği idi, tüm hastaların başvuru şikayetleri sıklık sırasıyla Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların özellikleri

	Kız N=15	Erkek N=25	p
Tanı yaşı(ay) Ortanca (minimum-maksimum)	12 (1-180)	3 (1-244)	0,280
Takip süresi(ay) Ort $\pm$SS	129,6 $\pm$ 72,6	134,2 $\pm$ 70,4	0,844
Yaşı(ay) Ort $\pm$SS	175 $\pm$ 69,3	178,5 $\pm$ 89,9	0,582

Ort: ortalama, SS:standart sapma

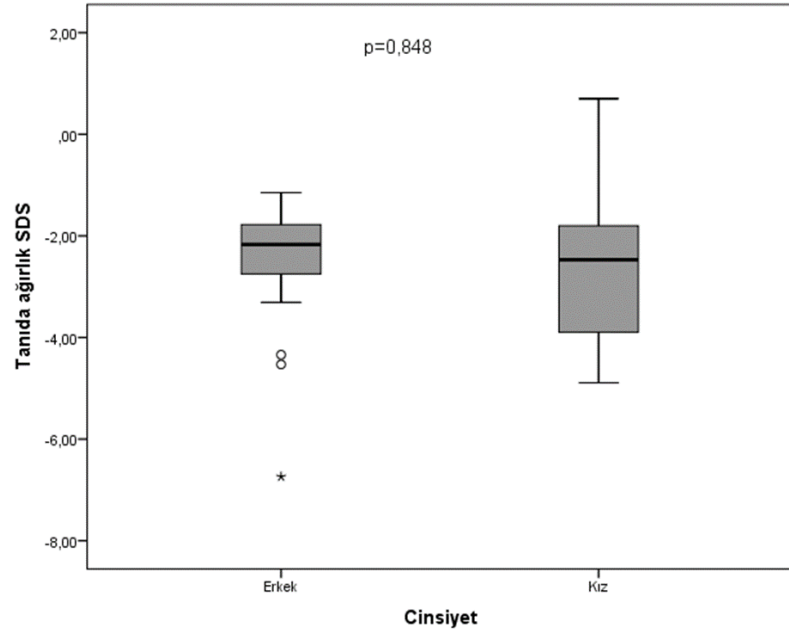
Tablo 7. Hastaların başvuru şikayetleri

Başvuru şikayeti	Sayı	Yüzde
Büyüme gelişme geriliği	12	30
İshal ve kusma	9	22,5
Poliüri ve Polidipsi	7	17,5
Nefrokalsinozis ve böbrek taşı	4	10
Ateş ve Dehidratasyon	4	10
Hipokalemi metabolik asidoz	2	5
Sarılık	2	5

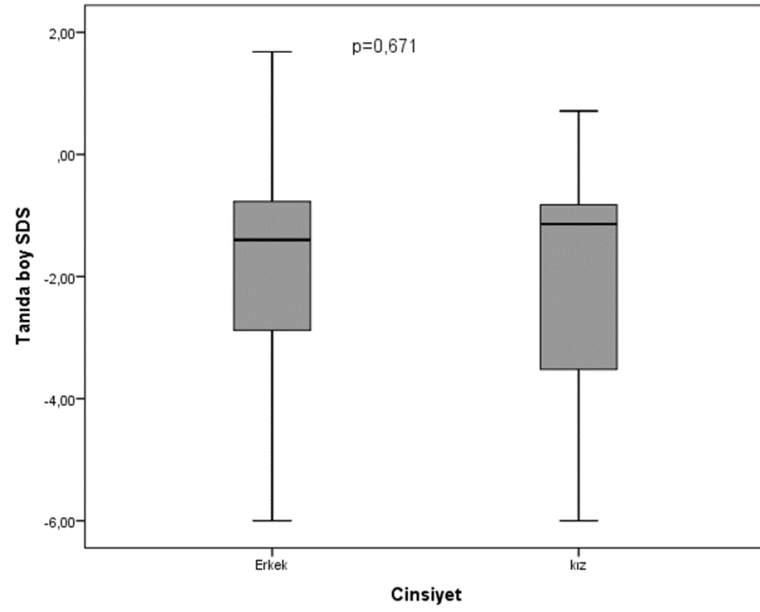
Hastaların 32 (%80)'sinde büyüme gelişme geriliği vardı. Takiplerinde 18 (%45) hastada poliüri tespit edildi. On bir (%27,5) hastada işitme kaybı mevcuttu. Hastaların özgeçmişleri sorgulandığında 4 (%10) hastada prematüre doğum öyküsü vardı. Hastaların 8 (%20)'inde ise böbrek taşı nedeniyle operasyon öyküsü vardı. Hastaların soy geçmişleri sorgulandığında 30 (%75)' unda anne ve baba arasında akrabalık saptandı ve 20 (%50)' sinde ailede distal RTA öyküsü vardı. Hastaların 6 (%15)'sının ailesinde KBH öyküsü mevcuttu.

4.2. Klinik Bulgular

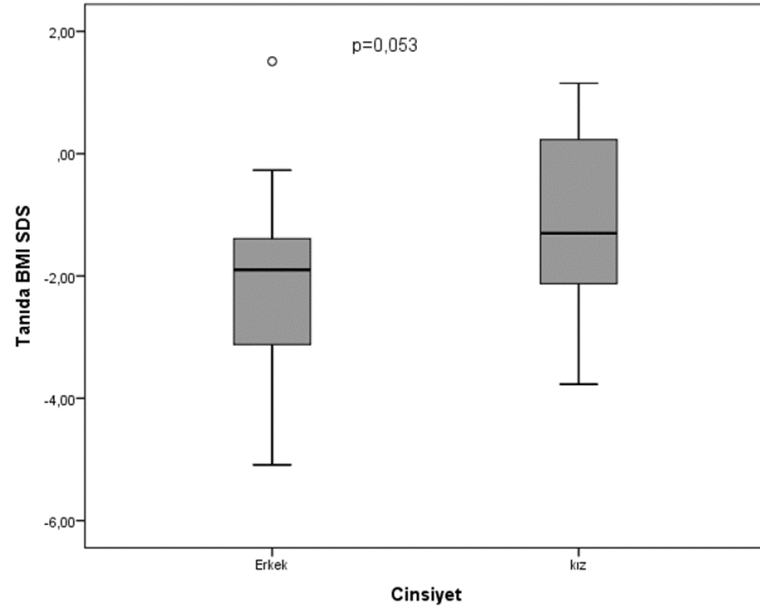
Hastaların tanı anındaki boy SDS ortalaması -1.93 ± 0.92 idi. Hastaların tanı anındaki vücut ağırlığı SDS ortalaması -2.48 ± 1.373 idi. Hastaların tanı anındaki vücut kitle indeksi (VKİ) SDS ortalaması -1.7 ± 1.56 idi. Hastaların cinsiyete göre tanı anında boy, vücut ağırlığı ve VKİ SDS dağılımları Şekil 5 ve 6'da gösterilmiştir.



Şekil 4. Tanı anında vücut ağırlığı SDS



Şekil 5. Tanı anında boy SDS



Şekil 6. Tanı anında VKİ SDS

Hastaların tanı anında ve son kontrolde ağırlık, boy ve VKİ SDS'leri karşılaştırıldı (Tablo8). Hastaların son kontrolde ağırlık ve VKİ SDS'leri tanı anına göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,002$). Hastanın son kontrolde boy SDS'leri tanı anına göre daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,388$).

Tablo 8. Hastaların tanı anında ve son kontrolde boy, ağırlık ve VKİ karşılaştırılması

	Tanı	Son kontrol	P
Boy SDS	- 1.93±1,92	-1,65±1,67	0,388
Ort ± SS			
Ağırlık SDS	- 2,48±1,37	-1,30±1,98	0,003
Ort ± SS			
Tanı VKİ SDS	-1,71±1,56	- 0.38±2,08	0,002
Ort ± SS			

SS-standart sapma; VKİ-vücut kitle indeksi

Hastaların son kontrolde VKİ'ne göre dağılımı tablo 9'ta gösterilmiştir.

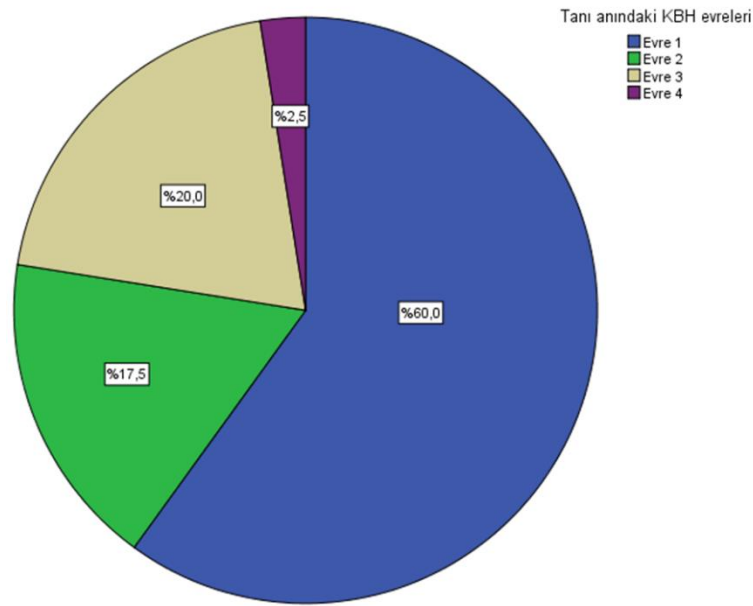
Tablo 9. Son kontrol VKİ sınıflandırılması

	Sayı	Yüzde
Zayıf	19	47,5
Normal	13	32,5
Fazla kilolu	5	12,5
Obezite	3	7,5

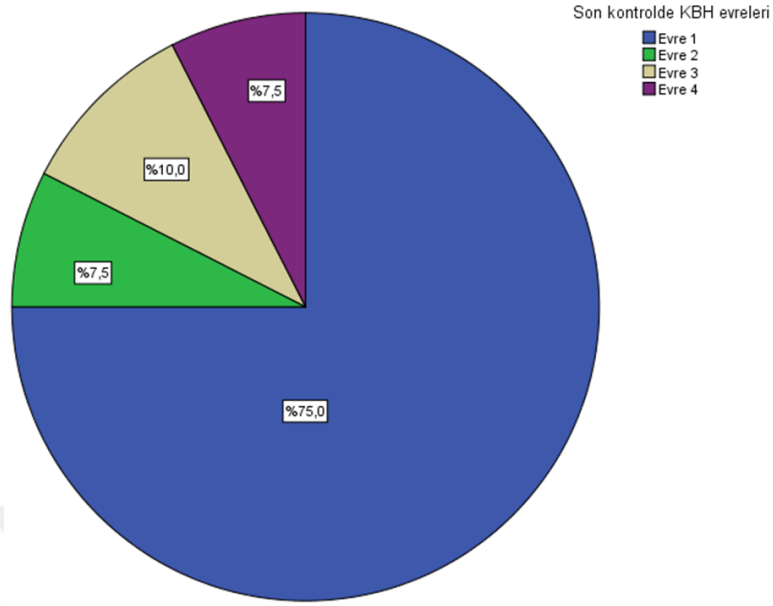
*Zayıf 18,5'altında ,normal 18,5-24,9,Fazla Kilolu 25-29,9,Obezite 30 ve üzeri

4.2.1. KBH Evrelerine göre sınıflandırma

Tanı anında hastaların %60(24)'ünde evre 1 KBH, %17,5(7)'inde evre 2 KBH, %20(8)'sinde evre 3 KBH ve %2,5(1)'inde evre 4 KBH vardı (Şekil7). Son kontrolde hastaların %75(30)'inde evre 1 KBH, %7,5(3)'inde evre 2 KBH, %10(4)'unda evre 3 KBH ve %7,5(3)'inde evre 4 KBH vardı (şekil. 8). Tanı anındaki KBH evreleri ve son KBH evrelerinin karşılaştırılması Tablo10 da gösterilmiştir.



Şekil 7. Tanı anında evrelere göre hastaların dağılımı



Şekil 8. Son kontrolde evrelere göre hastaların dağılımı

Tablo 10. Tanı anındaki ve son kontroldeki KBH evreleri karşılaştırılması

Tanı anında KBH evreleri	Son kontrolde KBH evreleri			
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Evre 1	21 (%87,5)	2 (%8,3)	1 (%4,2)	0 (%0)
Evre 2	6 (%85,7)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%14,3)
Evre 3	3 (%37,5)	0 (0%)	3(%37,5)	2(%25)
Evre 4	0(%0)	1(%100)	0(%0)	0(%0)

KBH: Kronik böbrek hastalığı

4.3. Laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

Hastaların tanı anındaki ve son kontroldeki biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmıştır. Tanı ve son kontrollerde BUN, sodyum, kalsiyum ve fosfor değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tanıda eGFH ortalama $102,4 \pm 46$ ml/dk/1.73m² iken son kontrolde ortalama $109,5 \pm 41$ ml/dk/1.73m² idi. Hastaların tanı anındaki ve son kontroldeki eGFH'ları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,378$). İdrarda kalsiyum atılımı tanı anında (ortanca 0,41 mg/mg) son kontrole (ortanca 0,14 mg/mg) göre yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,158$). Tanı anında ve son kontrolde kreatinin, potasyum, klor ve albümin değerleri istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Hastanın tanı anındaki ve son kontroldeki biyokimyasal değerleri Tablo11 da gösterilmiştir. Ayrıca hastaların tanı anındaki ve son kontroldeki hematolojik değerleri Tablo12 'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Tanı anında ve son kontroldeki biyokimyasal parametreleri

	Tanı anı	Son kontrol	p
BUN (mg/dl) Ort±SS	10,33±5,93	12±6,8	0,213
Kreatinin (mg/dl) Ort±SS	0,42±0,30	0,64±0,39	0,001
eGFH ml/dk/1.73m²	102,4±46	109,5±41	0,378
Sodyum (mmol/l) Ort±SS	138±3,44	140±2,9	0,199
Potasyum (mmol/l) Ort±SS	3,4±0,8	3,7±0,4	0,041
Klor(mmol/l) Ort±SS	112,75±10	104±14,9	0,006
Kalsiyum(mg/dl) Ort±SS	10,25±1,5	9,8±0,49	0,054
Fosfor (mg/dl) Ort±SS	4,4±1,2	4±1,2	0,121
Albümin(mg/l) Ort±SS	3,9±0,5	4,3±0,31	<0,001
UCa/UCr* (mg/g kreatinin)	0,41 (0- 5,1)	0,14 (0,11-0,55)	0,158

BUN: Kan üre azotu, eGFH: tahmini glomerül filtrasyon hızı

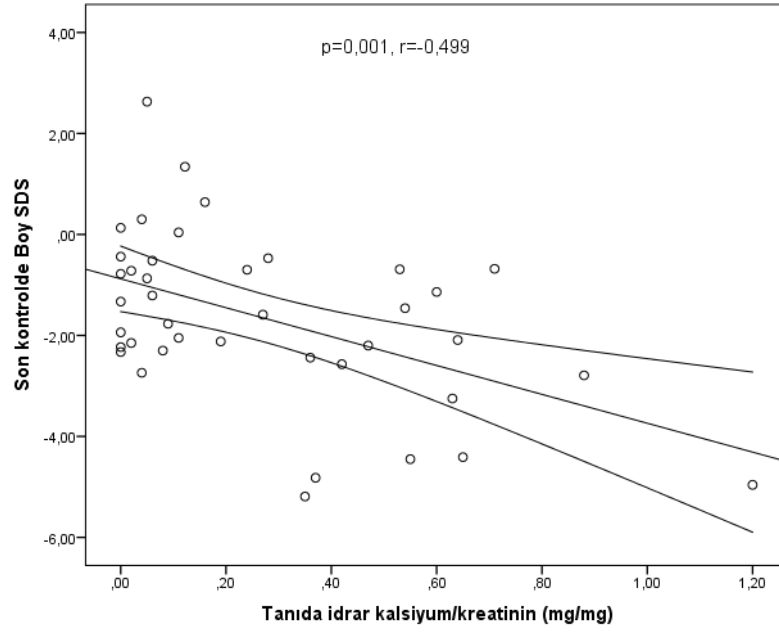
*Ort±SS

Tablo 12. Hastaların tanı anı ve son kontrolde hematolojik tetkikleri

	Tanı anı	Son kontrol	p
Hemoglobin(gr/dl) Ort±SS	11,3±2,02	13,74±1,5	<0,001
Hematokrit (%) Ort±SS	33,5±6,5	40±5,9	<0,001
Platelet(10³/ml) Ort±SS	348412±155856	271700±86920	0,006

Ort: ortalama, SS: standart sapma

Hastaların tanıda idrar pH'sı ortalanca 7,5 (minimum 5- maksimum değeri 9) idi. Son kontrolde idrar pH değeri ortalanca 8 (minimum 5- maksimum 9) idi (p=0,007). Tanı anında bakılan kan gazında pH ortalanca 7,29 (minimum 6,89- maksimum 7,48) idi. Son kontrolde bakılan kan gazında pH değeri ortalanca 7,33 (minimum 7,33- maksimum 7,48) idi (p=0,148). Tanı anında baz fazlalığı ortalanca değeri -7,8 (minimum -21,3- maksimum 26,4) iken son kontrolde baz fazlalığı ortalanca değeri -2,45 (minimum -15- maksimum 1,30) idi (p<0,001). Tanı anında bakılan HCO₃ ortalanca değeri 18,4 (minimum 4,8- maksimum 23,7) iken son kontrolde HCO₃ ortalanca 22 (minimum 11- maksimum 34,4) idi (p<0,001). Tanıda beklenen metabolik asidoz tablosunun tedavi altındaki hastaların son kontrollerinde düzeldiği görüldü. Tanı anındaki idrar kalsiyum kreatinin oranı ile son boy SDS arasında negatif yönde anlamlı orta dereceli korelasyon saptandı (p=0,001, r =-0,499) (Şekil 9).



Şekil 9. Tanı anındaki idrar kalsiyum atılımı ile son kontroldeki boy SDS arasındaki ilişki

Hastaların son takiplerinde bakılan parathormon ortanca değeri 34,25 pg/ml (minimum 3,5- maksimum 128,7 pg/ml). 25-OH vitamin D düzeyi ortanca 13,75ng/ml (minimum 0,60- maksimum 54,82 ng/ml) idi. Son kontrollerinde hastaların 29'unda (%72,5) yeterli metabolik kontrol sağlanabilmişti.

Hipositratüri distal RTA'da beklenen bir bulgudur. Tanı anında bakılan idrar sitrat/kreatinin oranının ortanca değeri 138,89 mg/mg (minimum 23,97- maksimum 740 mg/mg) iken son kontrolde 135,48 mg/mg (minimum 10,40- maksimum 1140mg/mg). Hastaların tanıda ve son kontrolde idrar sitrat/kreatinin oranları arasında fark bulunmadı (p=0,910). Tanı anında 22 (%55) hastada hipositratüri saptanırken, son kontrolde 14 (%35) hastada hipositratüri saptandı.

Tanı anında 38 (%95) hastada nefrokalsinosis 5 (%12,5) hastada da taş saptanmıştı. Son takiplerde 35 (87,5%) hastada nefrokalsinosis saptanırken, 11 (%27,5) hastada nefrolitiazis saptandı. Hastaların 6 (%15)'ında böbrek kisti saptanmıştır.

4.4. Tedavi

Tüm hastalar oral potasyum ve alkali tedavi almaktaydı. Verilen bikarbonat tedavileri kiloya göre hesaplandığında ortanca 1,4 meq/kg (minimum 0,12- maksimum 3,22 meq/kg) olarak bulundu. Potasyum tedavi dozu ortanca 0,38 meq/kg (minimum

0,15- maksimum 0,95 meq/kg) idi. Hastaların yaşı ile aldıkları bikarbonat tedavi dozu arasında orta dereceli negatif bir korelasyon bulunur ($p=0,044$, $r=-0,406$). Hastaların yaşı ile aldıkları potasyum dozu arasında negatif bir ilişki bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,074$, $r=-0,343$).

4.5. Genetik Sonuçlar

Kliniğimizde takip ve tedavi edilen hastaların çalışma süresi boyunca 30 tanesinin genetik sonuçlarına ulaşıldı, kalan on hastanın ise genetik sonuçları bekleniyordu. Hastaların genetik sonuçlarına göre dağılımı tablo 13 de gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların genetik sonuçları

	Sayı	Yüzde
<i>ATP6V0A4</i>	18	45
<i>ATP6V1B1</i>	8	20
<i>SLC4A1</i>	4	10
Bilinmeyen	10	25

Hastalar genetik mutasyonuna göre tanı yaşları açısından incelendi. *ATP6V0A4* mutasyonu olan hastaların tanı yaşı ortalama 1,5 ay (minimum 1- maksimum 12 ay), *ATP6V1B1* mutasyonu olan hastaların tanı yaşı ortalama 3 ay (minimum 2- maksimum 36 ay), *SLC4A1* mutasyonu olan hastaların tanı yaşı ortalama 90 ay (minimum 30- maksimum 244 ay) ve genetik tanısı bilinmeyen hastaların tanı yaşı ortalama 22 ay (minimum 1- maksimum 180 ay) idi. Mutasyonlar arasında tanı yaşı açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). *SLC4A1* mutasyonu olan hastaların tanı yaşı daha büyüktü.

ATP6V0A4 mutasyonu olan hastaların takip süresi 128 ± 79 ay, *ATP6V1B1* mutasyonu olan hastaların takip süresi 169 ± 72 ay, *SLC4A1* mutasyonu olan hastaların takip süresi 151 ± 36 ay ve genetik tanısı olmayan hastaların takip süresi 106 ± 54 aydı ($p=0,488$).

Tanı anındaki boy SDS'ler *ATP6V0A4* mutasyonu olan hastalarda $-1,14 \pm 1,53$, *ATP6V1B1* mutasyonu olan hastalarda $-1,5 \pm 2,5$, *SLC4A1* mutasyonu olan hastalarda $-3,46 \pm 1,07$ ve genetik tanısı olmayan hastalarda ise $-3,04 \pm 1,6$ ($p=0,020$).

Tanı anındaki ağırlık SDS *ATP6V1B1* mutasyonu olan hastalarda $-1,96 \pm 1,14$, *ATP6V1B1* mutasyonu olan hastalarda $-2,8 \pm 1,8$, *SLC4A1* mutasyonu olan hastalarda $-3,25 \pm 0,87$ genetik tanısı bilinmeyen hastalarda $-2,9 \pm 1,4$ ($p=0,165$).

4.5.1. Genetik alt gruplara göre laboratuvar değerleri

Hastalar genetik tanılarına göre laboratuvar değerleri açısından incelendi (Tablo 14). Tanı anında *ATP6V1B1* mutasyonu olan hastalarda eGFH diğer gruplardan daha düşük saptandı, eGFH açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Tanıda ve son kontrolde idrarda kalsiyum atılımları açısından genetik alt grupları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 14. Hastaların genetik tanılarına göre Laboratuvar değerleri

	<i>ATP6V0A4</i> n=17	<i>ATP6V1B1</i> n=8	<i>SLC4A1</i> n=4	Bilinmeyen n=10	p
Tanı eGFH Ort±SS	93,60± 36,44	83,67±45,56	97,40±30,81	134,80±58,09	0,084
Son kontrol eGFH Ort±SS	120,98±38,63	85,51±32,60	68,86±36,31	120,81±42,04	0,073
Tanıda Uca/cr (mg/mg) ortanca (min-maks)	0,24 (0,02-1,2)	0,08 (0,05-0,63)	0,41 (0,36-0,47)	0,45 (0,11-0,71)	0,123
Son kontrolde Uca/cr (mg/mg) ortanca (min-maks)	0,15 (0,08-0,55)	0,096 (0,04-0,25)	0,145 (0,11-0,18)	0,175 (0,011-0,39)	0,614

eGFH:tahmini glomerül filtrasyon hızı, Uca/cr :idrarda kalsiyum/kreatinin

4.6. Metabolik kontrol

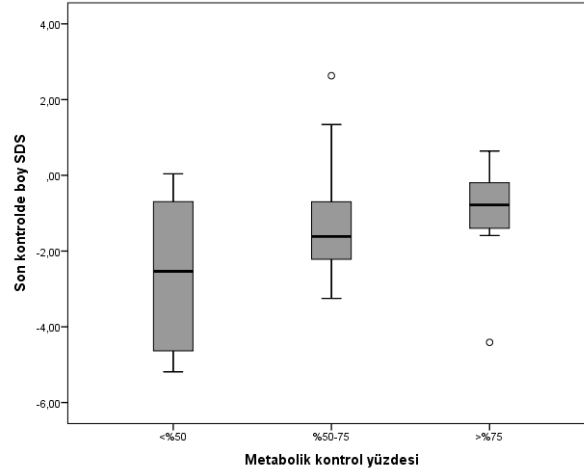
Hastaların her kontroldeki metabolik kontrol durumları değerlendirilerek metabolik kontrol yüzdesi hesaplandı. Hastaların metabolik kontrol yüzdeleri ortalama $56,4 \pm 20,3$ olarak hesaplandı. Metabolik kontrol yüzdelerine göre gruplandırılan hastaların son kontroldeki boy SDS'leri değerlendirildi (Tablo 15). Hastaların metabolik kontrol yüzdesiyle son kontroldeki boy SDS arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,060$), metabolik kontrol yüzde oranı arttıkça hastaların son boy SDS'ler daha iyi bulundu (Şekil 10). Ancak metabolik kontrol yüzdesinin son kontroldeki ağırlık ve VKİ SDS'leri üzerine etkisi bulunmadı (sırasıyla $p=0,956$ ve $p=0,275$) (Tablo .15).

Tablo 15. Hastaların metabolik kontrol yüzdelerine göre antropometrik ölçümleri

	Metabolik kontrol			p
	<%50	%50-75	>%75	
Son boy SDS Ort $\pm$ SS	-2,59 $\pm$ 1,9	-1,26 $\pm$ 1,4	-1,1 $\pm$ 1,6	0,060
Son ağırlık SDS Ort $\pm$ SS	-1,39 $\pm$ 2,27	-1,18 $\pm$ 1,88	-1,38 $\pm$ 2,15	0,956
Son VKİ SDS Ort $\pm$ SS	0,41 $\pm$ 1,4	-0,53 $\pm$ 2,2	-1,08 $\pm$ 2,51	0,275

SDS: standart deviasyon skoru, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

VKİ: vücut kitle indeksi



Şekil 10. Metabolik kontrol yüzdesine göre hastaların son kontroldeki boy SDS değerleri

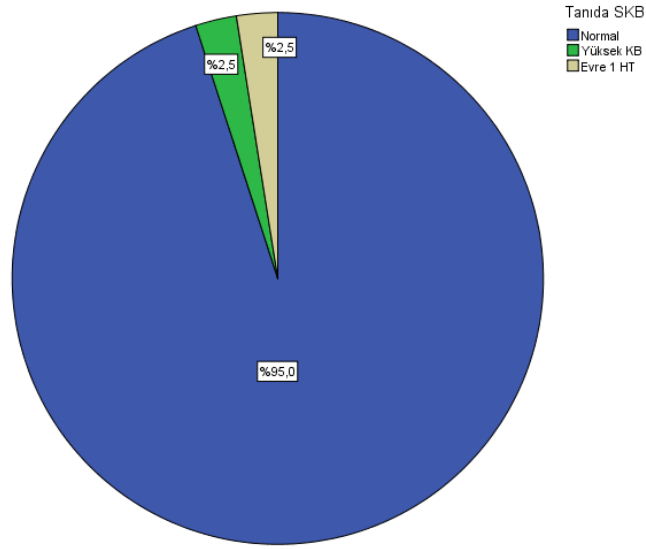
4.7. Ofis kan basınc ölçümleri

Hastaların hepsine tanı anında ve son kontrollerinde ofis kan basıncı ölçümleri yapıldı. Tanı anında bakılan sistolik KB ortanca değeri 90 mmHg, minimum 70 mmHg ve maksimum 120 mmHg idi. Tanı anında bakılan diastolik kan basıncının ortanca değeri 50 mmHg, minimum 40 mmHg ve maksimum 70 mmHg idi. Tanı anında sistolik KB persentil değeri ortalama $59,85 \pm 21,52$ idi. Tanı anında diastolik persentil değeri ortalama $79,98 \pm 17,52$ idi. Hastaların son kontrolünde üç kez art arda ölçülen ofis kan basınçlarının ortalamaları alınarak değerlendirildi. Tanı anında ve son kontroldeki ofis KB ölçümleri tablo16’da görülmektedir.

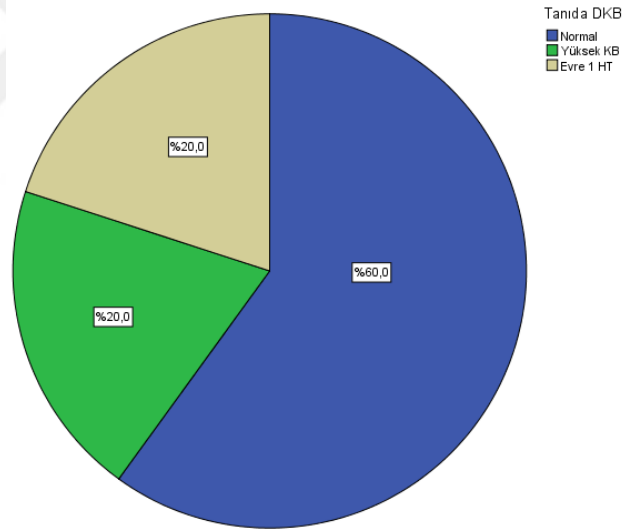
Tablo 16. Tanı anında ve son kontrolde ofis kan basıncı ölçüm değerleri

	Tanıda	Son kontrolde	p
Sistolik KB	90(70-120)	105 (85-130)	<0,001
Diyastolik KB	50(40-70)	68 (50-80)	<0,001

Hastaların tanı anında sistolik KB değerlerine göre bakıldığında hastaların %95’inde normal kan basıncı, %2,5’inde yüksek KB ve %2,5’inde evre 1 hipertansiyon saptandı. Tanı anındaki diastolik kan basıncı ölçümlerine göre değerlendirildiğinde hastaların %60’ında normal kan basıncı, %20’sinde yüksek KB ve %20’sinde de evre 1 hipertansiyon saptandı (Şekil 10.) Hastalarımızda sistolik KB ölçümlerine göre evre 2 hipertansiyon saptanmadı.

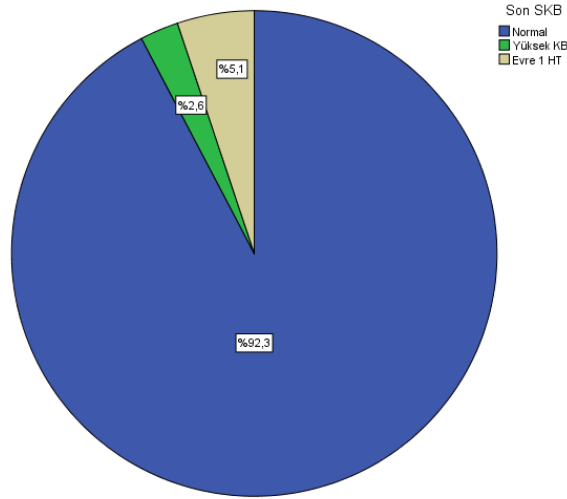


Şekil 11. Hastaların tanı anında sistolik kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon evrelemesi

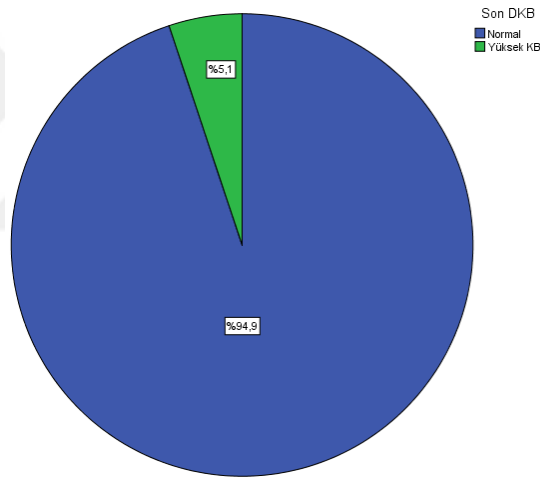


Şekil 12. Hastaların tanı anında diyastolik kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon evrelemesi

Hastalar son kontrollerinde sistolik KB ölçümlerine göre değerlendirildiğinde %92,3'inde normal KB, %2,6'sında yüksek KB ve %5,1'inde evre 1 HT saptandı (Şekil 12.). Son kontroldeki diyastolik KB ölçümlerine göre değerlendirildiğinde %94,9'ünde normal KB, %5,1'inde yüksek KB saptanırken, son kontrolde diyastolik KB ölçümlerine göre evre 1 HT olan hasta yoktu (şekil 13). Hastalarımızda diyastolik KB ölçümlerine göre evre 2 hipertansiyon saptanmadı.



Şekil 13. Hastaların son takiplerinde sistolik kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon evrelemesi



Şekil 14. Hastaların son takiplerinde diyastolik kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon evrelemesi

Hastaların tanı anında ve son kontrollerinde ofis KB ölçülerine göre hesaplanan sistolik ve diyastolik kan basıncı persentilleri karşılaştırıldı (tablo 17). Son kontrolde hem sistolik KB tanı anına göre daha düşük saptanmakla birlikte bu fark anlamlı değildi ($p=0,065$). Ancak diyastolik KB persentil değerleri son kontrolde tanı anına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,001$).

Tablo 17. Tanı anında ve son kontrolde ofis kan basıncı persentilleri

	Tanı	Son	P
SKB persentil	59,4±21,5	47,8±26,9	0,065
Ort ± SS			
DKB persentil	80±17,7	62,4±21,7	0,001
Ort ± SS			

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı

Hastalar genetik mutasyona göre alt gruplara ayrılarak tanı anındaki ofis KB ölçümleri karşılaştırıldı (Tablo18). Genetik alt gruplar arasında sadece sistolik KB ölçümleri anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0,043$). *SLC4A1* mutasyonu olan hastaların tanı yaşı diğer gruplara göre daha ileri olduğu için bu hastaların tanı anında kan basınçları diğer alt gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Tablo 18. Genetik alt gruplara göre tanı anındaki kan basınçları

	<i>ATP6V0A4</i> <i>n=18</i>	<i>ATP6V1B1</i> <i>n=8</i>	<i>SLC4A1</i> <i>n=4</i>	Bilinmeyen <i>n=10</i>	p
Sistolik KB	85±7	87,5±8,8	100±18,2	87±7,8	0,043
Sistolik KB persentil	65,94±24	53±11	54,2±15	56±24	0,445
Diyastolik KB	48±6,8	51±13,5	56,2±11	48±9	0,407
Diyastolik KB persentil	84,8±13	81,6±8,7	69,5±30	74±22	0,266

KB: Kan basıncı

Hastalar genetik mutasyona göre alt gruplara ayrılarak son kontroldeki ofis KB ölçümleri karşılaştırıldı (Tablo19). Genetik alt gruplar arasında sadece sistolik KB ölçümleri *SLC4A1* mutasyonu olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,011$).

Tablo 19. Genetik alt gruplara göre son kontrolde kan basınçları

	<i>ATP6V0A4</i> n=17	<i>ATP6V1B1</i> n=8	<i>SLC4A1</i> n=4	Bilinmeyen n=10	p
Sistolik KB Ort±SS	102±8,9	105±11	119,7±8	100±9,8	0,011
Sistolik KB persentil Ort±SS	48,11±23	40,5±38	72±18	43,5±21	0,251
Diastolik KB Ort±SS	62,8±8,2	67,5±8	72±2	62±7,5	0,113
Diastolik KB persentil Ort±SS	59,4±20	60±29	79,5±5,	62,3±20	0,421

KB: kan basıncı; Ort: ortalama SS: standart sapma

Hastaların son kontroldeki ofis KB ölçümleri KBH evrelerine göre değerlendirildi (tablo20). Sistolik KB ölçümü son kontrolde evre 4 KBH olan hastalarda diğer evrelere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,019$). Sistolik KB persentili, diastolik KB ve diastolik KB persentili KBH evrelerine göre farklı bulunmadı (sırasıyla $p=0,890$, $p=0,090$, $p=0,728$).

Tablo 20. Son kontroldeki KBH evrelerine göre ofis KB ölçümleri

	KBH evre				p
	Evre 1 n=29	Evre 2 n=3	Evre 3 n=4	Evre 4 n=3	
Sistolik KB Ort ± SS	103 ± 10	115 ± 10	95±8	115±13	0,019
Sistolik KB persentil Ort ± SS	48±26,3	58±24	43±27,3	42,6±46	0,890
Diyastolik KB Ort ± SS	64±8	72±8	58±6	70±0	0,090
Diyastolik KB persentil Ort ± SS	61,5±22,4	75,6±18,8	57,5±25,3	63±15,1	0,728

KB: kan basıncı; Ort: ortalama SS: standart sapma

Hastalar metabolik kontrol yüzdelerine göre gruplandırıldı ve ofis kan basıncı ölçümleri karşılaştırıldı (tablo21). Metabolik kontrol yüzdesi gruplarına göre sistolik KB ve persentili, diyastolik KB ve persentili anlamlı olarak farklı bulunmamıştır ancak metabolik kontrol yüzdesi arttıkça sistolik ve diyastolik KB persentil değerleri düşmektedir.

Tablo 21. Metabolik kontrol yüzdesi gruplarına göre ofis kan basıncı ölçümleri

	Metabolik kontrol			p
	<%50	%50-75	>%75	
Sistolik KB Ort ± SS	100±12,9	105,45±10,5	107,14±5,6	0,300
Sistolik KB persentil Ort ± SS	56,3±29	47,6±26,8	34±19	0,223
Diyastolik KB Ort ± SS	61,4 ±7,9	65,1 ±8,8	68,5 ±3,77	0,170
Diyastolik KB persentil Ort ± SS	66,3 ±19	60,4 ±25,1	61,1 ±16,3	0,755

KB, kan basıncı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

4.8. Kan Basıncını etkileyen faktörler

Hastaların son kontrollerinde ölçülen ofis kan basınçlarını etkileyen faktörler araştırıldı. Son kontroldeki eGFH ile sistolik KB arasında anlamlı orta düzeyde negatif bir korelasyon bulundu. Tanı anındaki potasyum, idrar pH ve tanı anındaki kan bikarbonat ile son kontroldeki sistolik KB arasında anlamlı orta düzeyde negatif korelasyon bulundu. Tanı anındaki eGFH, sodyum, idrar kalsiyum/kreatinin oranı ile son kontroldeki sistolik KB arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Son kontroldeki sistolik KB'ını etkileyen faktörleri Tablo 22'da gösterilmiştir.

Tablo 22. Son kontrolde sistolik KB etkileyen faktörler

	r	p
Tanı eGFH (ml/dk/1.73m²)	-0,207	0,206
Son eGFH (ml/dk/1.73m²)	-0,396	0,013
Tanı Sodyum (mEq/L)	0,148	0,369
Tanı Potasyum (mEq/L)	-0,329	0,041
Tanıda idrar Ph	-0,423	0,007
Tanı bikarbonat	-0,317	0,049
Tanıda Uca/cr (mg/mg)	0,186	0,308

eGFH- tahmini glomeruler filtrasyon hızı. Uca/cr idrar kalsiyum kreatinin oranı

Hastaların son kontroldeki diyastolik KB etkileyen faktörler araştırıldı. Son kontroldeki diyastolik KB ile son eGFH arasında anlamlı orta düzeyde negatif bir korelasyon bulundu. Tanı anındaki idrar ph ile son kontroldeki diyastolik KB arasında anlamlı orta düzeyde negatif bir korelasyon bulundu. Tanı eGFH, sodyum, potasyum, idrar pH, bikarbonat ve idrar kalsiyum/kreatinin ile son kontroldeki diyastolik KB arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Son kontroldeki diyastolik KB'ını etkilen faktörler Tablo.23.'da gösterilmiştir.

Tablo 23. Son kontrolde diyastolik KB etkileyen faktörler

	R	p
Tanı eGFH(ml/dk/1.73m²)	-0,173	0,293
Son eGFH (ml/dk/1.73m²)	-0,348	0,030
Tanı Sodyum(mEq/L)	0,095	0,566
Tanı Potasyum(mEq/L)	-0,259	0,112
Tanıda idrar pH	-0,359	0,025
Tanı bikarbonat	-0,147	0,373
Tanıda Uca/CR mg/mg	0,152	0,406

eGFH- tahmini glomeruler filtrasyon hızı,Uca/cr İdrar kalsiyum kreatinin oranı

4.9. Yaşam için kan basıncı izlemi ölçümleri

Takip edilen hastaların 15'ine 24 saatlik yaşam içi kan basıncı izlemi (YİKBİ) yapıldı. Gündüz, gece, tüm gün sistolik, diastolik KB yükleri ve kan basınçları ortalamaları ölçüldü. YİKBİ yapılan 15 hastanın kan basıncı durumu tablo 24'da gösterilmiştir. On beş hastanın 10'unda normal KB saptanırken, iki hastada hipertansiyon ve üç hastada maskeli hipertansiyon saptandı. Maskeli HT saptanan üç hasta vardı bunların hepsi erkekti. Maskeli HT saptanan hastaların tanı yaşları ortalama 3,5 aydı, takip süreleri 147 ± 23 aydı. Bu hastaların tanı anında eGFH ortalama $107 \pm 20,3$ ml/dk/1.73m² iken son kontrolde eGFH ortalama $105,98 \pm 39$ ml/dk/1.73m² idi.

Tablo 24. YİKBİ yapılan hastaların kan basıncı durumu

	Sayı	Yüzde
Normal	10	66,7
HT	2	13,3
Maskeli HT	3	20

HT:hipertansiyon

Tablo 25’da cinsiyete göre YİKBİ ölçümleri gösterilmiştir.

Tablo 25. Cinsiyete göre YİKBİ ölçümleri karşılaştırılması

		Kız n=7	Erkek n=8	p
24 saat	Sistolik KB SDS	-0,40±0,68	0,69±0,97	0,028
	Diastolik KB SDS	-0,28±0,61	0,40±1,12	0,177
	MAP SDS	-0,38±0,53	0,61±1,03	0,038
Gündüz	Sistolik KB SDS	-0,25±0,6	0,73±1,04	0,046
	Diastolik KB SDS	-0,14±0,63	0,34±1,17	0,352
	MAP SDS	-0,23±0,45	0,59±1,14	0,097
Gece	Sistolik KB SDS	-0,60±0,61	0,69±0,82	0,005
	Diastolik KB SDS	-0,37±0,59	0,57±1,04	0,053
	MAP SDS	-0,51±0,53	0,61±0,97	0,018

*MAP:ortalama arteriyel basınç; KB:kan basıncı, SDS, standart deviasyon skoru

Hastaların YİKBİ ölçümleri genetik alt gruplarına göre karşılaştırıldı. Genetik alt gruplarında tüm gün, gündüz ve gece sistolik, diyastolik ve MAP SDS'leri farklı bulunmadı. Tablo 26'da genetik tanılara göre YİKBİ ölçümleri verilmiştir.

Tablo 26. Genetik tanılara göre YİKBİ ölçümleri karşılaştırılması

		<i>ATP6V0A4</i> n=3	<i>ATP6V1B1</i> n=3	<i>SLC4A1</i> n=4	Bilinmeyen n=5	p
Tüm gün	Sistolik KB SDS	0,36±0,98	0,4±1,23	0,17±0,92	-0,05±1,21	0,932
	Diastolik KB SDS	0,34±1,48	0,04±0,52	0,41±0,58	-0,32±1,16	0,698
	MAP SDS	0,39±1,14	0,16±0,8	0,48±0,81	-0,26±1,17	0,700
Gündüz	Sistolik KB SDS	0,45±0,93	0,44±1,29	0,3±1,03	0,03±1,09	0,937
	Diastolik KB SDS	0,37±1,41	0,15±0,4	0,46±0,77	-0,34±1,13	0,655
	MAP SDS	0,34±0,95	0,24±0,77	0,56±1,04	-0,17±1,16	0,755
Gece	Sistolik KB SDS	0,39±1,06	0,35±1,22	0,02±0,8	-0,19±1,15	0,851
	Diastolik KB SDS	0,56±1,54	0,08±0,75	0,37±0,5	-0,28±1,08	0,664
	MAP SDS	0,53±1,40	0,19±0,86	0,34±0,6	-0,45±1,03	0,519

Hastalar son kontrollerindeki KBH evrelerine göre gruplara ayrıldı ve YİKBİ ölçümlerine göre KB yükleri hesaplandı. Hastaların KBH evresi arttıkça KB yükleri artış eğilimi gösteriyordu ancak evrelere göre hastaların KB yükleri arasında anlamlı fark bulunmadı. YİKBİ yapılan hasta sayısının az olması nedeniyle evreler arasında anlamlı fark bulunamadığı düşünüldü. Tablo 27'de son kontroldeki KBH evrelerine göre YİKBİ'de kan basıncı yükleri verilmiştir.

Tablo 27. Son kontroldeki KBH evrelerine göre YİKBİ’de kan basıncı yükleri

	KBH Evre			
	Evre 1	Evre 2	Evre 4	p
	n=12	n=2	n=1	
Gündüz SKB yükü (%)	0 (0-28,2)	31,7 (7,3-56,1)	88,1	0,105
Gündüz DKB yükü (%)	7,5 (0-27,8)	37,7 (14,5-61)	59,5	0,117
Gece SKB yükü (%)	0 (0-28,6)	36,5 (0-73,3)	16,7	0,221
Gece DKB yükü (%)	6,7 (0-50)	40 (0-80)	50	0,356
24 saat SKB yükü (%)	0 (0-22,3)	33,5 (6,3-60,7)	66,7	0,105
24 saat DKB yükü (%)	7,4 (0-32,6)	38,6 (11,2-66,1)	56,7	0,153

Hastaların son kontrollerindeki KBH evrelerine göre YİKBİ ölçümlerinin SDS değerleri gündüz, gece ve tüm gün olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Hastaların KBH evrelerine göre kan basıncı ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak hastaların KBH evresi arttıkça tüm gün ve gündüz sistolik ve diyastolik KB ile MAP SDS’leri artış eğilimi gösteriyordu. Bu ölçümlerde de KBH evreleri arasında fark bulunmamasının nedeni olarak az sayıda hastaya YİKBİ yapılması olduğu düşünüldü. Tablo 28’de son kontroldeki KBH evrelerine göre YİKBİ’de kan basıncı ölçümleri SDS olarak verilmiştir.

Tablo 28. Son kontroldeki KBH evrelerine göre YİKBİ kan basıncı ölçümleri

	KBH Evre				
		Evre 1	Evre 2	Evre 4	p
		n=12	n=2	n=1	
Tüm gün	Sistolik KB SDS	-0,01±1,01	0,82±0,59	1,24	0,321
	Diyastolik KB SDS	-0,13±0,91	0,82±0,94	1,21	0,208
	MAP SDS	-0,09±0,87	0,90±0,77	1,59	0,111
Gündüz	Sistolik KB SDS	0,06±0,95	0,82±0,66	1,71	0,200
	Diyastolik KB SDS	-0,93±0,89	0,61±0,98	1,61	0,174
	MAP SDS	-0,03±0,84	0,67±0,75	2,12	0,066
Gece	Sistolik KB SDS	-0,11±0,96	1,06±0,72	0,54	0,280
	Diyastolik KB SDS	-0,11±0,84	1,16±1,32	0,96	0,153
	MAP SDS	-0,17±0,83	1,22±1,24	0,89	0,112

5. TARTIŞMA

Distal renal tübüler asidoz (dRTA), hiperkloremik (normal anyon açığı) metabolik asidoz, alkali idrar, hipokalemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis ile karakterize olan bir renal tübüler bozukluktur. Distal RTA'da, toplayıcı kanaldaki alfa interkalet hücreler, H^+ iyonlarını salgılayamaz ve idrarı asitleştiremez veya HCO_3^- 'i (bikarbonat) geri ememez⁸. Distal RTA'nın primer (Mendelyen) ve sekonder (kazanılmış) formları vardır. Sekonder dRTA en yaygın olarak otoimmün hastalıklarla, özellikle Sjögren sendromuyla ilişkilidir.⁹ Distal RTA'nın kalıtımı otozomal dominant ve resesif olabilir. Kalıtsal dRTA formlarına *SLC4A1*, *ATP6V1B1*, *ATP6V0A4*, *FOXI1*, *WDR72* neden olur.¹⁰ *SLC4A1* ilişkili dRTA otozomal dominant veya otozomal resesif kalıtılabilir.¹⁰ Otozomal dominant vakalarda fenotip, *ATP6V1B1* veya *ATP6V0A4*'teki mutasyonlara göre daha az şiddetli olabilir.¹¹ *SLC4A1* mutasyonu olan dRTA hastaları genellikle ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde, genellikle tekrarlayan kalsiyum fosfat taşı oluşumu ile tanı alır. Hastalarda alkali tedavisi ile düzelebilen eritrosit bozuklukları olabilir.⁴¹ *ATP6V1B1* mutasyonu olan dRTA'lı hastaların çoğu erken yaşta tanı alır ve erken başlangıçlı işitme bozuklukları görülür.¹³ Nadiren, *ATP6V1B1* mutasyonu olan dRTA hastalarına geç çocukluk döneminde teşhis konur.^{13,28}. Hastaların çoğunda üriner konsantrasyon defekti olan poliüri vardır. Böbrek ultrasonografileri hemen hemen tüm hastalarda nefrokalsinozis varlığını gösterir.^{13,28}.

Distal RTA'lı hastalarda laboratuvar bulguları hiperkloremik metabolik asidoz, hipokalemi, hiperkalsiüri ve hipositratüridir. Başlıca klinik belirtiler, poliüri, polidipsi, kusma, iştah kaybı, gelişme geriliği, böbrek taşı oluşumu ve nefrokalsinozisi içerir.⁵⁹ *ATP6V1B1* mutasyonlarını taşıyan hastaların büyük bir çoğunluğunda erken yaşta işitme kaybı görülürken, *ATP6V0A4* mutasyonlarına sahip çocuklarda bu daha az yaygındır ve genellikle daha geç ortaya çıkar.⁵⁹ Sekonder dRTA formlarına çeşitli otoimmün hastalıklar veya bazı ilaçların olumsuz etkileri neden olur. İnkomplet dRTA, böbrek taşı hastalığı olan ve olmayan hastalarda kan gazından metabolik asidoz olmadan alkali bir idrar pH'sı ile görülür.¹⁰ Tanı konulmayan veya yetersiz tedavi edilen dRTA, çocuklarda raşitizme ve büyüme geriliğine, yetişkinlerde osteomalaziye, nefrolitiazise ve nefrokalsinozise neden olabilir.¹¹ Elektrolit bozuklukları da sıklıkla

mevcuttur ve kötü kontrol edilen dRTA, kronik böbrek hastalığı gelişme riskini artırabilir.¹²

Primer ve sekonder dRTA tedavi edilebilir hastalıklardır ve hemen hemen hepsinde sağırılık dışındaki semptomlar uygun alkali tedavisi ile düzelir. Bu tedaviye yanıt olarak biyokimya tetkikleri normalleşir ve hastalar büyümeyi yakalar.¹⁰ Bununla birlikte, hiperkalsiüri düzelirken nefrokalsinozis tipik olarak kalıcıdır.¹³

Araştırmamızda dRTA tanısıyla takip ettiğimiz toplam 40 hasta mevcuttu. Bu hastaların cinsiyetlere göre 25 (%62,5)'si erkek, 15(%37,5)'i kızdı. Forero-Delgadillo JM ve ark. çalışmasında toplam 25 hasta vardı. Bunlardan 10'u (%40) kız ve 15'i (%60) erkekti⁵⁹. Dawma L ve ark. Hindistan'dan yaptığı bir retrospektif çalışmada toplam 28 hasta vardı, bunlardan 14'ü (%50) kız ve 14'ü (%50) erkekti.⁶⁰ Bizim çalışmamızdaki cinsiyet dağılımı literatür ile uyumluydu.

Hastalarımızın tanı yaşı ortalama 3,5 ay (minimum 1 ay-maksimum 244 ay) olarak bulundu. Dawma L ve ark. çalışmasında başvuru anında çocukların ortalama yaşı 30 aydı ve semptomların başlangıcındaki ortalama yaş 2 aydı.⁶⁰ Lopez-Garcia ve ark. yaptıkları çalışmada tanı yaşı ortalama 0.5 yıl olarak bildirmişlerdir.¹³ Çalışmamızda tanı yaşı beklenildiği gibi literatürle uyumlu olarak bulundu.

Çalışmamızdaki hastaların takip süresi ortalama 126 ay (minimum 2 ay-maksimum 288 ay) bulundu. Kız ve erkek cinsiyete göre ayırımına göre takip süresi kız 129,6 ±72,6 ay, erkek 134,2±70,4 aydı. Dawma L ve ark çalışmasında hastaların ortalama takip süresi 18,5 ay olarak bildirilmiştir. Besouw ve ark 24 dRTA hastanın dahil ettikleri çalışmada ortalama takip süresini 10 yıl olarak bildirmişlerdir.³² Bizim çalışmamız tek merkezden oldukça iyi bir hasta sayısına ve görece uzun bir takip süresine sahipti.

Lopez-Garcia ve ark. 29 ülkeden 340 hastayı dahil ettikleri çalışmasında son takipte ortalama yaş 11 yıl olarak bildirilmiştir.¹³ Hastalarımızın son kontrolde ortalama yaşları kızlarda 175±69,3 ay ve erkeklerde 178,5±89,9 ay olarak bulundu.

Hastaların başvuru şikayetleri büyüme gelişme geriliği (%30), ishal ve kusma (%22,5) poliüri ve polidipsi (%17,5), nefrokalsinozis ve böbrek taşı (%10), ateş ve dehidratasyon (%10), sarılık (%5) olarak bulundu. Dawman ve ark. çalışmasında tüm hastalarda başvuru anında poliüri, polidipsi ve büyüme gelişme geriliği bildirmişlerdi. Ayrıca hastaların %28,5'inde ishal ve kusma mevcuttu.⁶⁰ Park ve ark. 17 dRTA'lı çocuk

hastada yaptıkları çalışmada en sık başvuru semptomları kusma ve idrar yolu enfeksiyonuydu⁶¹ Literatürden de görüldüğü gibi dRTA hastaları çok çeşitli semptom ve bulgularla tanı alabilmektedir.

Hastaların soygeçmişleri sorgulandığında 30 (%75)' unda anne ve baba arasında akrabalık saptandı ve 20 (%50)' sinde ailede distal RTA öyküsü vardı. Çalışmamızda 25 aileden 40 hasta mevcuttu. Daha önce bölümümüzden yapılan 31 dRTA'lı hastanın dahil edildiği çalışmamızda ise hasta sayısının az olmasına rağmen akrabalık oranı benzer şekilde 77,4% olarak bulunmuştu.⁸ Dawman ve ark. larının çalışmasında hastaların 3'ünde (%10,7) anne ve baba arasında akrabalık vardı⁶⁰. Park ve ark. yaptığı çalışmada tüm hastalar Kore'liydi ve hiçbirinde akrabalık mevcut değildi.⁵³ 2020 yılı Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre tüm Türkiyede akraba evliliği oranı %3,8 olup bizim verilerimiz sıklıkla otozomal resesif kalıtılan bir hastalık olduğundan genel popülasyondan daha yüksek saptandı.⁶²

Hastalarımızın tanı anındaki boy SDS ortalaması -1.93 ± 0.92 idi. Hastaların tanı anındaki vücut ağırlığı SDS ortalaması -2.48 ± 1.373 idi. Hastaların tanı anındaki vücut kitle indeksi (VKİ) SDS ortalaması -1.7 ± 1.56 idi. Hastaların tanı anında ve son kontrolde ağırlık, boy ve VKİ SDS'leri karşılaştırıldı. Hastaların son kontrolde ağırlık ve VKİ SDS'leri tanı anına göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Hastanın son kontrolde boy SDS'leri tanı anına göre daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bölümümüzde 2020 yılında 31 hasta ile yapılan çalışmada son kontrolde hastaların boy SD skorlarında iyileşme görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştı.⁸ Dawman ve ark.larının yaptığı çalışmada tanıda medyan yaşa göre ağırlık ve boy z-skorları -4.77 (-7.68 - -3.74) ve -4.21 (-5.42 - -2.37) ve son kontrolde iyileşme göstererek -3.35 (-5.29 - -1.55 ; $p < 0.0001$) ve -3.88 (-5.36 - -1.63) ($p = 0.45$) olarak bulunmuştur⁶⁰. Besouw ve ark yaptıkları çalışmada tanıda boy SDS -2 SDS olan hastaların oranı %50 iken, alkali tedavi sonrası son takiplerinde bu oran %12,5'a gerilemiştir³². Tüm bu bulgular hastaların uygun alkali tedavi ile boy ve vücut ağırlıklarında belirgin iyileşmeyi sağladığını göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki ve son kontroldeki biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmıştır. Tanı ve son kontrollerde BUN, sodyum, kalsiyum ve fosfor değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak tanı anında ve son kontrolde kreatinin, potasyum, klor ve albümin değerleri istatistiksel olarak farklı

bulunmuştur Hindistan'dan yapılan çalışmada tanı ve son kontroldeki BUN ve sodyum arasında anlamlı fark bulunamasa da tanı anı ve son potasyum ve klor anlamlı bulunmuştur.⁶⁰ Hastaların tedavi öncesi hipokalemi tedavisi ile düzelmiştir, kreatinin değerleri ise takip süresi boyunca hastalık ilerlediği için tanı anına göre son kontrollerinde daha yüksek bulunmuştur.

Tanıda eGFH ortalama $102,4 \pm 46$ ml/dk/1.73m² iken son kontrolde ortalama $109,5 \pm 41$ ml/dk/1.73m² idi. Çalışmamızda hastaların tanı anındaki ve son kontroldeki eGFH'ları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Lopez-Garcia ve ark. tarafından yapılan çalışmada takip sonunda hastaların %34,7'sinde eGFH <90 ml/dk/1.73m² olarak bulunurken, aynı çalışmada erişkinlerin son kontrolde ortalama eGFH'si 75 ± 23 ml/dk/1.73m² olarak bildirilmiştir¹³. Park ve ark. son kontrolde *SLC4A1* gen mutasyonu olan hastalarda 107 ± 45 ml/dk/1.73m² ve *ATP6V1B1* ve *ATP6V0A4* gen mutasyonu olan hastalarda 112 ± 36 ml/dk/1.73m² bildirmişlerdir.⁶¹ Forero-Delgadillo ve ark. İspanya'da yaptığı çalışmada 25 hastanın 7'sinde (%27) ortalama 8,8 yıllık takip süresinden sonra hafif orta dereceli KBH tespit edilmiştir.⁵⁹ Yapılan çalışmalar dRTA'lı hastaların yaklaşık üçte birinde evre 2 veya daha ileri evre KBH olduğunu göstermektedir. Bu nedenle dRTA tanısıyla izlenen hastaların mutlaka KBH evresinin kontrolü ve KBH evresinde ilerlemeyi etkileyecek hipertansiyon gibi faktörlerin kontrolü gerekmektedir.

İdrarda kalsiyum atılımı hastalarımızın tanı anında (ortanca 0,41 mg/mg) son kontrole (ortanca 0,14 mg/mg) göre yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastalarımızın idrarda kalsiyum atımları tedavi ile düzelme eğilimindeydi. Besouw ve ark. çalışmalarında tanı anında %29,4 hastada hiperkalsiüri saptarken, Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada tanı anında %82,1 hastada hiperkalsiüri bildirmişlerdir.³² Bu iki çalışmada da hastaların tedavi altındayken idrar kalsiyum atımları bildirilmediği için bir karşılaştırma yapılamadı.

Dawman ve ark. yaptıkları çalışmada tanı anında kan pH değeri $7,22 \pm 0,09$ iken son kontrolde $7,35 \pm 0,06$ olarak bulunmuş ve bu fark anlamlı olarak bildirilmiştir.⁶⁰ Bizim hastalarımızın da hastalar tedavi altında oldukları için son kontrollerinde kan pH değerleri tanı anına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Yine benzer şekilde çalışmamızda ortanca HCO₃ değerleri tanıda 18,4 mmol/L iken son kontrollerinde 22 mmol/L olarak bulunurken, başka bir çalışmada tanıda HCO₃ $13,28 \pm 4,27$ mmol/L ve

son kontrolde HCO_3 $20,13 \pm 4,17$ mmol/L olarak bildirilmiştir. ⁶⁰ Beklenildiği gibi tanı anında hastaların ciddi metabolik asidoz tablolarının alkali tedaviler ile son kontrollerinde iyileştiği görülmektedir.

Metabolik kontrol hastaların takiplerinde normokalsiüri ve kan $\text{HCO}_3 > 22$ mmmol/l olması olarak tanımlanmıştır. Hastalarımızın son kontrolde %72,5'inde yeterli metabolik kontrol sağlanmıştı. Lopez-Garcia ve ark tarafından yapılan çalışmada hastaların %51'inde son kontrolde yeterli metabolik kontrol sağlanabildiği bildirilmiştir.¹³ Daha önce tarafımızdan yapılan çalışmada son kontrolde hastaların %83,9'undan yeterli metabolik kontrol mevcuttu.⁸ Metabolik kontrolün büyüme üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Gomez-Conde ve ark. 16 primer distal RTA hastasının uzun dönem takip sonuçlarını yayınladıkları çalışmalarında 10 ve 20 yıl sonraki kontrollerinde son boy ile metabolik kontrolü ilişkili bulamamışlar.⁶³ Bunun aksine Lopez-Garcia ve ark 340 distal RTA hastasının verileriyle yaptıkları çalışmalarında yeterli metabolik kontrol sağlanan hastaların son boy SDS'lerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir.¹³ Bizim çalışmamızda da hastaların metabolik kontrol yüzdeleriyle son kontroldeki boy SDS'leri karşılaştırılmıştır. Her ne kadar hastaların metabolik kontrol yüzdeleri arttıkça son boy SDS'leri artış eğilimi gösterse de bu fark anlamlı olarak bulunmadı. Sonuçlardaki bu farklılıkların nedenlerinin çalışmaya dahil edilen hasta sayılarının olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızda hastaların metabolik kontrol yüzdesiyle son kontroldeki ağırlık ve VKİ SDS'leri arasında bir ilişki bulunmadı.

Hastalarda asidoz ve buna bağlı olduğu düşünülen idrar kalsiyum atılımının büyümeye etkili bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda hastaların tanı anındaki idrar kalsiyum kreatinin oranı ile son boy SDS arasında negatif yönde anlamlı orta dereceli korelasyon saptandı ($p=0,001$, $r=-0,499$). Bajpai ve ark tarafından yapılan bir çalışmada metabolik asidozun derecesinin son boy SDS'yi etkilemediği gösterilmiştir⁶⁴

Distal RTA'lı hastalarda hiperkalsiüri ve hipositratri nedeniyle nefrokalsinozis ve nefrolitiazis sıklıkla görülmektedir.¹⁰ Daha önce bölümümüzde yapılan bir çalışmada distal RTA tanılı tüm hastalarda başvuru anında nefrokalsinozis vardı.⁸ Park ve ark. yaptığı 17 hastanın bulunduğu çalışmada da benzer şekilde tüm hastalarda

nefrokalsinozis olduğu bildirilmişti.⁶¹ Literatürle benzer şekilde bizim çalışmamızda tanı anında 38 (%95) hastada nefrokalsinozis vardı.

Tüm hastalara tedavi olarak oral potasyum desteği ve alkali tedavi verilmişti. Verilen bikarbonat tedavileri kiloya göre hesaplandığında ortalanca 1,4 meq/kg (minimum 0,12- maksimum 3,22 meq/kg) olarak bulundu. Potasyum tedavi dozu ortalanca 0,38 meq/kg (minimum 0,15- maksimum 0,95 meq/kg) idi. Hastaların yaşı ile aldıkları bikarbonat tedavi dozu arasında orta dereceli negatif bir korelasyon bulunur ($p=0,044$, $r=-0,406$). Daha küçük yaştaki hastaların bikarbonat ihtiyacı daha fazlaydı. Hastaların yaşı ile aldıkları potasyum dozu arasında negatif bir ilişki bulundu ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,074$, $r=-0,343$). Bizim bulgularımızda uyumlu olarak Lopez Garcia ve ark. yaptığı çalışmada ortalanca alkali dozları genç hastalarda yaşlılara kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$).¹³

Distal RTA ileri evre KBH'a neden olabilmektedir. Bizim çalışmamızda tanı anında hastaların %60'ında evre 1 KBH, %17,5'inde evre 2 KBH, %20'sinde evre 3 KBH ve %2,5'inde evre 4 KBH vardı. Lopez-Garcia ve arkadaşlarının çalışmasında 2-18 yaş arasındaki hastaların %65,3'ünde evre 1 KBH, %31,8'inde evre 2 KBH, %2,5'ünde evre 3 KBH ve %0,4'sinde evre 4 KBH vardı.¹³ Bizim çalışmamızda takip süresi daha uzun olduğu için ileri evre KBH sıklığının daha yüksek olduğu düşünüldü.

Hipositratüri distal RTA'da beklenen bir bulgudur. Hastaların tanı ve son kontrolde idrar sitrat/kreatinin oranları arasında fark bulunmadı ancak tanı anında 22 (%55) hastada hipositratüri saptanırken, son kontrolde tedavi altında iken 14 (%35) hastada hipositratüri saptandı. Domrongkitchaiporn ve ark.ları 4 mEq/kg potasyum sitrat dozunun hipositratüri ve hiperkalsiüriyi düzeltmek için yeterli olduğu bildirilmişti ancak bizim çalışmamızda bu bulgu değerlendirilmedi.⁶⁵

Kliniğimizde takip ve tedavi edilen hastaların çalışma süresi boyunca 30 tanesinin genetik sonuçlarına ulaşıldı, kalan on hastanın ise genetik sonuçları bekleniyordu. Hastalardan 18 (%45)'inde *ATP6V0A4*, 8 (%20)'inde *ATP6V1B1*, 4 (%10)'ünde *SLC4A1* mutasyonu saptandı. Dawman ve ark. yaptığı çalışmada *SLC4A1* mutasyonuna hiç rastlanmamış, yedi hastada *ATP6V1B1* mutasyonu ve altı hastada *ATP6V0A4* mutasyonu saptandığı bildirilmiştir.⁶⁰ Literatürde de benzer şekilde en sık saptanan mutasyon *ATP6V0A4* mutasyonu olarak bildirilmiştir.^{32,66}

Çalışmamızda hastaların genetik mutasyonuna göre tanı yaşları açısından incelendi. *ATP6V0A4* mutasyonu olan hastaların tanı yaşı ortalama 1,5 ay, *ATP6V1B1* mutasyonu olan hastaların tanı yaşı ortalama 3 ay, *SLC4A1* mutasyonu olan hastaların tanı yaşı ortalama 90 ay ve genetik tanısı bilinmeyen hastaların tanı yaşı ortalama 22 aydı. *SLC4A1* mutasyonu olan hastaların tanı yaşı diğer gruplara göre daha ileri olduğu bulundu. Lopez-Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada da benzer şekilde *SLC4A1* mutasyonlarına sahip hastaların tanı yaşı belirgin bir şekilde daha geçti

13

Çalışmamızda tanı anında en düşük boy SDS değerleri *SLC4A1* mutasyonu olan hastalarda saptandı ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında bu bulgu anlamlı olarak bulundu. *SLC4A1* mutasyonu olan hastaların tanı yaşı diğer genetik mutasyonu olan gruplara göre daha ileri olduğu için bu hastaların boy SDS değerlerinin daha düşük saptandığı düşünüldü. Besouw ve ark. genetik mutasyonu saptanmayan ve *ATP6V1B1* gen mutasyonu olan hastaların tanı anındaki boy SDS'lerini diğer gruplardan düşük bulmuşlardır.³² Lopez Garcia ve arkadaşlarının çalışmasında genetik gruplar ve boy SDS si arasında anlamlı fark bulunamamıştır.¹³

Çalışmamızda tanı anında *ATP6V1B1* mutasyonu olan hastalarda eGFH diğer gruplardan daha düşük saptandı ancak genetik mutasyon grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. Literatürdeki çalışmalarda eGFH açısından genetik mutasyon grupları arasında anlamlı fark bulunamadığı bildirilmiştir.^{13, 46, 59}

Hastalarımızın 6 (%15)'sında böbrek kisti saptanmıştır. Besow ve arkadaşlarının çalışmasında 24 hastanın 9 (%37,5)'unda böbrek kisti saptanmıştır.³² Birçok çalışmada distal RTA'da böbrek kistleri bildirilmiştir ancak böbrek kistlerinin gelişiminden sorumlu mekanizma spesifik olarak araştırılmamıştır. Deneysel çalışmalar hipokaleminin kistleri kaplayan epitelyal hücrelerin hipertrofisini ve proliferasyonunu uyardığını göstermektedir⁶⁷.

Daha önce distal RTA hastalarında kan basıncı profilini belirleyen herhangi bir çalışma yoktur. Biz bu çalışmada distal RTA'da kan basıncı profilini belirlemek amacıyla hastaların hepsine tanı anında ve son kontrollerinde ofis kan basıncı ölçümleri yapıldı. Hastaların tanı anında sistolik KB değerlerine göre bakıldığında hastaların %95'inde normal kan basıncı, %2,5'inde yüksek KB ve %2,5'inde evre 1 hipertansiyon saptandı. Tanı anındaki diyastolik kan basıncı ölçümlerine göre değerlendirildiğinde

hastaların %60'ında normal kan basıncı, %20'sinde yüksek KB ve %20'sinde de evre 1 hipertansiyon saptandı. Hastalarımızda sistolik KB ölçümlerine göre evre 2 hipertansiyon saptanmadı.

Hastalar son kontrollerinde sistolik KB ölçümlerine göre değerlendirildiğinde %92,3'inde normal KB, %2,6'sında yüksek KB ve %5,1'inde evre 1 HT saptandı. Son kontroldeki diyastolik KB ölçümlerine göre değerlendirildiğinde %94,9'ünde normal KB, %5,1'inde yüksek KB saptanırken, son kontrolde diyastolik KB ölçümlerine göre evre 1 HT olan hasta yoktu. Hastalarımızda diyastolik KB ölçümlerine göre evre 2 hipertansiyon saptanmadı. Hastalar genetik mutasyona göre alt gruplara ayrılarak tanı anındaki ofis KB ölçümleri karşılaştırıldı. *SLC4A1* mutasyonu olan hastaların tanı yaşı diğer gruplara göre daha ileri olduğu için bu hastaların tanı anında kan basınçları diğer alt gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Samuels ve ark. yaptığı çalışmada hafif-orta derecede KBH'li çocuklarda hipertansiyon prevalansının yaklaşık %50 olduğunu ve çalışmaya katılanların yaklaşık %5'inde maskeli hipertansiyon olduğunu gösterilmiştir.⁵² Bizim çalışmamızda da ileri evre KBH olan hastalar olduğu için KBH olan distal RTA hastalarında da hipertansiyon beklenmektedir. Hastalarımızın son kontroldeki ofis KB ölçümleri KBH evrelerine göre değerlendirildi. Sistolik KB ölçümü son kontrolde evre 4 KBH olan hastalarda diğer evrelere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Sistolik KB persentili, diyastolik KB ve diyastolik KB persentili KBH evrelerine göre farklı bulunmadı.

KBH'da görülen metabolik asidoz distal RTA'lı hastalarda KBH evresi ilerledikçe primer hastalıktan bağımsız olarak da görülebilir. Çalışmamızda hastalar metabolik kontrol yüzdelere göre gruplandırılarak ofis kan basıncı ölçümleri açısından karşılaştırıldı. Metabolik kontrol yüzdesi gruplarına göre sistolik KB ve persentili, diyastolik KB ve persentili anlamlı olarak farklı bulunmamıştır ancak metabolik kontrol yüzdesi arttıkça sistolik ve diyastolik KB persentil değerleri düştüğü görüldü.

Hastaların son kontrollerinde ölçülen ofis kan basınçlarını etkileyen faktörler araştırıldı. Son kontroldeki eGFH ile sistolik KB arasında anlamlı orta düzeyde negatif bir korelasyon bulundu. Hastaların eGFH düştükçe sistolik KB değerleri artmaktaydı. Hipertansiyon KBH'da ilerlemeye yol açan iyi tanımlanmış bir faktördür. Kuzey Amerika'da çocuklarda kronik böbrek hastalığına dair çok merkezli ileriye dönük bir

çalışmada çocuklarda hipertansiyon varlığında glomerüler filtrasyon hızında artmış bir düşüş bildirilmişti.⁶⁸

Hastaların son kontroldeki diyastolik KB etkileyen faktörler araştırıldı. Son kontroldeki diyastolik KB ile son eGFH arasında anlamlı orta düzeyde negatif bir korelasyon bulundu.

Takip edilen hastaların 15'ine 24 saatlik yaşam içi kan basıncı izlemi (YİKBİ) yapıldı. On beş hastanın 10'unda normal KB saptanırken, iki hastada hipertansiyon ve üç hastada maskeli hipertansiyon saptandı. Lurbe ve ark. yaptığı bir çalışmada çocuk polikliniğine başvuran 592 hastanın %7,6 da maskeli hipertansiyon saptanmıştı.⁶⁹ Ayrıca, bir çalışmada hafif-orta derecede KBH'li çocuklarda hipertansiyon prevalansının yaklaşık %50 olduğunu ve çalışmaya katılanların yaklaşık %5'inde maskeli hipertansiyon olduğunu gösterilmiştir.⁵²

Hastaların YİKBİ ölçümleri cinsiyete göre değerlendirildi. Hastaların tüm gün sistolik KB SDS ve MAP SDS'leri karşılaştırıldığında kızlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Gündüz sistolik KB, gece sistolik KB ve MAP SDS ortalaması kızlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Diğer ölçümlerde kızlar ve erkekler arasında anlamlı fark bulunmadı. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da, hipertansiyon ve yüksek tansiyon prevalansı erkeklerde kızlardan daha fazladır. Kanada'da ergenlerle yapılan bir kohort çalışmasında, erkeklerin yüksek sistolik kan basıncına sahip olma olasılığı kızlardan daha yüksek saptanmıştır⁷⁰

Hastalar son kontrollerindeki KBH evrelerine göre gruplara ayrıldı ve YİKBİ ölçümlerine göre KB yükleri hesaplandı. Hastaların KBH evresi arttıkça KB yükleri artış eğilimi gösteriyordu ancak evrelere göre hastaların KB yükleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda YİKBİ yapılan hasta sayısının az olması nedeniyle KBH evreleri arasında beklenildiği gibi anlamlı fark bulunamadığı düşünüldü. Yine benzer şekilde hastaların son kontrollerindeki KBH evrelerine göre YİKBİ ölçümlerinin SDS değerleri gündüz, gece ve tüm gün olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde hastaların KBH evrelerine göre kan basıncı ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu ölçümlerde de KBH evreleri arasında fark bulunmamasının nedeni olarak az sayıda hastaya YİKBİ yapılması olduğu düşünüldü. Ancak beklendiği gibi hastaların KBH

evresi arttıkça tüm gün ve gündüz sistolik ve diyastolik KB ile MAP SDS'leri artış eğilimi gösteriyordu.

Sonuç olarak distal RTA'lı hastalarda hipertansiyon eGFH düşmeden önceki erken dönemde beklenen bir bulgu değildir. Her ne kadar erken dönemde asidozun damar duvarlarında aterosklerotik değişikliklerin başlamasına neden olacak değişikliklere bağlı hipertansiyon görülebileceği düşünülse de çalışmamızdaki sonuçların asidozun hipertansiyon gelişimi üzerinde eGFH normalken etkisi olmadığını gösterilmiştir. Metabolik kontrolün hastalarda hipertansiyon gelişimini önlemek etkili olabileceği düşünülmektedir. eGFH düşünce ortaya çıkan üremik toksinler nedeniyle gelişebilecek hipertansiyonun distal RTA'ları hastalarda ileri yaşlarda olabildiği görülmüştür. Ancak vaka sayımızın az olması nedeniyle tübüler bozuklukların hipertansiyon üzerindeki etkisi gösterememiş olabiliriz. Bu konuda çok fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Distal RTA tanısı izlenen toplam 40 hasta [25'i (%62,5) erkek ve 15'i (%37,5)] çalışmaya dahil edildi.
2. Hastalarımızın tanı yaşı ortanca 3,5 ay (minimum 1 ay- maksimum 244 ay) idi. Hastaların takip süresi ortanca 126 ay (minimum 2 ay- maksimum 288 ay) idi. Hastaların şimdiki yaşları ortalama $177 \pm 81,88$ aydı
3. Hastaların en sık başvuru şikayeti büyüme gelişme geriliği idi
4. Takiplerinde 18 (%45) hastada poliüri tespit edildi.
5. On bir (%27,5) hastada işitme kaybı mevcuttu
6. Hastaların özgeçmişleri sorgulandığında 4 (%10) hastada prematüre doğum öyküsü vardı.
7. Hastaların 8 (%20)'inde ise böbrek taşı nedeniyle operasyon öyküsü vardı.
8. Hastaların soy geçmişleri sorgulandığında 30 (%75)' unda anne ve baba arasında akrabalık saptandı ve 20 (%50)' sinde ailede distal RTA öyküsü vardı. Çalışmamızda 25 aileden 40 hasta mevcuttu. Hastaların 6 (%15)'sının ailesinde KBH öyküsü mevcuttu.
9. Hastaların tanı anındaki boy SDS ortalaması $-1.93 \pm 0,92$ idi. Hastaların tanı anındaki vücut ağırlığı SDS ortalaması -2.48 ± 1.373 idi. Hastaların tanı anındaki vücut kitle indeksi (VKİ) SDS ortalaması -1.7 ± 1.56 idi
10. Hastaların son kontrolde ağırlık ve VKİ SDS'leri tanı anına göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0,003$ ve $p=0,002$). Hastanın son kontrolde boy SDS'leri tanı anına göre daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,388$).
11. Tanı anında hastaların %60(24)'ünde evre 1 KBH, %17,5(7)'inde evre 2 KBH, %20(8)'sinde evre 3 KBH ve %2,5(1)'inde evre 4 KBH vardı (şekil7.). Son kontrolde hastaların %75(30)'inde evre 1 KBH, %7,5(3)'inde evre 2 KBH, %10(4)'unda evre 3 KBH ve %7,5(3)'inde evre 4 KBH vardı
12. Tanı ve son kontrollerde BUN, sodyum, kalsiyum ve fosfor değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

13. Tanıda eGFH ortalama $102,4 \pm 46$ ml/dk/ 1.73m^2 iken son kontrolde ortalama $109,5 \pm 41$ ml/dk/ 1.73m^2 idi. Hastaların tanı anındaki ve son kontroldeki eGFH'ları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,378$).
14. İdrarda kalsiyum atılımı tanı anında (ortanca $0,41$ mg/mg) son kontrole (ortanca $0,14$ mg/mg) göre yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,158$).
15. Tanı anında ve son kontrolde kreatinin, potasyum, klor ve albümin değerleri istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Hastaların tanıda idrar pH'sı ortalanca $7,5$ (minimum 5 - maksimum değeri 9) idi. Son kontrolde idrar pH değeri ortalanca 8 (minimum 5 - maksimum 9) idi ($p=0,007$).
16. Tanı anında bakılan kan gazında pH ortalanca $7,29$ (minimum $6,89$ - maksimum $7,48$) idi. Son kontrolde bakılan kan gazında pH değeri ortalanca $7,33$ (minimum $7,33$ - maksimum $7,48$) idi ($p=0,148$).
17. Tanı anında baz fazlalığı ortalanca değeri $-7,8$ (minimum $-21,3$ - maksimum $26,4$) iken son kontrolde baz fazlalığı ortalanca değeri $-2,45$ (minimum -15 -maksimum $1,30$) idi ($p<0,001$).
18. Tanı anında bakılan HCO_3 ortalanca değeri $18,4$ (minimum $4,8$ - maksimum $23,7$) iken son kontrolde HCO_3 ortalanca 22 (minimum 11 - maksimum $34,4$) idi ($p<0,001$).
19. Tanıda beklenen metabolik asidoz tablosunun tedavi altındaki hastaların son kontrollerinde düzeldiği görüldü.
20. Tanı anındaki idrar kalsiyum kreatinin oranı ile son boy SDS arasında negatif yönde anlamlı orta dereceli korelasyon saptandı ($p=0,001$, $r=-0,499$).
21. Tanı anında bakılan idrar sitrat/kreatinin oranının ortalanca değeri $138,89$ mg/mg(minimum $23,97$ - maksimum 740 mg/mg) iken son kontrolde $135,48$ mg/mg(minimum $10,40$ - maksimum 1140 mg/mg). Hastaların tanıda ve son kontrolde idrar sitrat/kreatinin oranları arasında fark bulunmadı ($p=0,910$). Tanı anında 22 (%55) hastada hipositratüri saptanırken, son kontrolde 14 (%35) hastada hipositratüri saptandı.
22. Verilen bikarbonat tedavileri kiloya göre hesaplandığında ortalanca $1,4$ meq/kg (minimum $0,12$ - maksimum $3,22$ meq/kg) olarak bulundu. Potasyum tedavi dozu ortalanca $0,38$ meq/kg (minimum $0,15$ - maksimum $0,95$ meq/kg) idi.

Hastaların yaşı ile aldıkları bikarbonat tedavi dozu arasında orta dereceli negatif bir korelasyon bulunur ($p=0,044$, $r=-0,406$) Hastaların yaşı ile aldıkları potasyum dozu arasında negatif bir ilişki bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,074$, $r=-0,343$).

23. Hastalar genetik mutasyonuna göre tanı yaşları açısından incelendi. *ATP6V0A4* mutasyonu olan hastaların tanı yaşı ortanca 1,5 ay (minimum 1- maksimum 12 ay), *ATP6V1B1* mutasyonu olan hastaların tanı yaşı ortanca 3 ay (minimum 2- maksimum 36 ay), *SLC4A1* mutasyonu olan hastaların tanı yaşı ortanca 90 ay (minimum 30- maksimum 244 ay) ve genetik tanısı bilinmeyen hastaların tanı yaşı ortanca 22 ay (minimum 1- maksimum 180 ay) idi. Mutasyonlar arasında tanı yaşı açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,001$).
24. *ATP6V0A4* mutasyonu olan hastaların takip süresi 128 ± 79 ay, *ATP6V1B1* mutasyonu olan hastaların takip süresi 169 ± 72 ay, *SLC4A1* mutasyonu olan hastaların takip süresi 151 ± 36 ay ve genetik tanısı olmayan hastaların takip süresi 106 ± 54 aydı ($p=0,488$).
25. Tanı anındaki boy SDS'ler *ATP6V0A4* mutasyonu olan hastalarda $-1,14\pm1,53$, *ATP6V1B1* mutasyonu olan hastalarda $-1,5\pm2,5$, *SLC4A1* mutasyonu olan hastalarda $-3,46\pm1,07$ ve genetik tanısı olmayan hastalarda ise $-3,04\pm1,6$ ($p=0,020$).
26. Tanı anındaki ağırlık SDS *ATP6V1B1* mutasyonu olan hastalarda $-1,96\pm1,14$, *ATP6V1B1* mutasyonu olan hastalarda $-2,8\pm1,8$, *SLC4A1* mutasyonu olan hastalarda $-3,25\pm0,87$ genetik tanısı bilinmeyen hastalarda $-2,9\pm1,4$ ($p=0,165$).
27. Tanı anında *ATP6V1B1* mutasyonu olan hastalarda eGFH diğer gruplardan daha düşük saptandı, eGFH açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Tanıda ve son kontrolde idrarda kalsiyum atılımları açısından genetik alt grupları arasında anlamlı fark bulunmadı.
28. Hastaların metabolik kontrol yüzdesiyle son kontroldeki boy SDS arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,060$), metabolik kontrol yüzde oranı arttıkça hastaların son boy SDS'ler daha iyi bulundu. Ancak metabolik kontrol yüzdesinin son kontroldeki ağırlık ve VKİ SDS'leri üzerine etkisi bulunmadı (sırasıyla $p=0,956$ ve $p=0,275$).

29. Hastaların tanı anında sistolik KB değerlerine göre bakıldığında hastaların %95'inde normal kan basıncı, %2,5'inde yüksek KB ve %2,5'inde evre 1 hipertansiyon saptandı. Tanı anındaki diyastolik kan basıncı ölçümlerine göre değerlendirildiğinde hastaların %60'ında normal kan basıncı, %20'sinde yüksek KB ve %20'sinde de evre 1 hipertansiyon saptandı (şekil..). Hastalarımızda sistolik KB ölçümlerine göre evre 2 hipertansiyon saptanmadı.
30. Hastalar son kontrollerinde sistolik KB ölçümlerine göre değerlendirildiğinde %92,3'inde normal KB, %2,6'sında yüksek KB ve %5,1'inde evre 1 HT saptandı. Son kontroldeki diyastolik KB ölçümlerine göre değerlendirildiğinde %94,9'ünde normal KB, %5,1'inde yüksek KB saptanırken, son kontrolde diyastolik KB ölçümlerine göre evre 1 HT olan hasta yoktu. Hastalarımızda diyastolik KB ölçümlerine göre evre 2 hipertansiyon saptanmadı.
31. Son kontrolde hem sistolik KB tanı anına göre daha düşük saptanmakla birlikte bu fark anlamlı değildi ($p=0,065$). Ancak diyastolik KB persentil değerleri son kontrolde tanı anına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,001$).
32. Genetik alt gruplar arasında sadece sistolik KB ölçümleri anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0,043$). *SLC4A1* mutasyonu olan hastaların tanı yaşı diğer gruplara göre daha ileri olduğu için bu hastaların tanı anında kan basınçları diğer alt gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
33. Hastalar genetik mutasyona göre alt gruplara ayrılarak son kontroldeki ofis KB ölçümleri karşılaştırıldı. Genetik alt gruplar arasında sadece sistolik KB ölçümleri *SLC4A1* mutasyonu olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,011$).
34. Sistolik KB ölçümü son kontrolde evre 4 KBH olan hastalarda diğer evrelere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,019$). Sistolik KB persentili, diyastolik KB ve diyastolik KB persentili KBH evrelerine göre farklı bulunmadı (sırasıyla $p=0,890$, $p=0,090$, $p=0,728$).
35. Metabolik kontrol yüzdesi gruplarına göre sistolik KB ve persentili, diyastolik KB ve persentili anlamlı olarak farklı bulunmamıştır ancak metabolik kontrol yüzdesi arttıkça sistolik ve diyastolik KB persentil değerleri düşmektedir.
36. Hastaların son kontrollerinde ölçülen ofis kan basınçlarını etkileyen faktörler araştırıldı. Son kontroldeki eGFH ile sistolik KB arasında anlamlı orta düzeyde

negatif bir korelasyon bulundu. Tanı anındaki potasyum, idrar pH ve tanı anındaki kan bikarbonat ile son kontroldeki sistolik KB arasında anlamlı orta düzeyde negatif korelasyon bulundu. Tanı anındaki eGFH, sodyum, idrar kalsiyum/kreatinin oranı ile son kontroldeki sistolik KB arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

37. Son kontroldeki diyastolik KB ile son eGFH arasında anlamlı orta düzeyde negatif bir korelasyon bulundu. Tanı anındaki idrar pH ile son kontroldeki diyastolik KB arasında anlamlı orta düzeyde negatif bir korelasyon bulundu. Tanı eGFH, sodyum, potasyum, idrar pH, bikarbonat ve idrar kalsiyum/kreatinin ile son kontroldeki diyastolik KB arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.
38. Takip edilen hastaların 15'ine 24 saatlik yaşam içi kan basıncı izlemi (YİKBİ) yapıldı. On beş hastanın 10'unda normal KB saptanırken, iki hastada hipertansiyon ve üç hastada maskeli hipertansiyon saptandı. Maskeli HT saptanan üç hasta vardı bunların hepsi erkekti. Maskeli HT saptanan hastaların tanı yaşları ortanca 3,5 aydı, takip süreleri 147 ± 23 aydı. Bu hastaların tanı anında eGFH ortalama $107 \pm 20,3$ ml/dk/1.73m² iken son kontrolde eGFH ortalama $105,98 \pm 39$ ml/dk/1.73m² idi.
39. On beş hastanın 10'unda normal KB saptanırken, iki hastada hipertansiyon ve üç hastada maskeli hipertansiyon saptandı. Maskeli HT saptanan üç hasta vardı bunların hepsi erkekti. Maskeli HT saptanan hastaların tanı yaşları ortanca 3,5 aydı, takip süreleri 147 ± 23 aydı. Bu hastaların tanı anında eGFH ortalama $107 \pm 20,3$ ml/dk/1.73m² iken son kontrolde eGFH ortalama $105,98 \pm 39$ ml/dk/1.73m² idi.
40. Hastaların YİKBİ ölçümleri genetik alt gruplarına göre karşılaştırıldı. Genetik alt gruplarında tüm gün, gündüz ve gece sistolik, diyastolik ve MAP SDS'leri farklı bulunmadı.
41. Hastalar son kontrollerindeki KBH evrelerine göre gruplara ayrıldı ve YİKBİ ölçümlerine göre KB yükleri hesaplandı. Hastaların KBH evresi arttıkça KB yükleri artış eğilimi gösteriyordu ancak evrelere göre hastaların KB yükleri arasında anlamlı fark bulunmadı. YİKBİ yapılan hasta sayısının az olması nedeniyle evreler arasında anlamlı fark bulunamadığı düşünüldü.

42. Hastaların KBH evrelerine göre kan basıncı ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak hastaların KBH evresi arttıkça tüm gün ve gündüz sistolik ve diyastolik KB ile MAP SDS'leri artış eğilimi gösteriyordu. Bu ölçümlerde de KBH evreleri arasında fark bulunmamasının nedeni olarak az sayıda hastaya YİKBİ yapılması olduğu düşünüldü.



KAYNAKLAR

1. **Hamm LL, Nakhoul N & Hering-Smith KS.** Acid-Base Homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* **2015**;10:2232–2242.
2. **Rodríguez Soriano J.** Renal tubular acidosis: The clinical entity. *Journal of the American Society of Nephrology* **2002**;13:2160–2170.
3. **Kurtz, I.** Renal Tubular Acidosis: H⁺/Base and Ammonia Transport Abnormalities and Clinical Syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis* **2018**;25: 334–350.
4. **Guibaud P, Parchoux B, Langue J , Bouissou F et al.** Distal renal tubular acidosis: report of 3 cases. *J Genet Hum* **1979**;27: 157–66.
5. **Dönmez O, Kar F.** Renal Tubuler Asidoz. *Güncel Pediatri* **2004**; 2: 58-63.
6. **Battle D & Haque SK.** Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* **2012**; 2: 3691–3704.
7. **Rodríguez-Soriano J.** New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis--from functional to molecular studies. *Pediatr Nephrol* **2000**; 12: 1121-36.
8. **Atmış B, Cevizli D, Melek E, Bişgin A, et al.** Evaluation of phenotypic and genotypic features of children with distal kidney tubular acidosis. *Pediatric Nephrology* **2020** 35; 2297–2306.
9. **Trepiccione F, Walsh BS, Ariceta G, Boyer O, et al.** Distal Renal Tubular Acidosis: ERKNet/ESPN Clinical Practice Points:2021; 36:1585–1596.
10. **Wagner CA, Unwin R, Lopez-Garcia S, et al.** The pathophysiology of distal renal tubular acidosis. *Nature Reviews Nephrology* **2023**; 19:384–400.
11. **Karet FE.** Inherited distal renal tubular acidosis. *Journal of the American Society of Nephrology* **2002**; 13:2178–2184.
12. **Caldas A, Broyer M, Dechaux M. & Kleinknecht C.** Primary distal tubular acidosis in childhood: Clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *J Pediatr* **1992**; 121:233–241.
13. **Lopez-Garcia S, Emma F, Walsh SB, Fila M, et al.** Treatment and long-Term outcome in primary distal renal tubular acidosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* **2019**; 34: 981–991.
14. **Bianic F, Guelfucci F , Robin L, Martre C, et al.** Epidemiology of Distal Renal Tubular Acidosis: A Study Using Linked UK Primary Care and Hospital Data. *Nephron* **2021**;145, 486–495.
15. **Pereira P, Miranda D, Oliveira E & Simoes e Silva A.** Molecular Pathophysiology of Renal Tubular Acidosis. *Curr Genomics* **2009**; 10:51–59.
16. **Gil-Peña H, Mejía N & Santos F.** Renal Tubular Acidosis. *J Pediatr* **2014**; 164: 691-698.
17. **Kollert-Jons A, Wagner S, Hubner S, Appelhans H & Drenckhahn D.** Anion exchanger 1 in human kidney and oncocytoma differs from erythroid AE1 in its NH₂ terminus. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* **1993**;265: 813–821.
18. **Giglio S, Montini G, Trepiccione F, Gambaro G & Emma F.** Distal renal tubular acidosis: a systematic approach from diagnosis to treatment. *Journal of Nephrology* **2021**; 34: 2073–2083.
19. **Khositseth S, Bruce LJ ,Walsh SB, Bawazir WM, et al.** Tropical distal renal tubular acidosis: clinical and epidemiological studies in 78 patients. *QJM* **2012**;105: 861–877.

20. **Mohebbi N & Wagner CA.** Pathophysiology, diagnosis and treatment of inherited distal renal tubular acidosis. *J Nephrol* **2018**; 31: 511–522 .
21. **Valles P, Lapointe MS, Wysocki J & Battle D.** Kidney Vacuolar H⁺-ATPase: Physiology and Regulation. *Semin Nephrol* **2006**; 26: 361–374.
22. **Toei M, Saum R & Forgac M.** Regulation and Isoform Function of the V-ATPases. *Biochemistry* **2010**; 49:4715–4723.
23. **Forgac M.** Vacuolar ATPases: rotary proton pumps in physiology and pathophysiology. *Nat Rev Mol Cell Biol* **2007**; 8: 917–929.
24. **Jefferies KC, Cipriano DJ & Forgac M.** Function, structure and regulation of the vacuolar (H⁺)-ATPases. *Arch Biochem Biophys* **2008**;476: 33–42.
25. **Frische S, Chambrey R, Trepiccione F, Zamani R et al.** H⁺ -ATPase B1 subunit localizes to thick ascending limb and distal convoluted tubule of rodent and human kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* **2018**; 315: 429–444.
26. **Finberg KE, Wagner CA, Matthew A, Păunescu TG et al.** The B1-subunit of the H⁺ ATPase is required for maximal urinary acidification. *Proceedings of the National Academy of Science* **2005**; 102:13616–13621.
27. **Păunescu, TG, Musso L, Da Silva N, Kovacicova J, et al.** Compensatory membrane expression of the V-ATPase B2 subunit isoform in renal medullary intercalated cells of B1-deficient mice. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* **2007**; 293:1915–1926.
28. **Palazzo V, Provenzano A, Becherucci F, Sansavini G, et al.** The genetic and clinical spectrum of a large cohort of patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* **2017**; 91:1243–1255.
29. **Jobst-Schwan T, Klämbt V, Tarsio M, Heneghan J, et al.** Whole exome sequencing identified ATP6V1C2 as a novel candidate gene for recessive distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* **2020**; 97:567–579.
30. **Park, J, Shrestha R, Qiu C, Kondo A, et al.** Single-cell transcriptomics of the mouse kidney reveals potential cellular targets of kidney disease. *Science*, **2018**;360:758–763.
31. **Nilsson ED, Edwards N, Heglinds M, et al.** Acidosis and Deafness in Patients with Recessive Mutations in FOXI1. *Journal of the American Society of Nephrology* **2018**; 29:1041–1048.
32. **Besouw MTP, Bienias M, Walsh P, Kleta R, et al.** Clinical and molecular aspects of distal renal tubular acidosis in children. *Pediatric Nephrology* **2018**; 32: 987–996.
33. **Barone S, Zahedi K, Brooks M, Henske EP, et al.** Kidney intercalated cells and the transcription factor FOXi1 drive cystogenesis in tuberous sclerosis complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2021**; 118(6).
34. **François H & Mariette X.** Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Nephrol* **2016** ;12: 82–93.
35. **Ren H, Wang WM, Chen XN, Zhang W et al.** Renal involvement and followup of 130 patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* **2008**; 35:278–84 .
36. **Ungureanu O. & Ismail G.** Distal Renal Tubular Acidosis in Patients with Autoimmune Diseases—An Update on Pathogenesis, Clinical Presentation and Therapeutic Strategies. *Biomedicines* **2022**;10: 2131 .
37. **Cazenave M, Audard V, Bertocchio P, Habibi A et al.** Tubular Acidification Defect in Adults with Sickle Cell Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* **2020**; 15 :16–24.

38. **McCurdy D. K, Frederic M & Elkinton J R.** Renal Tubular Acidosis Due to Amphotericin B. *New England Journal of Medicine* **1968**;278: 124–131.
39. **Gil F Z & Malnic G.** Effect of amphotericin B on renal tubular acidification in the rat. *Pflugers Arch* **1989** ;413: 280–286 .
40. **Mirza N, Marson AG & Pirmohamed M.** Effect of topiramate on acid-base balance: extent, mechanism and effects. *Br J Clin Pharmacol* **2009**; 68: 655–661 .
41. **Khositseth S, Sirikanerat A, Wongbenjarat K, Opastirakul S et al.** Distal Renal Tubular Acidosis Associated With Anion Exchanger 1 Mutations in Children in Thailand. *American Journal of Kidney Diseases* **2007**; 49: 841-850.
42. **Magni G, Unwin RJ & Mochhala SH.** Renal tubular acidosis (RTA) and kidney stones: Diagnosis and management. *Arch Esp Urol* **2021**;74: 123–128.
43. **Evenepoel P, Daenen K, Bammens B, Claes K, Meijers B et al.** Microscopic nephrocalcinosis in chronic kidney disease patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* **2015**; 30: 843–848 .
44. **Aronson PS & Giebisch G.** Effects of pH on Potassium. *Journal of the American Society of Nephrology* **2011**; 22: 1981–1989.
45. **Breton S & Brown D.** Regulation of Luminal Acidification by the V-ATPase. *Physiology* **2013**;28: 318–329.
46. **Dhayat NA, Gradwell MW, Pathare G, Anderegg M et al.** Furosemide/Fludrocortisone Test and Clinical Parameters to Diagnose Incomplete Distal Renal Tubular Acidosis in Kidney Stone Formers. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* **2017**; 12: 1507–1517.
47. **Thomas B, Guittet A, Manso-Silvan AM, Castang A et al.** Efficacy and safety of an innovative prolonged-release combination drug in patients with distal renal tubular acidosis: an open-label comparative trial versus standard of care treatments. *Pediatric Nephrology* **2021**; 36: 83–91.
48. **Wu Hl E, Witte K, Soergel M, Mehls O. & Schaefer F.** Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *Journal of Hypertension* vol.1995; 20: :1995–2007
49. **Flynn JT, Urbina EM, Brady TM, Baker-Smith Cet al.** Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: 2022 Update: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* **2022**.;E114–E124 79(7).
50. **Flynn JT, Kaelber DC & Baker-Smith CM** *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents.* *Pediatrics* **2017**; Available from: <http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf> .
51. **Gueutin V, Valet M, Jayat M, Peti-Peterdi J, Corniere N et al.** Renal β -intercalated cells maintain body fluid and electrolyte balance. *Journal of Clinical Investigation* **2013** ; 123: 4219–4231 .
52. **Samuels J, Derek Ng, Flynn JT, Mitsnefes M, et al.** Ambulatory blood pressure patterns in children with chronic kidney disease. *Hypertension* **2012**;;60: 43–50 .
53. **Neyzi O, Gunoz H, Furman A, Bundak R, et al.** *Turk ocuklarında vucut ağırlığı, boy uzunluğu, baş evresi ve vucut kitle indeksi referans değerleri. ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* **2008**; 21.
54. **Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, et.al.** New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* **2009**;;21: 629–637.
55. **Official Journal Of the internatiOnal SOciety Of nephroLOgy KDIGO** **2012** Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Available from :www.publicationethics.org.

56. Marra G, Taroni F, Berrettini A, Montanari E et al. Pediatric nephrolithiasis: a systematic approach from diagnosis to treatment. *Journal of Nephrology* **2019**; 32: 199–210.
57. Flynn JT, Kaelber DC & Baker-Smith CM. *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents*. *Pediatrics* **2017**; 140 .
58. Wü H, E, Witte K, Soergel M, Mehls O & Schaefer F. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *Journal of Hypertension* **1995**; 20.
59. Forero-Delgadillo J. M, Gil-Peña H, Alonso-Varela M, Santos F & Group R. Kidney function in patients with primary distal renal tubular acidosis. *Pediatric Nephrology* **2021**; 36:1931–1935.
60. Dawman L, Tiewsoh K, Barman P, Pratyusha K et al. Phenotype and Genotype Profile of Children with Primary Distal Renal Tubular Acidosis: A 10-Year Experience from a North Indian Teaching Institute. *J Pediatr Genet* **2022**; 11: 221–226.
61. Park E, Cho MY, Hyun HS, Shin JI et al. Genotype-phenotype analysis in pediatric patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Blood Press Res* **2018** ; 43: 513–521.
62. TÜİK Kurumsal. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Aile-2020-37251>.
63. Güven S, Gökçe İ, Alavanda C, Öztürk B et al. Molecular Aspects of Distal Kidney Tubular Acidosis in Children, Its Long-Term Outcome, and Relationship with Hyperammonemia. *Turkish Archives of Pediatrics* **2022**; 57: 432–440 .
64. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Bardia A & Mantan M Long-term Outcome in Children with Primary Distal Renal Tubular Acidosis. *Indian pediatrics* **2005** ; 321.
65. Domrongkitchaiporn S, Khositseth S, Stitchantrakul W, Tapaneya-Olarn W & Radinahamed P. Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients. *American Journal of Kidney Diseases* **2002** ;39: 383–391.
66. Miura K, Sekine T, Takahashi K, Takita J et al. Mutational analyses of the ATP6V1B1 and ATP6V0A4 genes in patients with primary distal renal tubular acidosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* **2013** ;28: 2123–2130.
67. Santos F & Gil-Peña H. Long-term complications of primary distal renal tubular acidosis. *Pediatric Nephrology* **2023**; 38: 635–642.
68. Warady B. A, Abraham A.G, Schwartz G.J, Wong C.S et al. Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: The chronic kidney disease in children (CKiD) cohort. *American Journal of Kidney Diseases* **2015**; 65: 878–888.
69. Lurbe E, Torro I, Álvarez V, Nawrot W et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* **2005**;45: 493–498 .
70. Raj M & Krishnakumar R. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and pathogenesis. *Indian journal of pediatrics* **2013** ;80(Suppl 1):S71–S76.