

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KONJENİTAL RENAL ANOMALİSİ OLAN OLGULARDA
HİPERTANSİYON SIKLIĞI VE ENDOTEL DİSFONKSİYON
İLİŞKİSİ**

Dr. İ. Yeliz GÜRLER

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMANLAR

Yard. Doç. Dr. Ayça Esra KUYBULU

Prof. Dr. Ahmet Rifat ÖRMECİ

ISPARTA – 2015

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecinde daima yanımda olan, her sıkıntıda bize yol gösteren, disiplinli olduğu kadar hoşgörülü ve sevecen de olan, çalışanlarını her zaman ailesinden bir birey olarak gören değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Rifat Örmeci'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgemeyen ve bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez hocam Yrd. Doç. Dr. Ayça Esra Kuybulu'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman hoşgörü ve desteklerini hissettiğimiz, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığımız değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Ayata, Prof. Dr. Mustafa Akçam, Prof. Dr. Metehan Özen, Prof. Dr. Hasan Çetin, Doç. Dr. Özgür Pirgon ve Doç. Dr. Gonca Sandal'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Değerli katkılarından dolayı başta sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Orhan Çelik olmak üzere tüm Radyoloji Ana Bilim Dalı çalışanlarına içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Uzm. Dr. Tuğba Gürsoy Koca, Uzm. Dr. Selim Dereci, Uzm. Dr. Aybüke Akaslan Kara ve Uzm. Dr. Gülsüm Alkan'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın önemli bir parçasını oluşturan uzmanlık eğitim süremi paylaştığım ve birlikte olmaktan her zaman büyük keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Beni her zaman destekleyen ve hiç yalnız bırakmayan eşim Uzm. Dr. Semih Gürler'e ve zamanından çaldığım sevgili kızım Defne'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Konjenital Renal Anomaliler	2
2.2. Renal Anomalilerin Saptanabilen Genetik Nedenleri	2
2.2.1. Brakio-Oto-Renal Sendrom	2
2.2.2. Renal Koloboma Sendromu	2
2.2.3. Renal Tubuler Disgenezi.....	3
2.2.4. Renal Kist ve Diyabet Sendromu	3
2.2.5. Townes-Brocks Sendromu	3
2.2.6. Diğer hastalıklar	3
2.3. İzole Renal Anomalilerin Nonsendromik Genetik Nedenleri	5
2.3.1. Renal Agenezi	5
2.3.2. Renal Hipoplazi, Displazi ve Polikistik Böbrek	6
2.3.3. Multikistik Displastik Böbrek	6
2.3.4. Ektopik Böbrek	7
2.3.5. Renal Füzyon Anomalileri	7
3. HİPERTANSİYONUN TANIMI ve ÖLÇÜM METODLARI	8
3.1. Hipertansiyonun Tanımı.....	8
3.2. Patofizyoloji	8
3.3. Hipertansiyon ve Konjenital Renal Anomali İlişkisi	11
3.4. Hipertansiyon Ölçüm Metodları	11
3.5. Hipertansiyonun Epidemiyolojisi.....	15
3.5.1. Hipertansiyonun Prevalansı	15
3.6. Hipertansiyonun Etiyolojisi	16
3.6.1. Primer Hipertansiyon	17
3.6.2. Sekonder Hipertansiyon	17
3.7. Hipertansiyonun Değerlendirilmesi	18

3.7.1. Öykü ve Fizik Muayene.....	18
3.7.2. Tanısal Değerlendirme.....	19
4. ENDOTEL DİSFONKSİYONU	21
4.1. Nitrik Oksit.....	22
4.2. Endotel İnflamasyonu	23
4.3. Arjinaz.....	23
4.4. Endotel Fonksiyon Bozukluğu Tanı Yöntemleri	24
4.4.1. Ultrasonografik Metod.....	24
5. KONJENİTAL RENAL ANOMALİ ve SİSTATİN C	28
6. GEREÇ ve YÖNTEMLER	29
6.1. Olgu Seçimi.....	29
6.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	29
6.3. Çalışma Protokolü.....	29
6.4. Kan Örneklerinin Alınması ve Çalışılma Yöntemleri.....	30
6.5. Ambulatuvar Kan Basıncı İzlemi.....	31
6.6. Brakiyal Arter Akım ve Çap Ölçümleri	31
6.7. İstatistiksel Analiz.....	32
7. BULGULAR	33
8. TARTIŞMA	42
SONUÇLAR	48
ÖZET.....	49
SUMMARY	50
KAYNAKLAR	51

SİMGELER ve KISALTMALAR

AİD	: Akım ilişkili dilatasyon
BH4	: Tetrahidrobipterin
BUN	: Blood urea nitrogen (Kan üre azotu)
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DMSA	: Dimerkaptosüksinik asit
EDF	: Endotel disfonksiyonu
FAD	: Flavin Adenin Dinükleotid
FMN	: Flavin Mononükleotid
GDNF	: Glia türevi nötrofilik faktör
GFR	: Glomerular filtration rate (Glomerüler filtrasyon hızı)
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KIMONO	: Kidney of monofunctional origin
KRA	: Konjenital renal anomali
MIBG	: Metaiyodobenzilguanidin
MKDB	: Multikistik displastik böbrek
MRI	: Manyetik rezonans
NO	: Nitrik oksit
Ort	: Ortalama
P	: Persentil
PRA	: Plazma renin aktivitesi
RAS	: Renin-anjiotensin sistemi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SS	: Standart sapma
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kan basıncı ölçümünde kullanılan manşon boyutları	12
Tablo 2. Endotel fonksiyonlarını değerlendirme yöntemleri	26
Tablo 3. Olgu ve kontrol grubunun yaş açısından karşılaştırılması	33
Tablo 4. Olgu ve kontrol grubu cinsiyet karşılaştırması	33
Tablo 5. Olgu ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreler ve GFR düzeyleri. 34	
Tablo 6. Konjenital renal anomalisi olan grubun hastalık tanı dağılımı ve yüzdesi, Schwartz GFR, sistatin C ilişkili GFR değerleri.....	34
Tablo 7. Kan basıncı durumuna göre GFR ve sistatin C karşılaştırılması	35
Tablo 8. Grupların kan basıncı değerleri.....	35
Tablo 9. Olgu ve kontrol grupları arasında endotel disfonksiyonu varlığı.....	36
Tablo 10. Olgu grubunda hipertansiyon olan ve olmayanların endotel disfonksiyonu varlığı açısından karşılaştırılması.....	36
Tablo 11. Olgu grubunun endotel disfonksiyonu varlığı ile ambulatuvar kan basıncı ölçüm değerleri	36
Tablo 12. Kontrol grubunda endotel disfonksiyonu varlığı ile ambulatuvar kan basıncı ölçüm değerleri arasındaki istatistiksel ilişki.....	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. A- Brakiyal arterin 2 boyutlu görüntüsü.....	26
Şekil 2. Brakiyal arter görüntülemesinde manşon yerleştirilme yerleri ve manevralara brakiyal arterin cevabının şematik gösterimi.	27
Şekil 3. eGFR-CKiD2 formülü.....	30
Şekil 4. Revize Schwartz eGFR formülü.....	30
Şekil 5. Olgu ve kontrol grubu akım ilişkili dilatasyon ile gündüz sistolik kan basıncı karşılaştırılması.....	38
Şekil 6. Olgu ve kontrol grubu akım ilişkili dilatasyon ile gece sistolik kan basıncı karşılaştırılması.....	39
Şekil 7. Olgu ve kontrol grubu akım ilişkili dilatasyon ile gündüz diyastolik kan basıncı karşılaştırılması.....	40
Şekil 8. Olgu ve kontrol grubu arasında akım ilişkili dilatasyon ile gece diyastolik kan basıncı karşılaştırılması.....	41

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocuklarda konjenital renal anomali (KRA) prevalansı Amerika'da binde 3-6 olarak tespit edilmiştir. Çocuklardaki kronik böbrek hastalıklarının (KBH) %33-59'u ve son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) %31'ini konjenital böbrek hastalıkları oluşturmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan tüm çocukların %70'inden fazlasında hipertansiyon tespit edilmiştir (1-3).

Endotel disfonksiyon (EDF), geniş kapsamlı bir terimdir ve nitrik oksit (NO) üretiminde bozulma ve/veya endotel kaynaklı endotelin 1, anjiyotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma faktörlerinde dengesizliği ifade eder (4). Hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, hiperlipidemi, sigara, ileri yaş ve ateroskleroz endotel disfonksiyonunun önde gelen nedenlerindedir (5). Hipertansiyonun kendisi endotel disfonksiyonuna eşlik eder. Hipertansiyonda, EDF sonucunda hemodinamik strese cevap olarak üretilen ve vazodilatasyona neden olan NO'nun salınımı azalırken anjiyotensin dönüştürücü enzim ve güçlü vazokonstriktör olan endotelin 1 yapımı artmaktadır (6, 7).

Bu çalışmada amacımız, Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Nefrolojisi Polikliniğinde konjenital böbrek hastalığı tanısı ile takip edilen olgularda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı görüntülemesi ile hipertansiyon sıklığını belirlemek, akım ilişkili dilatasyon (AİD) yöntemi ile endotel disfonksiyonunu değerlendirmek, endotel disfonksiyonu ile hipertansiyon ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Konjenital Renal Anomaliler

Böbreğin konjenital anomalileri, üriner sistemin anatomik ve fonksiyonel bozukluklarına bağlı gelişen, böbreğin agenezi, hipoplazi ve displazileri olarak tanımlanır. Toplayıcı sistemde hidroüreteronefroz, megaüreter, mesanede üreterosel, vezikoüreteral reflü ve üretrada posterior üretral valv anomalileri nedeni ile gelişebilir. Tek taraflı veya çift taraflı olabilir.

2.2. Renal Anomalilerin Saptanabilen Genetik Nedenleri

Renal konjenital anomaliler, sıklıkla sporadik ve izoledir. Konjenital renal anomali yapan 30'dan fazla gen tanımlanmıştır ve bunların çoğunluğu bir sendromun parçasıdır (8, 9).

2.2.1. Brakio-Oto-Renal Sendrom

Böbreğin ve boyundaki dokuların genetik bozukluklar ile ilişkili gelişimsel anomalileridir. İkinci brakial arkın embriyonik dönemde gelişimsel bozukluğu sonucu boyunda kistler, sensörinöral işitme kaybı, orta kulak etkilenmesi ile ileti tipi işitme kaybı görülür. Böbrekte her türlü anomali görülebilir. Gelişen anomaliler, çok hafif veya ciddi olabilir. Hayatın ilerleyen dönemlerinde, son dönem böbrek yetmezliği gelişebilir. Sendrom ile ilgili başlıca 3 gende defekt vardır. EYA1, SIX1, SIX5 gen defektleri brakio-oto-renal sendroma neden olur. Hastalık otozomal dominant kalıtılır (10).

2.2.2. Renal Koloboma Sendromu

Papillorenal sendrom olarak da bilinir. Böbrek ve göz etkilenir. Böbrek hipoplaziktir. Hipoplastik böbreği olan tüm olguların %10'unda sendrom görülür. Optik sinir tutulumu hafif veya ciddi olabilir. Bu nedenle, bazı olgularda görme kaybı olmayabilir. Renal Koloboma Sendromunda vezikoüreteral reflü, böbrek

kistleri, eklem hiperlaksitesi ve hafif işitme kayıpları olabilir. PAX2 gen mutasyonları, bu sendroma neden olur. Hastalık otozomal dominant kalıtılır (11).

2.2.3. Renal Tubuler Disgenezi

Renin-anjiyotensin sistemini kodlayan genlerdeki defekt sonucu gelişir. Kromozom 1q32, 1q42, 17q23 ve 3q24 genlerinde defekt ile ilişkili ACE, AGT, AGTR1 veya REN gen anomalileri, hastalıktan sorumludurlar. Otozomal resesif geçişlidir. Proksimal tübül yoktur veya yapısal olarak bozuktur. Kafatası kemiklerinde bozukluklar görülür. Anüri, oligohidroamnios, Potter yüzü, pes ekinovarus, ciddi hipotansiyon, geniş fontaneler hastalığın beklenen bulgularıdır (12).

2.2.4. Renal Kist ve Diyabet Sendromu

Otozomal dominant kalıtılır. Anormal böbrek gelişimi ve 25 yaş öncesi gelişen diyabet, 'maturity onset diabetes of the young' sendromun parçalarıdır. Renal kist, glomeruler anomaliler, primitif tübüller, bozuk toplayıcı sistem, oligomeganefron, genişlemiş renal pelvisler, anormal kaliksler, küçük böbrekler, tek böbrek, at nalı böbrek, hiperürisemik nefropati hastalığın böbrek bulgularıdır. HNF1- β geninde defekt görülür (13).

2.2.5. Townes-Brocks Sendromu

İmperfore anüs, anormal kulaklar, el anomalileri sendromun parçalarıdır. SALL1 geninde defekt vardır. Son dönem böbrek yetmezliği ve değişik böbrek anomalileri hastalığa eşlik eder (14).

2.2.6. Diğer hastalıklar

Allagile sendromu, JAGGED1 geninde defekt nedeniyle gelişir. Bu hastalarda renal kistler, multikistik displastik böbrek (MKDB), renal hipoplazi görülür (15). Beckwith-Wiedeman sendromuna renal displazi eşlik edebilir (16). Duane-Radial-Ray sendromu, el ve kol kemiklerinde anomaliler, kalp anomalileri,

işitme sorunlarının yanında, renal agenezi, ektopi ve malrotasyon anomalilerinin görüldüğü SALL4 geninde defektle karakterize bir hastalıktır (17). Ehler-Danlos sendromunda, COL5A, COL3A gen defektleri sonucu böbrekte hipoplazi, medüller sünger böbrek gelişebilir (18). Hipoparatiroidi-işitme kaybı-renal anomali sendromunda GATA3 geninde defekt mevcuttur. Renal displazi, sıklıkla sendroma eşlik eder (19). Kallman sendromunda KAL1, FGFH1, PROK2, PROK2R gen mutasyonları görülür. Toplumda 1/10.000-1/86.000 sıklıkla görülür. Hipogonadotropik hipogonadizm ilişkili gecikmiş puberte, koku duyusunun kaybı veya azalması başlıca bulgulardır. Bu olgularda genellikle tek taraflı renal agenezi görülebilir (20).

Pallister Hall sendromunda, polidaktili, kutanöz sindaktili, hipotalamik hamartomların görüldüğü tabloya imperfore anüs ve renal displaziler eşlik eder (21). Smith-Lemli-Opitz sendromunda, 7-hidroksi kolesterol redüktaz enzim defekti sonucu, tipik yüz görünümü, mikrosefali, mental retardasyon, davranış problemleri, hipotoni, beslenme güçlükleri yanında çeşitli kalp, akciğer, gastrointestinal sistem anomalileri olabilir. Böbrekte renal displazi, agenezi, duplikasyon, üreteropelvik bileşke darlığı ve vezikoüreteral reflü saptanır (22). Tübero sklerozda, renal kistler ve polikistik böbrek hastalığı TSC1 ve 2 genlerinde defekt sonucu gelişir (23). Zellweger sendromunda ise PEX1 gen defekti sonucu böbrekte kistik displazi görülür (24).

Mitokondrial hastalıklar, glikolizasyon bozukluğu tip 1, glutarik asidüri tip 1, karnitin-palmitoil transferaz eksikliği tip 2 hastalıklarında değişik metabolik durumlara renal agenezi, displazi, kistik anomaliler eşlik eder (24).

Kromozom anomaliler, sıklıkla böbrek anomalileri ile birlikte dir. Toplumda sık görülen Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Di-George sendromunda değişik böbrek anomalileri görülebilir. Down sendromunda (Trizomi 21), renal hipoplazi, glomerüler mikrokist, megaüreter, obstrüktif üropati, vezikoüreteral reflü, Klinefelter sendromunda, renal agenezi ve kistler, Turner sendromunda, at nalı böbrek, çift toplayıcı sistem, Di-George sendromunda renal agenezi, MKDB görülür (24).

2.3. İzole Renal Anomalilerin Nonsendromik Genetik Nedenleri

Renal anomalilerin çoğu izoledir. Tespit edilen mutasyonların çoğunluğu, TCF2 (HNF- 1 β), PAX2 mutasyonlarına bağlıdır. EYA1 ve SALL mutasyonlarına bağlı olgular bildirilmiştir. Glia türevi nötrofilik faktör (GDNF) veya onun üreterik tomurcukta eksprese olan reseptörünün (RET) inaktivasyonu, üreterik tomurcuk gelişiminde yetersizliğe yol açar (25). Farelerde yapılan çalışmalarda, GDNF'yi aktive ya da inaktive eden genler tanımlanmıştır. PAX2 ve WT1 gibi transkripsiyon genleri eksik olan farelerde, renal agenezi gösterilmiştir (26). FOXC2 mutasyonları da renal hipoplazi ile ilişkili bulunmuştur (27).

2.3.1. Renal Agenezi

Renal agenezi bir veya iki böbreğin tamamının olmaması olarak tanımlanır. Metanefroz döneminde meydana gelen bozukluklar patogeneze sorumludur. Renal ageneziye aynı tarafta üreter yokluğu da çoğunlukla eşlik eder. Bilateral renal agenezi, 1/5000 doğumda görülür. Karakteristik Potter sendromu (anhidramniyoz, displastik yüz, pulmoner hipoplazi) sıktır. Erken dönemde yapılan diyaliz ile artık yaşatılabilen olgular bildirilmeye başlanmıştır. Tek taraflı renal agenezi, genellikle asemptomatiktir. Geri kalan böbrekte eşlik eden anomali sıklığı fazladır. Renal ageneziye embriyonik dönemde aynı yerden gelişen (akraba diye tabir edilen) vertebra, genital organ, bağırsak ve anal anomaliler eşlik edebilir. Bunun yanında akraba olmayan organlarda kalp, trakea, kulak ve santral sinir sistemi anomalileri de eşlik edebilir. Renal agenezi tanısı ultrasonografi (USG) ve dimerkaptosüksinikosit (DMSA) sintigrafileri ile konulur. Ektopik yerleşimli böbreğin olmaması kuraldır. Tek böbrek agenezisi olan olgularda, diğer böbrekte kompensatuar hipertrofi gelişir. Eğer diğer böbrekte hipertrofi yoksa, renal displaziden şüphelenilebilir. Uzun dönemde hipertansiyon ve proteinüri gelişebilir. Bu olgularda, düzenli kan basıncı takibi ve idrar tetkiki yapılması önerilir. Sendromik olmayan agenezisi olan olguların 1. derece akrabalarında, %3 sıklıkla böbrek anomalileri saptanır. Bu nedenle, aile taraması yapılması da önerilmektedir (28).

2.3.2. Renal Hipoplazi, Displazi ve Polikistik Böbrek

Renal hipoplazi, primer olarak nefron sayısının az olduğu ve yapısal olarak bir böbreğin diğerine göre veya normale göre küçük olduğu durumdur. Toplumda en sık rastlanılan anomalidir. Tek taraflı hipoplazi 1/1.000, bilateral hipoplazi 1/5.000 olguda saptanır. Renal hipoplazi tek taraflı, çift taraflı, diffüz, segmental veya fokal olabilir. Eğer hipoplazi diffüz veya bilateral ise ilerleyen dönemlerde, hipertansiyon böbrek yetmezliği gelişme olasılığı yüksek olabilir. Metaplastik kıkırdak ve primitif keselerin gelişmediği bir durumdur. Doğumda kist olmasa bile, displastik yapı ilerleyen dönemlerde değişik büyüklüklerde ve yapıda kistlere sebep olabilir. Tek taraflı renal displazili olguların %30-50'sinde karşı böbrekte anomaliler saptanabilir. Otozomal dominant ve resesif polikistik böbreklerde, renal displazinin en ciddi formu olarak karşımıza çıkan hastalıklardır (29).

2.3.3. Multikistik Displastik Böbrek

Multikistik displastik böbrek, renal displazinin bir çeşididir. Prenatal USG'de, 1/3.000-1/4.000 sıklıkta bir görülür. Multikistik displastik böbrekte, birden fazla birbiri ile ilişkili olmayan kistler, birbirlerinden displastik bir parankim ile ayrılmıştır. Pelvikaliksiyel sistem her zaman anormaldir. Bu durumda, üreter ve üreteropelvik atrezide görülür. Etkilenen böbrek her zaman fonksiyonel değildir. Genellikle sporadik olarak gelişir. Sendromik türlerinde PAX2, EYA1, SIX1 gibi genler etkilenmiş olabilir. Prenatal sitomegalovirüs, enterovirüs, adenovirus enfeksiyonları da multikistik böbreğe sebep olabilir (30).

Ultrasonografide, birbirleri ile ilişkisiz, farklı büyüklüklerdeki kistlerin saptanması ve normal parankimin olmaması tipiktir. Dimerkaptosüksinik asit sintigrafisinde etkilenmiş böbrek fonksiyonu %0 olmalıdır. Diğer böbrekte de anomali olabilir. Multikistik displastik böbrek hayatın ileri dönemlerinde değişmeden kalabilir, büyüyebilir veya %54 olguda tamamen yok olabilir. Multikistik displastik böbrekte kalsifikasyonlar saptanabilir. Tesadüfen veya antenatal ultrasonografik inceleme esnasında saptanır. Olgularda idrar yolu enfeksiyonu hipertansiyonda saptanabilir. Hipertansiyon insidansı, %3 olarak bildirilmiştir (30).

2.3.4. Ektopik Böbrek

Böbrekler fetal dönemde asendan bir yol ile pelvisten renal fossaya çıkar. Böbreğin göçü ve rotasyonu antenatal 8. haftada tamamlanır. Ektopik böbrek olması gereken göçün gerçekleşmemesi sonucu oluşur. Nadiren beklenenden daha yukarı göçerek torasik böbrek anomalisi dediğimiz duruma sebep olabilir. Ektopik böbrek unilateral veya bilateral olabilir. Bilateral ektopik böbrekte, böbrek ortada füzyona uğrayabilir. Bu durumda iki pelvisli veya değişik sayıda üreterin görüldüğü pankek veya diskoid böbrek dediğimiz durum oluşur. Böbrek göç esnasında karşı tarafa geçerse buna çapraz ektopi denir. Genellikle asemptomatiktir. Fakat üreter obstrüksiyonu idrar yolu enfeksiyonu ve taşlar saptanabilir.

Tanı USG'de böbreğin normalden farklı bir yerde yerleştiğinin gözlenmesi ile konulur. Dimerkaptosüksinikasin ile böbrek fonksiyonlarına bakmak önemlidir. Hidronefroz varsa işeme sistoüretrografisi önerilir (31).

2.3.5. Renal Füzyon Anomalileri

İki böbreğin birleşik olduğu durumları belirtir. En sık görüleni at nalı böbrektir. At nalı böbrek 1/400-1/600 oranında ve erkeklerde daha sık görülür. At nalı böbrek patolojisinde böbrekler çoğunlukla orta hatta alt polden füzyonedir birleşirler, ancak lateralde olabilir. Birleşme genellikle renal parankim ile olur. Nadiren fibröz bir yapı ile birleşebilir. Embriyogenezde nefrojenik hücrelerin primitif tabaktan uygun olmayan göçleri ile 5. gestasyon haftasından önce geliştiği düşünülür. Eğer fibröz bir yapı ile bağlı ise 5. gestasyonel haftadan sonra birleşme gerçekleştiği düşünülür. Turner sendromunda daha sık olmakla birlikte, bazı sendromlarla birliktelik olabilir. Sıklıkla asemptomatiktir. Semptomatik olanlarda en sık bulgu karın ağrısıdır. Komplikasyonları obstrüktif üropati, genellikle üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, renal taş ve idrar yolu enfeksiyonudur. Diğer genitouriner anomaliler de eşlik edebilir. At nalı böbrekte değişik renal tümörler sıklıkla görülür. Renal hücreli karsinom, Wilms tümörü, adenokarsinom, malign teratom gelişebilir. Vezikoüreteral reflü ve eksternal basıya bağlı olarak hidronefroz siktir. Ultrasonografi yanında DMSA sintigrafik görüntüleme ve işeme sistoüretrografisi de yapılmalıdır (32).

3. HİPERTANSİYONUN TANIMI ve ÖLÇÜM METODLARI

3.1. Hipertansiyonun Tanımı

Hipertansiyon tanımı Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü ile Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüleri (Task Force) grubunun 4. raporuna göre 2004 yılında yeniden tanımlanmıştır. Bu rapora göre çocuklarda yaş, boy, cinsiyete göre uygun şartlarda yapılan üç veya daha fazla ölçümün ortalaması olan sistolik kan basıncı (SKB) ve/veya diyastolik kan basıncı (DKB) 90. percentil altı değerler normal kan basıncı, 90- 95 percentil arası değerler ile özellikle ergenler için 120/80 mm Hg ve üzeri değerler prehipertansiyon ve 95. percentil ve üzeri değerler hipertansiyon olarak tanımlanmıştır. Hipertansiyon tekrar alt gruplara ayrılmıştır. Doksan beşinci-99. percentiller arası (+5mm Hg) evre 1 hipertansiyon, >99. percentil (+5 mm Hg) değerler evre 2 hipertansiyon olarak tanımlanmıştır (33).

3.2. Patofizyoloji

Kan basıncını kalp debisiyle damar direnci belirler. Baroreseptör aktivasyonu, ekstraselüler hacim değişimleri, etkin dolaşan hacimi etkileyen hormonlar (atrial natriüretik hormon, mineralokortikoidler, anjiotensin) ve sempatik sinir sistemi kalp debisini değiştirir. Damar direnci ise anjiotensin 2 hücre içi kalsiyum, katekolamin, sempatik sinir sistemi, vazopressin gibi basınç artırıcılar ile atrial natriüretik hormon, endotel gevşetici faktörler, kininler, prostaglandin E2, prostasiklin gibi basınç azaltıcı faktörlerden etkilenir. Sodyum, kalsiyum ve potasyum seviyelerindeki değişimler de önemlidir. Günlük sodyum alımı ve atılımı bir denge içindedir. Sodyum retansiyonu fiziksel ve hormonal değişiklik yaparak glomerüler filtrasyon hızını değiştirerek kan basıncını artırabilir. Tuz tüketimiyle erişkin hipertansiyonu arasında yakın ilişki vardır. Sodyum tüketiminin çocukluk döneminde hipertansiyona sebep olmadığı, sadece SKB'nı 3.6 mm Hg, DKB'nı 2.2 mm Hg artırdığı anlaşılmıştır. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki artışlar, damar kontraktilitesini artırır. Kalsiyum, renin salınımını ve epinefrin sentezini artırarak sempatik sistemi aktive eder. Kan basıncını artırır. Potasyumdan zengin gıdaların tüketimi ile renin üretim ve salınımı azalır, natriürez artar, kan basıncını düşer.

Obezite, hiperinsülinemi ile sodyum geri emilimini ve sempatik tonusu artırarak kan basıncını artırır (34).

Kan basıncı yaşla birlikte değişiklik gösterir. Sistolik kan basıncı 0-2 ay arası hızla artar. İki ay bir yaş arası göreceli sabit kalır. Yaş ilerledikçe ve özellikle ergenlikte kan basıncı hızla yükselir. Kan basıncı özellikle 12-14 yaşları arası erkeklerde daha yüksektir. Erkeklerde kan basıncı yüksekliğinin olası sebepleri cinsiyet hormonları ile böbrek büyüklüğü olarak düşünülmektedir (34).

Boy ile kan basıncı arasında direkt bir ilişki vardır. Boy uzunluğu kan basıncını ağırlık artışına göre daha fazla etkiler. Fiziksel aktivite ile kan basıncı arasındaki ilişki erişkinlerde belirgindir. Fakat çocuklarda aynı önermenin doğru olmadığı anlaşılmıştır. Kısa süreli egzersiz kan basıncını düşürmemektedir (35). Randomize kontrollü bir çalışmada ise obez olgularda egzersiz ve diyet değişikliği kan basıncı değerlerine olumlu etki göstermiştir (36). Sedanter yaşam şekli SKB'yi artırmaktadır. Bu da obezitenin artışı ve hiperinsülineminin renin seviyelerini artırması ile ilişkilendirilmiştir (37).

Aile öyküsüyle hipertansiyon arasında yakın ilişki vardır. Bu da obezite, tuz tüketimi, yaşam şekli gibi benzer çevresel koşullarda yaşamayla ilişkilidir (38, 39). Monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere göre benzer kan basıncı seyri olduğu saptanmıştır (40).

Kan basıncı ile genetik faktörler arasında yakın ilişki mevcuttur. Primer hipertansiyon genetik ilişkisi, sekonder hipertansiyona göre daha fazladır. Hipertansiyona neden olan monogenik hastalıklar Liddle Sendromu (amiloid duyarlı epitelyal sodyum kanalı geni), tip 1-2 psödohipoaldosteronizm (WNK 1 veya 4 geni), glukokortikoid ile düzelen hipertansiyon (11 β hidroksilaz ve aldosteron sentaz geni), görünüşte mineralokortikoid fazlalığı (11 β hidroksidehidrogenaz mutasyonu), 11 β hidroksilaz eksikliği (CYP 11 β 1 geni), 17 α hidroksilaz eksikliği (CYP17 mutasyonu) hastalıklarıdır. SCNN1G, WNK1 gen polimorfizmleri hipertansiyon ile ilişkilidir (41).

Gitelman ve Bartter Sendromlarına neden olan bazı gen mutasyonları hipotansiyon ile ilişkilidir. Bunlar SCL12A3, SCL12A1 ve KCNJ1, NCC1, NKCC2 ve ROMK mutasyonlarıdır. Anjiotensin gen, anjiotensin dönüştürücü enzim geni, β 2

adrenerjik reseptör, G protein $\beta 3$ subünitesi ve “adducin” geni hipertansiyon ile ilişkilidir (42).

Düşük doğum ağırlığı olan bebeklerin hızlı büyüme atakları ile hipertansiyon arasında yakın ilişki vardır.

Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde azalmış nefron sayısı sodyum retansiyonunu artırarak hipertansiyona neden olur. Uzun süreli anne sütü alarak beslenme ile düzenli kan basıncı arasında direk ilişki saptanmıştır. Bu da hormonal etkiler, düşük sodyum alımı, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin koruyucu etkisiyle ilişkilidir. Uyku bozuklukları, uyku apne bozuklukları, düşük sosyoekonomik durumun hipertansiyona neden olduğu anlaşılmıştır (43).

Kan ürik asit seviyeleri endotel disfonksiyonuna neden olarak hipertansiyona neden olur. Homosistein seviyesi ile kan basıncı arasında direk ilişki mevcuttur. Vücut ağırlığı arttıkça homosistein seviyesi artmaktadır. Homosistein ve nitrik oksit seviyelerinin artması bozulmuş endotel disfonksiyonu ve artmış hipertansiyon sıklığı ile ilişkilidir (44).

Renin öncülü prorenin jukstaglomerüler hücrelerden sentezlenir. Renin afferent arteriöl basınç değişikliklerine duyarlıdır. Renin salınımı ile anjiotensin 1 serbest hale gelir. Anjiotensin dönüştürücü enzim aracılığı ile akciğerde anjiotensin 2' ye dönüştürülür. Anjiotensin 2, anjiotensin 2 reseptörünü uyararak vazodilatasyon ve natriürece neden olurken, anjiotensin 1 reseptörünü uyarırsa, aldosteron salınımını artırır. Vazokonstrüksiyon ve direk sodyum retansiyonuna neden olur. Aldosteron böbrek tübüllerinden sodyum geri emilimini artırarak ekstraselüler sodyum miktarını artırır (44).

Endotel işlev bozuklukları hipertansiyon gelişiminde önemlidir. Endotel metabolik olarak aktif bir yapıdır. Endotel damar tonusunu düzenler. Damar duvarının beslenmesini artırır. Endotel işlev bozuklukları damar duvarında sentezlenen vazodilatatör (endotel kaynaklı nitrikoksit) ile vazokonstriktör (endotelin 1) maddeler arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar (44).

3.3. Hipertansiyon ve Konjenital Renal Anomali İlişkisi

Brenner (45) böbrek kitlesi azalan farelerde fonksiyon gören nefron sayısının azalmasının geri kalan glomerülerde hemodinamik değişikliklere sebep olarak hipertansiyona neden olduğunu göstermiştir. Buna hiperfiltrasyon hipotezi denilmiştir. Tek fonksiyone böbreği olan olgularda azalan böbrek kitlesi hiperfiltrasyona neden olmaktadır. Paradoksal olarak canlı böbrek vericilerinde uzun süreli izlemde göreceli olarak sabit böbrek fonksiyonu saptanmıştır (46).

Tek böbreği olan olguların %20-50' sinde hayatın ilerleyen dönemlerinde (yaklaşık 30'lu yaşlarda) diyaliz ihtiyacı gözlenmiştir. Mikroalbuminüri ile hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. "Kidney of monofunctional origin" (KIMONO) çalışmasında tek fonksiyone böbreği olan olguların beşte birinde hipertansiyon saptanmıştır (47). Bir diğer çalışmada prehipertansiyon olan olgular, hipertansiyonlu olgulara eklendiğinde olguların üçte birinde kan basıncı yüksekliği tespit edilmiştir. Ek olarak yetersiz dipping (%38) bu olgularda bulunmuştur (48).

Tek fonksiyone böbreği olan olgularda fizik inceleme esnasında ölçülen tek kan basıncı değeri ile hipertansiyonun kaçırıldığı ve bu olgularda ambulatuvar kan basıncı ölçümünün gerekli olduğu görülmüştür (47).

Tek fonksiyone böbrekli olgularda kötü renal gidiş hakkında fikir veren diğer bir test ise sistatin C'dir (49).

3.4. Hipertansiyon Ölçüm Metodları

Task Force 4. raporuna göre üç yaş üzeri tüm olguların kan basıncı hastane ziyaretlerinde ya da yılda en az bir kere ölçülmelidir. Üç yaş altındaki olgularda prematürite, düşük doğum ağırlığı, yeni doğan döneminde yoğun bakımda yatış öyküsü, konjenital kalp hastalığı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, hematüri, proteinüri, bilinen böbrek hastalığı, organ nakil öyküsü, kanser tanısı, kan basıncını yükselten ilaç öyküsü gibi riskli durumlar varsa bu olgularda kan basınçları periyodik olarak takip edilmelidir. Tercih edilen ölçme yöntemi oskültasyon metodudur. Manşon boyu ve eni çocuğun üst kol uzunluğuna uygun olmalıdır.

Osilometrik yöntem ile 90. persentil üzerine çıkan tüm değerler oskültasyon metodu ile tekrar edilmelidir. Oskültasyon metodu ile ölçümün osilometrik yöneme göre daha değerli olduğu belirtilmektedir. Standart sfigmomanometre ile brakial arter üzerine yerleştirilmiş steteskop kullanılarak ölçülen yöneme oskültasyon yöntemi denir. Steteskop manşon altına hiçbir zaman yerleştirilmemelidir. Kan basıncını etkileyen ilaçların ve yiyeceklerin tüketilmediği mutlaka not edilmelidir. Ölçüm öncesi çocuk hasta beş dakika dinlendirilmeli, sırtı arkaya yaslanmış bir şekilde ayakları yere basarken sağ kol ölçen kişi tarafından hafifçe desteklenerek kalp seviyesinde ölçüm yapılmalıdır. Sağ kol ölçüm için tercih edilen taraf olmalıdır. Çünkü aort koarktasyonu gibi bir durum söz konusu ise sol tarafından yanlış düşük değerler elde edilebilir (33).

Tablo 1. Kan basıncı ölçümünde kullanılan manşon boyutları (33).

	En (cm)	Boy (cm)	Maksimum kol çevresi
Yenidoğan	4	8	10
Sütçocuğu	6	12	15
Çocuk	9	18	22
Ergen	10	24	26

Kullanılacak manşon kesesinin eni orta kol çevresinin %40'ı, uzunluğu ise kol çevresinin %80-100'ü olmalıdır. Manşon şişirilirken brakial nabız osküte edilmeli, Korotkof birinci sesi sistolik, Korotkof beşinci sesi ise diyastolik kan basıncı olarak kabul edilmelidir. Bazı olgularda ve bir yaşından küçük çocuklarda Korotkof beşinci sesi duyulmadığı için Korotkof dördüncü ses diyastolik kan basıncı olarak kabul edilmelidir. Standart alet civalı manometreler olmasına rağmen civa toksik olduğu için havalı manometreler oskültasyon için önerilebilir. Ama yılda en az iki kez kalibre edilmelidir (33).

Osilometrik aletler ise ortalama arteriyel basıncı ölçerler. Daha sonra sistolik ve diyastolik kan basınçlarını otomatik olarak hesaplarlar. Osilometrik aletlerle ölçülen kan basınçları düzenli aralıklarla oskültasyon yöntemi ile doğrulanmalıdır.

Osilometrik aletler ile hastalar evde rahatlıkla kan basınçlarını ölçebilirlerken, ayrıca yenidoğanlar ve yoğun bakımda yatan hastaların kan basıncı izleminde kolaylıkla kullanılabilir bir yöntemdir.

Flush yönteminde, el yukarıya kaldırıldıktan sonra avuç içi beyazlaşana kadar kol manşon ile sıkılır. Basınç saniyede iki-üç mm Hg azaltılırken avuç içinin ilk pembeleştiği basınç SKB olarak değerlendirilir. Flush yöntemi ile elde edilen değer oskültasyon tekniğine göre 10-12 mm Hg daha düşüktür, günümüzde hiç kullanılmamaktadır (33).

Doppler yöntemi ile ölçümlerde, sistolik kan basıncı diyastolik kan basıncına göre daha doğru olarak saptandığı anlaşılmıştır. Doppler ve osilometrik yöntemlerle ölçülen değerlerin standardizasyonu henüz yapılmamıştır. Bu nedenle bu yöntemlerle yapılan ölçümlerin güvenilirliği tartışmalıdır.

Ambulatuvar kan basıncı görüntülemesi, taşınabilir kan basıncı ölçer alet ile, kan basıncı değerleri, belirlenmiş bir süre boyunca (genellikle 24 saat boyunca) ölçülür. Genellikle gündüz her 20 dakikada, geceleri ise her 30 dakikada ölçüm alınır. Ambulatuvar kan basıncı görüntülemesini yorumlarken çocukların günlük aktiviteleri not edilmeli, uyku ve uyanıklık dönemleri sorgulanmalıdır. Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile olgunun kan basıncı sirkadiyen ritmi belirlenir. Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile gün boyunca ölçülen tüm değerlerin ortalaması bulunabilir. Buna ortalama kan basıncı “mean arterial pressure” denir. Gündüz ve gece boyunca ölçülen değerler ile kan basıncı yükü hesaplanabilir. Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu hipertansiyon, gizli hipertansiyon, beyaz önlük hipertansiyonu tanısında, hipertansif organ hasarı riskinin belirlenmesinde, ilaç tedavisi alan olgularda tedaviye yanıtın veya hasta hipotansiyon atakları geçiriyorsa kan basıncı düşüklüğünün belirlenmesinde kullanılabilen güvenilir bir yöntemdir. Ayrıca epizodik hipertansiyon, kronik böbrek hastalığına bağlı hipertansiyon ataklarının saptanması, diyabetik ve otonomik disfonksiyonu olan hastaların kan basıncı seyirini gözlemekte kullanılabilir. Kan basıncı yükü olgunun 24 saatlik ölçümlerinde yaş, boy, cinsiyete göre kan basıncı değeri 95. persentilden kan basıncı sayısı olarak tanımlanır. Erişkinler de ise 140/90 mm Hg’yi geçen değer sayısı o yüksek olan ölçüm sayısının toplam ölçüm sayısına oranı (%) olarak tanımlanır. Kan

basıncı yükü %25 üzerinde ise hipertansiyonu, %40 üzerinde ise hedef organ hasarı riskinin arttığını düşünmek gerekir (33).

Ambulatuvar kan basıncı değerlerinin çocuklarda standardizasyonu Amerika, İspanya, Almanya ve Tayvan'dan gelen raporlar ile belirlenmiştir (50-53). Soergel ve ark (50) ile Wuhl ve ark. (54) çalışma sonuçları çocuklar için referans olarak alınması önerilmektedir.

Kan basıncı fiziksel aktivitenin azalması, emosyonel faktörler, sempatik sinir sistemi ve hormonların etkisi ile uykuda düşer. Sağlıklı bireylerde ortalama kan basıncının uykuda %10' un üzerinde düşüş olması beklenir. Buna "dipping"denir. Eğer gözlenmesi gereken bu düşüş olmazsa buna "nondipping" denilir. "Non-dipping" özellikle esansiyel hipertansiyon gelişiminin ilk bulgusu olabilir. "Non-dipper" hastalarda hipertansiyona bağlı organ hasarı riski artmıştır. Kan basıncı uykuda yükseliyor ise buna ters kan basıncı ritmi denilir. Uykunun non REM fazında %15-20 düşüş görülebilir. REM döneminde hafifçe bir artış saptanabilir. Yine de uyanıklık dönemindeki kadar yüksek değildir. Kan basıncı uyanma döneminde sempatik sistem aktivasyonu, renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızındaki artış ile doğru orantılı olarak artar (55).

Diaz ve Garin (55) çocuklarda hipertansiyon tanımlamasında Orta Avrupa ve Amerikan "Task Force" kriterlerinin karşılaştırıldığı bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada 6-20 yaş arasında hipertansiyon araştırılan 169 çocuğa kan basıncı görüntülemesi uygulanıp veriler her iki kritere göre değerlendirilmiştir. "Task Force" için kan basıncı yükü %25, %35 ve %50 olarak üç farklı sınırlar alınmış ve sonuçta gündüz SKB değerlerinin "Task Force" kriterleri alındığında daha yüksek, gece ise DKB değerlerinin daha yüksek olduğu, kan basıncı yükü \geq %50 alındığında ise hipertansif hasta sayısının daha fazla olduğu bildirilmiştir (55).

3.5. Hipertansiyonun Epidemiyolojisi

3.5.1. Hipertansiyonun Prevalansı

Tekli ölçümde yaş, boy, cinsiyete göre 95 persentil üzerinde tansiyonu olan olgular çocukların %5'ini oluşturur. Tekrarlayan ölçümlerde ise hipertansiyon tanısı alan olguların sayısı %1 dir (56).

Bir diğer çalışmada tekrarlayan ölçümlerde sistolik hipertansiyon %0,8, diyastolik hipertansiyon %0,4 çocukta saptanmıştır (57). Son yapılan çalışmalarda Amerika'da obezitenin hızla yayılması ile hipertansiyon sıklığı %5'e çıkmıştır (58, 59). Değişik ülkelerde çalışmalara göre hipertansiyon sıklığı %1-22 arasında değişmektedir (60). Türkiye'den yapılan bir çalışmada 2.478 okul çağı çocuğunun %14'ünde prehipertansiyon, %5'inde hipertansiyon saptanmıştır (61). Çocukların çoğunluğunda hipertansiyon şiddeti orta derecelidir ve etiyolojik olarak çoğunlukla primer hipertansiyon saptanır. Prehipertansiyon ise %5,4 ile %15,7 olarak saptanmıştır. Beyaz önlük hipertansiyonu tanısı, olgunun ancak ambulatuvar kan basıncı ölçümleri normale konulabilir. Beyaz önlük hipertansiyonu prevalansı yaklaşık %13 ile %90 arasında değişmektedir (62,63). Beyaz önlük hipertansiyonu olan yetişkinlerde kardiyovasküler hastalık riski, hipertansiyon tanısı alan olgulara göre daha düşükken, normal tansiyonu olan insanlara göre risk artmış olarak saptanmıştır (64). Çocuklarda beyaz önlük hipertansiyonu prehipertansif olma açısından riskli bulunmuştur. Beyaz önlük hipertansiyonu olan olgularda sol ventrikül kitle indeksi artmıştır (65).

Maskelenmiş hipertansiyon doktor kontrolünde saptanmayıp ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonunda hipertansiyon saptanan olgulardır. Maskelenmiş hipertansiyonu olan olgular organ hasarı açısından artmış riske sahiptir. Maskelenmiş hipertansiyon çocuklarda sıklığı %7,6-26 arasında değişmektedir (66). Maskelenmiş hipertansiyonu olan olguların vücut kitle indeksi (VKİ), ailede hipertansiyon öyküsü, sol ventrikül kitle indeksi ve sol ventrikül hipertrofi sıklığı normal popülasyona göre daha yüksektir.

3.6. Hipertansiyonun Etiyolojisi

Hipertansiyon etiyojisi yaşıa göre değişir. Yenidoğanlarda renal arter trombozu, renal ven trombozu, KRA, aort koarktasyonu, renal arter stenozu, bronkopulmoner displazi en sık görülen sebeplerdir. Süt çocukluğundan 6 yaşıa kadar olan dönemde renal parankimal hastalıklar, renal arter stenozu, steroid kullanımı, semptomimetik ilaçlar başta olmak üzere ilaçlar ve endokrin sebepler sık olarak görülür. Altı-10 yaş arası olgularda, renal parankimal hastalık, renal arter stenozu, esansiyel primer hipertansiyon sıktır. Ergenlik döneminde ise hipertansiyonun en sık sebepleri yetişkinlik dönemine benzer şekilde esansiyel hipertansiyon, beyaz önlük hipertansiyonu, renal parankimal hastalıklar, uyuşturucu madde ve ilaç kullanımı ve endokrin sebeplerdir (67).

Hipertansiyona sebep olan renal ve kardiyovasküler sebepler, fibromusküler displazi, intimal fibromusküler dizplazi (nörofibromatozis tip 1, Williams sendromu ilişkili), arteritler (Kawasaki, Takayasu gibi), böbrek transplant olgularında renal arter stenozu, kronik renal allograft nefropatisi, yenidoğanda arter ven kateterizasyonu ilişkili sebepler, neoplaziler (Willms, nöroblastom, feokromositoma, nörofibrom, lenfoma), perirenal hematoma ve travmalar, retroperitoneal fibrozis, konjenital fibröz bantlardır. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı hipertansiyonun en sık sebebi ise aort koarktasyonudur (67).

Renal parankim ilişkili hastalıklardan ise akut glomerülo nefritler (akut poststreptokoksik glomerülo nefrit, immünglobulin A nefropatisi, meningokoksik glomerülo nefrit, hızlı ilerleyen glomerülo nefrit, fokal sklerozan glomerülo nefrit), sistemik vaskülitler (Henoch-Schönlein Purpura, antinökleer sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit, poliarteritis nodoza, sistemik lupus eritamotizis, hemolitik üremik sendrom, intersitisyel nefritler, polikistik böbrek, medüller kistik hastalıklar, orak hücreli anemiler, Liddle sendromu, vezikoureteral reflü, obstrüktif üropati, MKDB, at nalı böbrek, segmental hipoplaziler sayılabilir.

Endokrin hastalıklardan feokromasitoma, paraganglioma, tiroid hastalıkları, cushing sendromu, hiperaldosteronizm, konjenital adrenal hiperplazinin bazı türleri (11 β hidroksilaz eksikliği, 17 α hidroksilaz eksikliği) ve hiperkalsemi yapan bazı endokrin hastalıklar sayılabilir.

Diğer sebeplerle hipertansiyona neden olan durumlar, kafa içi basınç artış sendromu, nöbetler, status epileptikus, Riley-Day sendromu, siklik kusma sendromları, polisitemi, anestezi ilaçları, oral kontraseptifler ve genç yaşta hamileliktir (67).

3.6.1. Primer Hipertansiyon

Hipertansiyonu olan bazı olgularda altta yatan etiyoloji bulunamazsa buna primer hipertansiyon veya esansiyel hipertansiyon denilir. Çocuklarda primer hipertansiyon sıklığı Amerika' da %48-69 arasındadır. Primer hipertansiyonun en temel sebebi artmış VKİ'dir (68). Primer hipertansiyon anjiyotensin ve renin gen polimorfizmleri ile ilişkili olabilir. Düşük doğum ağırlığı, annenin gebeliğinde proteinden fakir beslenmesi, gebelikte sigara içmesi gibi faktörler primer hipertansiyona zemin hazırlar.

Primer hipertansiyonu ve beyaz önlük hipertansiyonu olan olgularda sempatik sinir sistemi aktiftir. İstirahat taşikardisine daha sık rastlanır. Primer hipertansiyon, stres faktörlerine, duygusal değişikliklere duyarlıdır. Artan obezite prevalansı primer hipertansiyon sıklığını artırmıştır. Obezitede hiperinsülinemi ve hiperleptineminin tetiklediği, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, kan basıncı yükselmesine neden olur. Obezite böbreğin yapısını bozarak daha fazla tuz ve su tutulmasına neden olur. Renin anjiyotensin sistemi (RAS) aktivasyonu sonucu afferent glomerüler arter vazokonstrüksiyonu ile su ve tuz tutulumu artar. Oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu bu olgularda primer hipertansiyon etyolojisinde sayılabilecek diğer faktörlerdir. Hiperinsülinemi renin sistemini direk olarak aktive eder. Ürik asit seviyesi yüksektir. Primer hipertansiyonu olan olguların, sağlıklı bireylere göre tuza daha hassas olduğu saptanmıştır (69).

3.6.2. Sekonder Hipertansiyon

Sekonder hipertansiyon altta yatan bir hastalığa ikincil gelişir. Bir çocukta hipertansiyon tespit edilmiş ise aksi ispat edilene kadar sekonder hipertansiyon olarak kabul edilip araştırılmalıdır. Çocuklarda kan basıncı normal değerlerinin oluşturulmadığı yıllarda, kan basıncı ölçümü nadiren yapılır ve hipertansiyon

saptandığında değerler günümüz standartlarına göre çoğu zaman ağır hipertansiyon sınırlarında olurdu. Çok yüksek kan basıncı değerlerinin genellikle sekonder hipertansiyonda görülmesi nedeniyle de çocuklarda hipertansiyonun her zaman sekonder olduğuna inanılırdı. Zaman içinde daha sık ve düzenli kan basıncı ölçümlerinin yapılması, çocukların normal kan basıncı değerlerinin daha iyi bilinmesi, bu kavramın giderek değişmesine yol açmıştır.

Sekonder hipertansiyon etiyolojisinde rol alan hastalıklar olgunun yaşına göre değişir. Hipertansiyon, çocuklarda altta yatan renal ya da endokrin bir hastalığa bağlı gelişen sekonder hipertansiyon, erişkinlere göre çok daha sık görülür. Sekonder hipertansiyonun prevalansı yaşa ve hipertansiyonun ağırlığına göre değişir. On yaşından küçük hipertansif çocuklarda yapılan bir çalışmada hipertansiyonun %90'ında sekonder, %10'unda esansiyel hipertansiyon saptanmıştır (70).

3.7. Hipertansiyonun Değerlendirilmesi

Kan basıncı yüksek saptanan bir çocuğun değerlendirilmesindeki amaç, hipertansiyon varlığını doğrulamak, hipertansiyon nedenini belirlemek, eşlik eden hastalık olup olmadığını araştırmak, hedef organ hasarını değerlendirmek son olarak tedavi yaklaşımını ve prognozu etkileyecek diğer kardiyak risk faktörleri ve klinik durumu belirlemektir (71).

3.7.1. Öykü ve Fizik Muayene

Çocuklarda yüksek kan basıncının primer ya da sekonder olup olmadığına karar verebilmek için öykü ve fizik muayene çok önemlidir. Öyküde ilk aşamada hastada hipertansiyon düşündürebilecek baş ağrısı, sersemlik, çift görme, kusma, burun kanaması gibi bulguların varlığı sorgulanmalıdır. Daha sonra olası ikincil hipertansiyon bulguları araştırılmalıdır. Örneğin enürezis, poliüri, hematüri, ödem böbrek hastalıklarını, çarpıntı, göğüs ağrısı, efor dispnesi kalp hastalıklarını, artrit, döküntü ve kilo kaybı bağ dokusu hastalıklarını düşündürmelidir. Olgunun daha önceki sağlık durumu ve kullanılan ilaç tedavileri öğrenilmelidir. Bunun yanısıra geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonlarına bağlı gelişen reflü nefropatisinin hipertansiyon nedeni olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca hipertansif çocuğun diyet, fiziksel

aktivite ve spor konusundaki alışkanlıkları belirlenmelidir. Ergenlerde madde bağımlılığı, sigara, oral kontraseptif ve anabolik steroid kullanım öyküsünün de çok iyi değerlendirilmesi gereklidir (72).

Aile öyküsünde birinci ve ikinci derece akrabalarda esansiyel hipertansiyon, miyokard enfarktüsü, inme, böbrek hastalığı, diabetes mellitus ve obezite olup olmadığı araştırılmalıdır. Hipertansif bir çocuğun akrabalarında yukarıdaki durumlardan herhangi birinin erken yaşta görülmesi tanısal açıdan büyük önem taşır. Aile bireylerinde hipertansiyon nedeni olabilecek polikistik böbrek hastalığı, nörofibromatozis, feokromositoma gibi kalıtsal hastalıklar sorgulanmalıdır (73).

Hipertansif bir çocukta ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Çocuğun büyümesi değerlendirilmelidir. Ağırlık, boy, VKİ cinsiyet ve yaşına göre normal değerler ile karşılaştırılmalıdır. Büyüme geriliği olan hipertansiyonlu çocuklar kronik böbrek yetmezliği, hipertiroidi, feokromositoma, adrenal hastalıklar ve Turner sendromu açısından değerlendirilmelidir. Aort koarktasyonunu dışlamak için hipertansif her çocuğun dört ekstremitelerinden de kan basıncı ölçülmelidir (74).

3.7.2. Tanısal Değerlendirme

Hipertansiyon çocukluk döneminde ortaya çıkmışsa tanısal araştırma tam olarak yapılmalıdır. Tam bir öykü ve fizik muayene sonrasında hipertansiyonlu çocuğun araştırmasına yol gösterecek bir akış diyagramı geliştirilmiştir (71).

Fizik muayene ve öykü ile altta yatan hipertansiyon nedeni belirlenebiliyor ise başlangıç tetkikleri o yönde planlanır. Ancak fizik muayene ve öykü ile herhangi bir ipucu elde edilemiyor ise yaş grubuna göre en sık hipertansiyon nedenine göre testlere bağlanmalıdır. Çocuk yaş grubunda sekonder hipertansiyonun en sık nedeninin böbrek parankim hastalıkları olabileceği düşünülmelidir. Bu amaçla, başlangıçta tarama testleri olarak tam idrar analizi, tam kan sayımı, elektrolitler, üre, kreatin, idrar kültürü ve gerekirse üriner sistem USG'si yapılmalıdır. Bunun yanısıra yaştan bağımsız olarak ciddi kan basıncı yükseklikleri, acil ileri incelemeyi gerektirir. Tanısal değerlendirmenin diğer bir boyutu hipertansiyonun akut veya kronik ayırımı için hedef organ hasarının belirlenmesidir. Hedef organ hasarının varlığı hem akut veya kronik ayırımında hem de tedavi kararını vermede önemli bir

gösterge'dir. Hipertansif çocuklar hedef organ hasarı açısından değerlendirilirken retinopati açısından göz dibi muayenesi yapılmalıdır.

Çocuklarda telegrafi ve elektrokardiografi, sol ventrikül hipertrofisi açısından daha az duyarlı yöntemler olmakla beraber tanıyı destekler. Ekokardiyografi ile interventriküler septum ve posterior ventrikül duvar kalınlığı değerlendirilmelidir. Çocuklarda hipertansiyon değerlendirilmesi amacıyla 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu kullanımı giderek artmaktadır. Çocuk ve ergenler için ayaktan kan basıncı normallerinin belirlendiği çalışmalar mevcuttur. Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ilaç tedavisinin kararını vermekte oldukça yararlıdır (71, 73, 74).

4. ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Vasküler endotelin parakrin, endokrin ve otokrin fonksiyonları olduğu anlaşılmıştır. Endotel organ olarak kabul edilirse vücuttaki ağırlığı 100-500 gramdır fakat kapladığı alan yaklaşık 350 m²'dir. Endotel hücreleri damarın endotel tabakasını oluşturur. Endotel yarı geçirgen tek katmanlı bir yapıdır. Vasküler tonus ve hemostaz oluşumunda çok önemli görevleri vardır. Prenatal olarak hemanjioblast denilen hematopoetik hücrelerden köken alan endotel öncül hücrelerine ve sonra endotel hücrelerine dönüşür. Vaskülogenez postnatal dönemde devam eder. Kemik iliğindeki progenitör hücreler, periferik kan, karaciğer ve yağ dokusundaki yeniden damarlanmayı sağlamak için yetişkinlik döneminde de aktif olarak çalışır (75-79).

Damar yüzeyinde iyon kanalları aracılığıyla iyon değişimi ve bazı reseptörler aracılığı ile protein transferleri olabilir. Protein transferleri nitrik oksit, prostasiklin gibi vazomotor faktörlerin salınımını sağlar. Bunun yanında damarların gevşemesinde etkili endotel ilişkili hiperpolarize faktörlerin salınımı olur. Gevşemenin uyarılması trombin, bradikinin, adenzindifosfat veya kan akımı ve basınçtaki değişimlerle olur. Kasılma ise tromboksan A2, endotelin 1, anjiotensin 2, prostaglandinler, reaktif oksijen türleri, serbest radikaller, prokoagülanlar ve protrombotik faktörler ile olur (75-79).

Fizyolojik olarak damar duvarındaki zedelenmeler sonrası değişik sinyaller aktifleşerek damar kan akımı yavaşlatılır. Vazokonstriksiyon, hemostazı sağlayan plak oluşumu, koagülasyon kaskadının aktifleşmesi, endotel öncül hücrelerinin salınımı ile endotel hücrelerinin sentezi, düz kas hücreleri ile damar yüzeyinin tamiri ve son olarak fibrinolizin gelişmesi ile zedelenen damar tamir edilir (75-79).

Endotel disfonksiyonu özellikle nitrik oksit (NO) gibi vazodilatatörlerin fonksiyonunu kaybetmesi, vazokonstriktörlerin aşırı aktive olması ve vazodilatasyonun gerçekleşmemesi ile karakterizedir. Mekanik, fonksiyonel, yapısal herhangi bir değişiklik, türbülant kan akımı, vasküler yeniden yapılanma gibi durumlar endotel disfonksiyonuna neden olur (75-79).

Hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığında ise Endotel disfonksiyonu (EDF) nedeniyle damarın tekrar tamir edilmesi zorlaşır. Endotel disfonksiyonu, hipertansiyonun erken evrelerinde gelişen ve geri dönebilir bir durumdur (75-79).

Endotel disfonksiyonu serum hücreler arası adhezyon molekülü , vasküler hücre adhezyon molekülü, E-selektin, P-selektin, von Willebrand faktör ve mikroalbuminüri seviyeleri ölçülerek tespit edilebilir. Endotel disfonksiyonunda CD34⁺, KDR⁺, CD133⁺ hücre sayısı azalmıştır. Endotel disfonksiyonunda dolaşan olgun endotel hücre sayısı artmıştır.

Endotele ait mikro yapılarında EDF'de arttığı saptanmıştır (75-79).

Endotel disfonksiyonunu saptamada kullanılan brakial arterin akım ilişkili dilatasyonu invazif olmayan kolayca uygulanabilen bir tekniktir. Bu yöntemde USG, lazer doppler incelemeleri ile brakial arter çapı değişimleri nabız dalga analizleri ve nabız şiddeti ölçülebilir.

Kardiyak kateterizasyon ile de endotel disfonksiyonu saptanabilir. Fakat yöntem oldukça invazifdir (75-79).

4.1. Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO) temel vazodilatatördür. Bunun yanında hemostazın sağlanmasında da temel görevi vardır. Nitrik oksit yağda çözünen bir moleküldür, yarılanma ömrü birkaç saniyedir. Nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından sentezlenir. Üç tip NOS vardır; NOS1, NOS2, NOS3 olarak adlandırılır. NOS2, NOS3 endotelde bulunur. Nitrik oksit sentaz üç aynı zamanda endotelial NOS (eNOS) olarak da adlandırılır (75-79).

Endotelial NOS damar dilatasyonunda görevlidir. NO sentezi için öncelikle NADPH ile arjinin oksidasyona uğrar. Hidroksilasyona uğrayan L-arjinin'in L-sitrülin'e dönüşümü esnasında NO oluşur. NOS aktivitesi flavin-adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN) ve tetrahidrobiopterin (BH4) aracılığı ile artırılabilir (75-79).

Hipertansif olgularda artmış L-arjininin seviyelerine rağmen, L-arjininin yetersiz salınması nedeni ile yeterli NO oluşumunun sağlanmadığı anlaşılmıştır.

Hipertansif olgularda L-arjinin desteğinin endotel disfonksiyonunu azalttığı saptanmıştır (75-79).

L-arjinin seviyesini, endojen bir analogu olan asimetrik dimetil arjinin seviyesinin artışı azaltır. Asimetrik dimetil arjininin esansiyel hipertansiyonda arttığı saptanmıştır (75-79).

Tetrahidrobiopterin eksikliği endotel disfonksiyonuna sebep olur. Hipertansif modellerde azalmış BH4 seviyesi saptanmıştır. Tetrahidrobiopterin desteği ile hayvanların sistolik kan basınçlarında anlamlı azalma olduğu saptanmıştır (75-79).

Reaktif oksijen türleri eNOS'un aktivasyonunu inhibe ederek NO üretimini azaltır. Reaktif oksijen türleri peroksidasyonu, vazokonstrüksiyonu, apopitozisi, lipid peroksidasyonunu inflamasyonu tetikleyerek endotel disfonksiyonuna neden olur. Antioksidan tedavinin hayvansal modellerde faydalı olabileceği gösterilmiştir (75-79).

4.2. Endotel İnflamasyonu

Hipertansiyonda düşük düzeyli endotel inflamasyonunun ateroskleroz ve kardiyovasküler komplikasyonları ve uç organ hasarının gelişiminde etkili olduğu saptanmıştır. Hipertansif olgularda tümör nekrozis faktör α , CRP, interlökin 1 ve 6, anjiotensin 2 gibi birçok inflamatuvar faktörün arttığı saptanmıştır. Yüksek damar içi basıncı lökosit adezyonunu artırır. Hücreler arası adhezyon molekülü, vasküler hücre adhezyon molekülü, E-selektin ve monosit kemoatraktan faktörü gen ekspresyonlarının hipertansif hayvan modellerinde arttığı saptanmıştır. Lökosit adezyonunun artışında anjiotensin 1 ve 2 reseptörleri etkilidir. Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu ile bu reseptörlerin sayıca arttığı saptanmıştır (75-79).

4.3. Arjinaz

Arjinaz, L-arjinini üre ve L-ornitine parçalayan enzimdir. İki tür arjinaz enzimi vardır. İnsan endotel hücrelerinde temel görevli olan arjinaz 2'dir. Arjinaz, eNOS ile yarışarak NO seviyelerini düzenleyen bir enzimdir. Arjinaz seviyelerinin hipertansiyonda arttığı saptanmıştır. Hipertansif hayvan modellerinde 10 hafta

boyunca arjinaz inhibitörü ile tedavi sonrası kan basıncının anlamlı düştüğü saptanmıştır. Arjinaz ile tedavi edilen hipertansif hayvanlarda aterosklerozun azaldığı, reaktif oksijen türlerinin üretiminin azaldığı, endotel iyileşmesinin hızlandığı belirlenmiştir (75-79).

4.4. Endotel Fonksiyon Bozukluğu Tanı Yöntemleri

Kan damarlarının içini döşeyen tabaka olan endotel, önemli dengeleyici rolleri olan bir organdır. Normal endotel fonksiyonlar tromboz ve trombolizin kontrolü, vasküler duvar ile trombosit ve lökositlerin etkileşimi ve vasküler büyüme ve tonusun kontrolünü içerir. Sağlıklı endotel, kardiyovasküler sistemin kontrolünde antihipertansif rol oynar. Hipertansiyon ve ateroskleroz gibi hastalıklarda da vazokonstriksiyon, inflamasyon, lökosit adezyonu, tromboz ve anormal vasküler büyüme süreçlerine neden olur. Aterosklerozun, semptomlar başlamadan önce uzun bir prelinik sessiz döneme sahip olduğunun anlaşılması, asemptomatik olgularda erken vasküler bozuklukların tanısı için metotlar geliştirilmesi yönünde ilgi uyandırmıştır. Endotel disfonksiyonunun aterosklerozda başlatıcı lezyon olduğunun düşünülmesi, endotel disfonksiyonu tanısı için endotele bağlı vazodilatasyonun veya endotelden salınan hücresel veya moleküler ürünlerin tanı testi olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür, (Tablo 2), (80). İdeal olarak endotel fonksiyonunu tesbit edecek olan testin güvenilir, invazif olmayan, kolayca ulaşılabilir, subklinik aterosklerozu tesbit edebilen, riski belirleyebilen ve tedaviye cevap verebilen özelliklerde olması gerekir. Ek olarak, endotel disfonksiyonu tek formda karşılaşılan bir olay olmadığı için aterojenik endoteli birden fazla özelliği ile değerlendirebilmelidir. Şu an pratikte böyle bir test bulunmamakla birlikte çalışmalar endotel bağımlı vazoaktivite ile endotel fonksiyonunun dolaşan belirteçleri üzerine yoğunlaşmıştır (81).

4.4.1. Ultrasonografik Metod

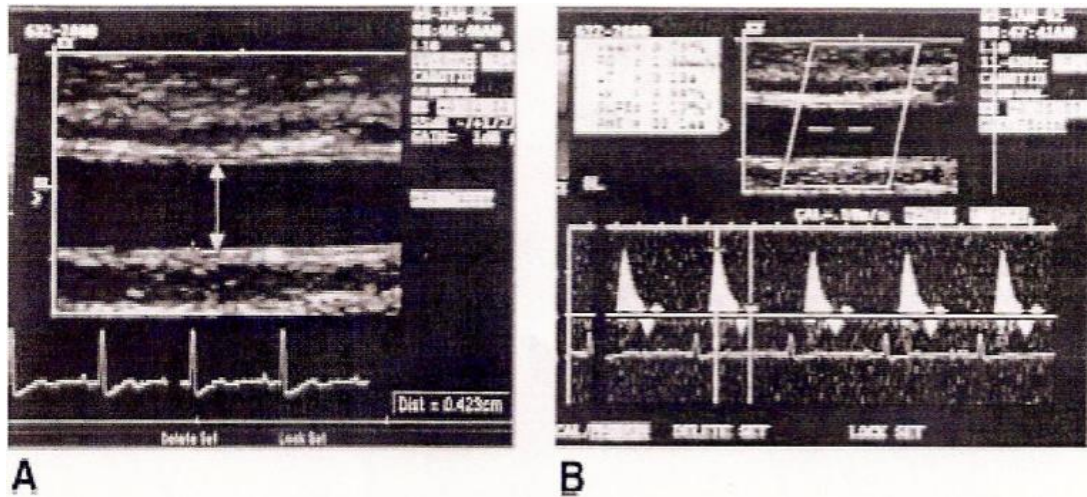
İlk olarak 1992'de, Celermajer ve ark. (82) tarafından femoral ve brakiyal arterde akıma bağlı vazodilatasyonu değerlendirmek için tanımlanmış bir yöntemdir. Brakiyal arter yöntemi, antekübital çukurun 5-10 cm üzerinden brakiyal arteri

uzunlamasına görüntülemek için yüksek çözünürlüklü (>10 megahertz) ultrason cihazı kullanılarak uygulanır (Şekil 1). Brakiyal arter çapı başlangıçta ölçülür ve daha sonra ön kol üzerinde tansiyon aleti manşonu şişirilerek beş dakika beklenir. Manşon transduserin yukarısına yerleştirilirse daha fazla hiperemi ve dilatasyona yol açar, aşağıya yerleştirilirse arter daha iyi görüntülenebilir. Oklüzyon sonrası ölçüm manşon indirildikten 1 dakika sonra ve diyastolün sonunda yapılır ve $AID = \frac{\text{arter çap}}{\text{değişikliği/bazal arter çapı}} (\%)$ formülü ile hesaplanır. Arter çapı yakından uzağa kan-duvar aralığı (intima media tickness) ya da en yoğun eko çizgisi (M mode) ile ölçülür. Normal olarak sağlıklı genç bireylerde vazodilatasyon üst koldan >%10, alt koldan ölçüldüğünde >%6'dır. Akıma bağımlı vazodilatasyon damar çapı ile ters orantılıdır (Şekil 2). Akıma bağlı vazodilatasyonu değerlendirdikten sonra endotelden bağımsız vazodilatasyonu değerlendirmek için nitrogliserin kullanılabilir. Nitrogliserin verilmeden önce bazal ve verildikten beş dakika sonra hiperemi görüntüleri alınır. Nitrogliserin brakiyal arteri yaklaşık olarak %20 genişletir (82, 83).

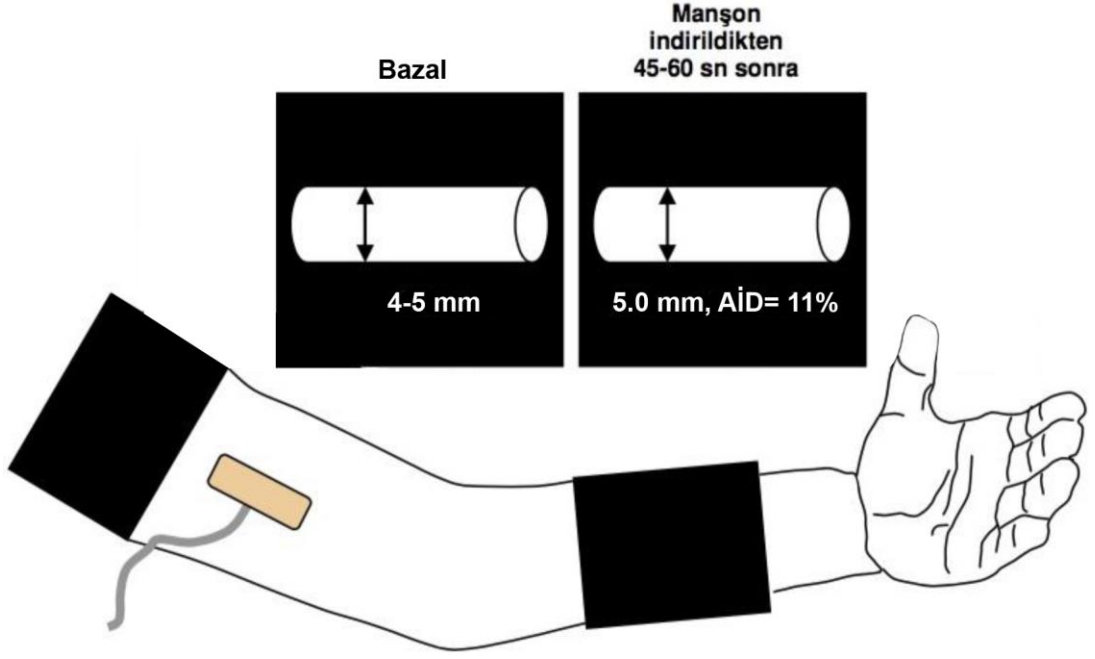
Tansiyon aleti manşonunun şişirilmesi ile oluşturulan oklüzyona cevaben brakiyal arterde oluşan dilatasyon esas olarak NO'nun endotelden salınmasına bağlıdır ve koroner endotel fonksiyonunun invazif olarak değerlendirilmesi ile uyum gösterir. Ayrıca koroner aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti ile de korrelasyon göstermektedir. Bu yöntemin en büyük avantajları invazif olmayışı ve güvenilirliğidir. Semptomsuz kişilere tarama amaçlı uygulanabilmektedir. Bu yöntemle yapılan çalışmalar çocukluk çağı ve genç erişkinlerde erken ateroskleroz için çeşitli risk faktörleri hakkında bilgi sağlamıştır. Testin dezavantajları ise uygulama güçlüğü ve USG'yi yapan kişinin deneyimine bağlı olmasıdır (81).

Tablo 2. Endotel fonksiyonlarını değerlendirme yöntemleri

Plazma ve idrarda NO ve metabolitlerinin direkt olarak tespiti
NO bağı vasomotor aktivitenin bazı fonksiyonel testler ile ölçülmesi
<ul style="list-style-type: none"> • İnvazif koroner test • İnvazif ön kol testi: Pletismografi metodu • Noninvazif koroner testi: Pozitron emisyon tomografi • Noninvazif ultrason metodu: Akım ilişkili dilatasyon metodu
Endotel fonksiyonunun dolaşımdaki belirteçleri
<ul style="list-style-type: none"> • Asimetrik dimetilarjinin (NOS'un endojen inhibitörü) • Endotelin1 • Von Willebrand Faktör • Doku tipi plajminojen aktivatörü • Plajminojen aktivatör inhibitörü-1
Adhezyon molekülleri
<ul style="list-style-type: none"> • Hücreler arası adhezyon molekülü-1 • Vasküler hücre adhezyon molekülü • Trombosit endotel hücre adhezyon molekülü • E-selektin • P-selektin



Şekil 1. A- Brakiyal arterin 2 boyutlu görüntüsü. Ok arter çapını göstermektedir. İntima ve medya ayrımı görülmektedir. B- Brakiyal arterin doppler görüntülemesi.



Şekil 2. Brakiyal arter görüntülemesinde manşon yerleştirilme yerleri ve manevralara brakiyal arterin cevabının şematik gösterimi (84).

5. KONJENİTAL RENAL ANOMALİ ve SİSTATİN C

Böbreklerin görevlerini yerine getirebilmesi için iki böbreğinde birlikte çalışması gerekir. Nefrektomi sonrası ve konjenital tek böbrekte böbrek glomerülleri hipertrofiye uğrar ve hiperfiltrasyon yapar. Hiperfiltrasyon mikroalbuminüri ve proteinürinin gelişmesine ve fokal/segmental hiyalinizasyona neden olur (49, 85). Serum sistatin C seviyeleri asemptomatik veya subklinik glomerüler filtrasyon bozukluklarının tespitinde kullanılır (43, 86).

Sistatin C 13.3 kilodalton büyüklüğünde bir proteindir. Sistatin C vücutta çekirdek bulunan tüm hücrelerden sentezlenir. Kandan sadece glomerüler filtrasyon ile uzaklaştırılabilir. Proksimal tübüler epitelden geri emildikten sonra epitel hücreleri tarafından katabolize edilir (87). Sistatin C, kreatine göre glomerüler filtrasyonu değerlendirmede kullanılan hassas bir proteindir. Serum sistatin C kas kitlesi, cinsiyet, diyet ile alınan protein miktarı veya diğer metabolik faktörlerden etkilenmez (88).

Herget-Rosenthal ve ark. (89) nefrektomiden sonra böbrek fonksiyonlarının %45±3 azaldığını göstermiştir. Bu dönemde sistatin C seviyesi %50-100 oranında artmaktadır.

John ve ark. (90) nefrektomi sonrası böbrek fonksiyonlarının %40 azaldığını, serum sistatin C düzeylerinin %31 oranında arttığını göstermiştir.

Böbrek vericilerinin sistolik kan basıncı ortalama 10 yıl sonra artış göstermektedir. Bir çalışmada ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonunda konjenital tek böbreği olan çocukların gece dipping seviyelerinin daha az olduğu saptanmıştır (49).

6. GEREÇ ve YÖNTEMLER

6.1. Olgu Seçimi

Çocuk nefroloji polikliniğimize başvuran 7-17 yaş arası, KRA'sı olan 48 hasta ile 30 gönüllü (kontrol grubu) çalışmaya alındı. Hasta grubunun başvuru yaşları, cinsiyetleri not edildi. Hasta ve kontrol grubundaki olguların velilerinden aydınlatılmış onam formu alındı. Kontrol grubundaki olgular benzer yaş ve cinsiyet dağılımında olup, böbrek hastalığı dahil bilinen herhangi bir hastalığı yoktu. Hipertansiyon bulguları bulunmadığı, ayrıntılı anamnez ve muayene ile belirlendi. Hasta grubunun yaş ortalaması $11,0 \pm 3,3$ olup, 23 erkek, 25 kızdan oluşmaktadır. Kontrol grubunda yaş ortalaması $11,7 \pm 2,6$ olup, 13 erkek, 14 kızdan oluşmuştur.

6.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Yedi - onyediy yaş arasında KRA tespit edilen olgular ile kontrol grubu için benzer yaş grubunda olan sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubunda ek kronik hastalığı olan (kalp hastalığı, diyabet, VKİ > 25, kan basıncı artışını tetikleyebilecek ilaç kullanan (beta adrenerjikler, steroid, pseudoefedrin v.b.) veya bilinen bir sendromu olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubunda yukarıdaki dışlanma kriterlerine ek olarak hipertansiyonu düşündürecek öyküsü veya bulgusu olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubundaki üç gönüllü hipertansiyon saptandığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 27 gönüllü ile devam edildi.

6.3. Çalışma Protokolü

Çalışma Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastane'si çocuk nefrolojisi polikliniğine başvuran KRA'lı 48 olgu ile sağlıklı 27 gönüllüde yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlıkları, VKİ, kısa öyküleri ve güncel medikal tedavileri not edildi. Ayrıntılı fizik incelemeleri yapıldı. Serum kan üre azotu (BUN), kreatin, ürik asit, sistatin C verileri çalışıldı. Böbrek boyutları USG eşliğinde belirlendi.

24 saatlik ambulatuvar kan basıncı görüntülemesi yapıldı. Akım ilişkili dilatasyon yöntemi ile endotel fonksiyonları değerlendirildi.

6.4. Kan Örneklerinin Alınması ve Çalışılma Yöntemleri

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden 4 mililitre periferik venöz kan örnekleri alındı. Hastanemizin biyokimya laboratuvarında, BUN, serum kreatin, ürik asit ve sistatin C seviyesi çalışıldı. Schwartz glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve sistatin C ilişkili GFR seviyeleri hesaplandı. Literatürde bildirilmiş değişik GFR ölçüm metodları bulunmaktadır. Uluslararası alanda kabul görmüş olan “KIMONO” çalışmasına göre tek fonksiyon gösteren böbrek olgularında GFR değerlendirilmesinde önerilen iki GFR ölçüm metodu vardır. Sistatin C ölçülemeyen merkezlerde Revize Schwartz GFR ölçümleri, sistatin C ölçülebiliyorsa eGFR-CKiD2 formülünün kullanılması önerilmektedir. Biz de çalışmamızda bu iki formülü kullandık.

$$\begin{aligned}
 & eGFR-CKiD2 \text{ (mL/dk / } 1.73\text{m}^2\text{)} \\
 & = 39.8 \times \left(\frac{\text{Boy (m)}}{\text{Serum Kreatinin (mg/dl)}} \right)^{0.456} \\
 & \times \left(\frac{1.8}{\text{Serum sistatinC (mg/l)}} \right)^{0.418} \\
 & \times \left(\frac{30}{\text{BUN (mg/dl)}} \right)^{0.079} \\
 & \left[x(1.076)^{\text{erkek}} \times \left(\frac{\text{BOY (m)}}{1.4} \right)^{0.179} \right]
 \end{aligned}$$

Şekil 3. eGFR-CKiD2 formülü

$$\begin{aligned}
 & eGFR-Schwartz \text{ (mL/dk / } 1.73\text{m}^2\text{)} \\
 & = 41.3 \times \frac{\text{Boy (m)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)}}
 \end{aligned}$$

Şekil 4. Revize Schwartz eGFR formülü

6.5. Ambulatuvar Kan Basıncı İzlemi

Bireyin adı, soyadı, uyuma ve uyanıklık saatleri not edildi. Uygun manşon ile ambulatuvar kan basıncı aleti uyanıkken 20 dakikada, uykuda 30 dakikada bir kan basıncı ölçülecek şekilde ayarlandı. ERKA marka ambulatuvar kan basıncı ölçer cihazı ile 24 saatlik veriler elde edildikten sonra, bireyin (yaş, boy, cinsiyete göre persentil çizelgeleri eşliğinde), kan basıncı değerleri yorumlandı. Kan basıncı yükü, yaş, boy, cinsiyet persentiline göre kan basıncı değeri 95. persantilden yüksek olan ölçüm sayısının, toplam ölçüm sayısına oranı (%) olarak tanımlandı. Kan basıncı yükü %25 ve/veya üzerinde olan bireyler hipertansif olarak kabul edildi. Kan basıncı değerlerinin dipper ve nondipper özellikleri belirlenir iken sistolik veya diyastolik kan basıncından en az birisi nondipper olarak değerlendirildi (33).

6.6. Brakiyal Arter Akım ve Çap Ölçümleri

Hastaların vasküler endotel fonksiyonlarını değerlendirmek üzere AİD yöntemi kullanıldı. Görüntüleme işlemi hastanemiz radyoloji ana bilim dalında, deneyimli bir radyolog tarafından, “Toshiba Xario 200 Tokyo Japan” marka renkli doppler ultrason cihazı ile 6-11 MHz’lik multifrekanslı, lineer transduser kullanılarak yapıldı. Tüm hastaların görüntüleme işlemi aynı radyolog tarafından kör olarak yapıldı. Görüntüleme öncesi hastaların oda ısısında yaklaşık 15 dakika dinlenmesi sağlandı. Brakiyal arter görüntüleri, “B-mode” görüntüleme kullanılarak antekübital fossanın hemen üzerinde, longitudinal planda elde edildi. Arterin bu bölümü büyütülerek önce bazal brakiyal arter çapı ölçüldü. Daha sonra tansiyon aletinin manşonu önkol proksimaline yerleştirildi. Manşon sistolik kan basıncı değerinin 50 mm Hg üzerinde şişirilerek brakiyal arterin kan akımı 5 dakika süreyle durduruldu. Manşon indirildikten sonra 1, 2, 3, 4 ve 5’inci dakikalarda brakial arter çapı ölçüldü. İskemi ile tetiklenen hiperemi sırasında elde edilen en yüksek değer AİD oranını $[(\text{maksimum çap}-\text{bazal çap})/\text{bazal çap} \times 100]$ hesaplamada kullanıldı (91). Uygun brakiyal arter görüntüsü elde edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamız 22 Ekim 2014 tarih ve 165 sayılı karar ile Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan onay alınarak gerçekleştirildi.

6.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Öncelikle her grubun ilgili parametrelerinin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Görülme sıklıkları sayı ve yüzde ile ifade edilirken, normal dağılıma uyan parametrelerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan parametrelerde ortanca ve minimum-maksimum değerlerin kullanılması planlandı. Normal dağılıma uygun olan parametrelerin gruplararası ortalama değerleri arasındaki farklar parametrik “unpaired student t testi” kullanılarak, normal dağılıma uymayan parametrelerde gruplararası farklar ise nonparametrik “Mann-Whitney U testi” kullanılarak bulundu. Parametrik analiz koşullarının sağlandığı ölçüm ile belirlenen 3 ya da daha çok sayıda grup verinin karşılaştırılmasında One Way ANOVA (LSD ile düzeltilmiş), non parametrik koşullarda ise Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Yapılan analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenlerden farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için parametrik koşullarda LSD, non parametrik koşullarda Bonferroni düzelmesi ile Mann-Whitney U testi yapıldı. Kategorik ölçümlerle elde edilen gruplararasıda görülme sıklığı (frekans, oran) arasındaki farkların bulunmasında “ki kare” testi uygulandı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ kabul edildi.

7. BULGULAR

Hastanemiz çocuk nefroloji polikliniğinde takip edilen KRA'sı olan 48 hasta ve olmayan 27 sağlıklı gönüllü çalışmaya katıldı. Olgu grubunun yaş dağılımı $11,0\pm 3,3$, kontrol grubunun $11,7\pm 2,6$ yıldı. Olgu grubu ile kontrol grubunun cinsiyet ve yaş dağılımı benzerdi, ($p=0,985$), (Tablo 3, 4).

Tablo 3. Olgu ve kontrol grubunun yaş açısından karşılaştırılması

	Olgu (n=48) Ort±SS	Kontrol (n=27) Ort±SS	p *
Yaş	11,0±3,3	11,7±2,6	0,389

* Mann-Whitney U

Tablo 4. Olgu ve kontrol grubu cinsiyet karşılaştırması

Cinsiyet	Olgu (n=48) n (%)	Kontrol (n=27) n (%)	p*
Kadın	25 (52,1)	14 (51,9)	0,985
Erkek	23 (47,9)	13 (48,1)	

*Ki-kare

İki grup biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldı, (Tablo 5). Revize Schwartz GFR seviyesi KRA'sı olan olgularda kontrol grubuna göre düşüktü ($p=0,028$). Kan sistatin C seviyesi hasta grubunda yüksek tespit edildi ($p=0,030$). Kan eGFR-CKiD2 olgu grubunda kontrol grubuna göre düşük saptandı ($p=0,006$). Olgu grubunda kan ürik asit düzeyi kontrol grubuna göre yüksekti ($p=0,043$). Serum kreatin düzeyleri açısından iki grup arasında fark yoktu ($p=0,960$), (Tablo 5).

Tablo 5. Olgu ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreler ve GFR düzeyleri

	Olgu (n=48) Ort±SS	Kontrol (n=27) Ort±SS	p *
BUN (mg/dL)	11,12±3,05	10,63±3,15	0,526
Kreatin (mg/dL)	0,74±0,13	0,73±0,11	0,960
Sistatin C (mg/L)	0,73±0,12	0,68±0,06	0,030
eGFR (Revize Schwartz) (mL/dk/1.73m ²)	81,5±11,2	84,2±18,1	0,028
eGFR-CKiD2 (Sistatin C) (mL/dk/1.73m ²)	95,67±11,8	103,8±10,9	0,006
Ürik asit (mg/dL)	4,51±1,00	4,03±1,00	0,043

*Mann-Whitney U testi

Olgularımızın 10'unda (%20,8) at nalı, 12'sinde (%25) agenezik, 13'ünde (%27) hipoplazik, 6'sında ektopik (%12,5), 7'sinde (%14,6) MKDB vardı, (Tablo 6). Hastalık alt grubuna göre revize Schwartz formülü ile hesaplanan GFR ölçümlerinin eGFR-CKiD2 formülü ile hesaplanan GFR ölçümlerine göre düşük olduğu saptandı. Böbrek hastalığı alt gruplarının ikili karşılaştırılmalarında revize Schwartz formülü ile hesaplanan GFR ölçümlerinde gruplar arasında fark saptanmadı. Fakat eGFR-CKiD2 formülü ile hesaplanan GFR ölçümlerinde agenezik, hipoplazik ve MKDB grubunun GFR'sinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptandı, (sırasıyla p değerleri, 0,019-0,09-0,005), (Tablo 6)

Tablo 6. Konjenital renal anomalisi olan grubun hastalık tanı dağılımı ve yüzdesi, Schwartz GFR, sistatin C ilişkili GFR değerleri

	n	%	Revize Schwartz eGFR (mL/dk/1.73m ²)	eGFR-CKiD2 (mL/dk/1.73m ²)
At nalı böbrek olgusu	10	20,8	85,8±10,2	100,2±9,5
Agenezik böbrek olgusu	12	25	78,9±14,0	94,3±14,3 α
Hipoplazik böbrek olgusu	13	27	81,2±9,3	93,4±10,8 β
Ektopik böbrek olgusu	6	12,5	87,4±11,3	102,7±13,0
Multikistik böbrek olgusu	7	14,6	75,2±7,9	89,8 ±8,7 γ
Olgu grubu	48	100	81,5±1,2	95,67±11,8
Kontrol grubu	27	100	84,1±18,1	103,8±10,9

One way Anova LSD α : kontrol – agenezi grubu p=0,019, β : kontrol- hipoplazi grubu p=0,09, γ : kontrol- multikistik displastik grubu p=0,005, Kruskal Wallis tüm gruplar arası p=0,016

Kan basıncı normal ve yüksek saptanan olgu grubu ile kontrol grubunun GFR ve sistatin C değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında fark anlamlı değildi ($p=0,055$), (Tablo 7). Normotansif KRA olgularının eGFR-CKiD2 değerleri, kontrol grubuna göre düşüktü ($p=0,003$), hipertansif KRA grubu ile kontrol grubu arasında fark yoktu, (Tablo 7).

Tablo 7. Kan basıncı durumuna göre GFR ve sistatin C karşılaştırılması

	Normotansif KRA n=30	Hipertansif KRA n=18	Kontrol Grubu n=27	p*
Revize Schwartz eGFR (mL/dk/1.73m ²)	80,4±11,7	83,34±10,4	84,16±18,2	0,55
eGFR-CKiD2 (mL/dk/1.73m ²)	94,3±12,3**	97,3±10,9	103,8±10,6	0,013
Sistatin C (mg/L)	0,73±0,13	0,72±0,10	0,68±0,06	0,093

*Kruskal Wallis

**One Way ANOVA LSD

*Revize Schwartz eGFR mL/dk/1.73m² tüm gruplar $p=0,55$

*eGFR-CKiD2 mL/dk/1.73m² tüm gruplar $p=0,013$

*Sistatin C tüm gruplar $p=0,093$

**eGFR-CKiD2 mL/dk/1.73m² Normotansif KRA- Kontrol grubu $p=0,003$, Hipertansif KRA- Kontrol grubu $p=0,299$

Olgu ve kontrol grubunun kan basıncı değerleri arasında fark yoktu (Tablo8).

Tablo 8. Grupların kan basıncı değerleri

	Olgu Grubu	Kontrol Grubu	P*
Gündüz SKB (mm Hg)	114,0±10,8	110,8±9,8	0,097
Gece SKB (mm Hg)	102,8±11,5	103,0±8,5	0,912
Gündüz DKB (mm Hg)	67,9±6,4	66,3±11,9	0,095
Gece DKB (mm Hg)	57,3±6,9	59,6±11,3	0,507

Olgu grubunda 48 olgunun 25'inde (%52,1) endotel disfonksiyonu saptandı. Kontrol grubunda ise 27 olgunun 10'unda (%37) endotel disfonksiyonu saptandı, (Tablo 9).

Tablo 9. Olgu ve kontrol grupları arasında endotel disfonksiyonu varlığı

EDF varlığı	Olgu n (%)	Kontrol n (%)	P*
Var	25 (52,1)	10 (37,0)	0,210
Yok	23 (47,9)	17 (63,0)	

*ki-kare testi

Konjenital renal anomalisi olan grup (n=48) içinde hipertansiyon saptanan olgular (n=18) ile hipertansiyon saptanmayan olgular (n=30) endotel disfonksiyonu varlığı karşılaştırıldığında her iki grup arasında farklılık saptanmadı, (Tablo 10).

Tablo 10. Olgu grubunda hipertansiyon olan ve olmayanların endotel disfonksiyonu varlığı açısından karşılaştırılması

EDF varlığı	Hipertansiyon olan n (%)	Hipertansiyon olmayan n (%)	P*
Yok	8 (44,4)	15 (50,0)	0,709
Var	10 (55,6)	15 (50,0)	

*ki-kare testi

Konjenital renal anomalisi olan olgular EDF durumuna göre gruplandırıldı. Grupların, ambulatuvar kan basıncı ölçüm değerleri karşılaştırıldığında, EDF olan grubun gündüz SKB, gece SKB ve gece DKB değerleri yüksek bulundu (sırasıyla p değerleri, 0,034 - 0,01- 0,021), (Tablo 11).

Tablo 11. Olgu grubunun endotel disfonksiyonu varlığı ile ambulatuvar kan basıncı ölçüm değerleri

	EDF yok	EDF var	p*
Gündüz SKB	110,5±9,2	117,3±11,3	0,034
Gece SKB	97±9,9	108,2±10,4	0,01
Gündüz DKB	66,8±5,6	68,9±7,0	0,30
Gece DKB	55,0±5,6	59,4±7,4	0,021

*Mann Whitney-U

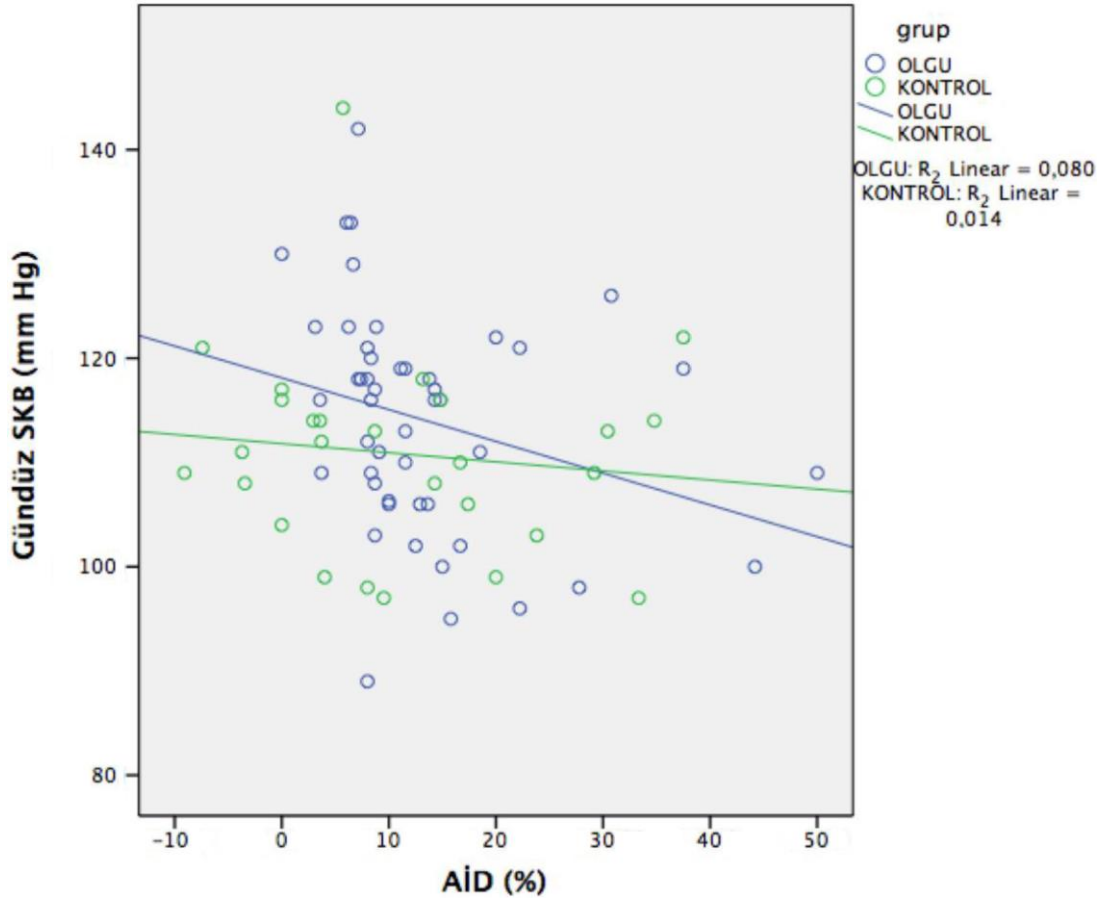
Kontrol grubunda (n=27) EDF olan ve olmayan olguların, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçüm değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu (p=0,174), (Tablo 12).

Tablo 12. Kontrol grubunda endotel disfonksiyonu varlığı ile ambulatuvar kan basıncı ölçüm değerleri arasındaki istatistiksel ilişki

	EDF yok	EDF var	p*
Gündüz SKB	110,7±7,0	111±8,0	0,725
Gece SKB	103,9±8,9	101,4±8,1	0,326
Gündüz DKB	68,5±13,6	62,5±7,4	0,248
Gece DKB	62,1±12,0	55,3±8,8	0,174

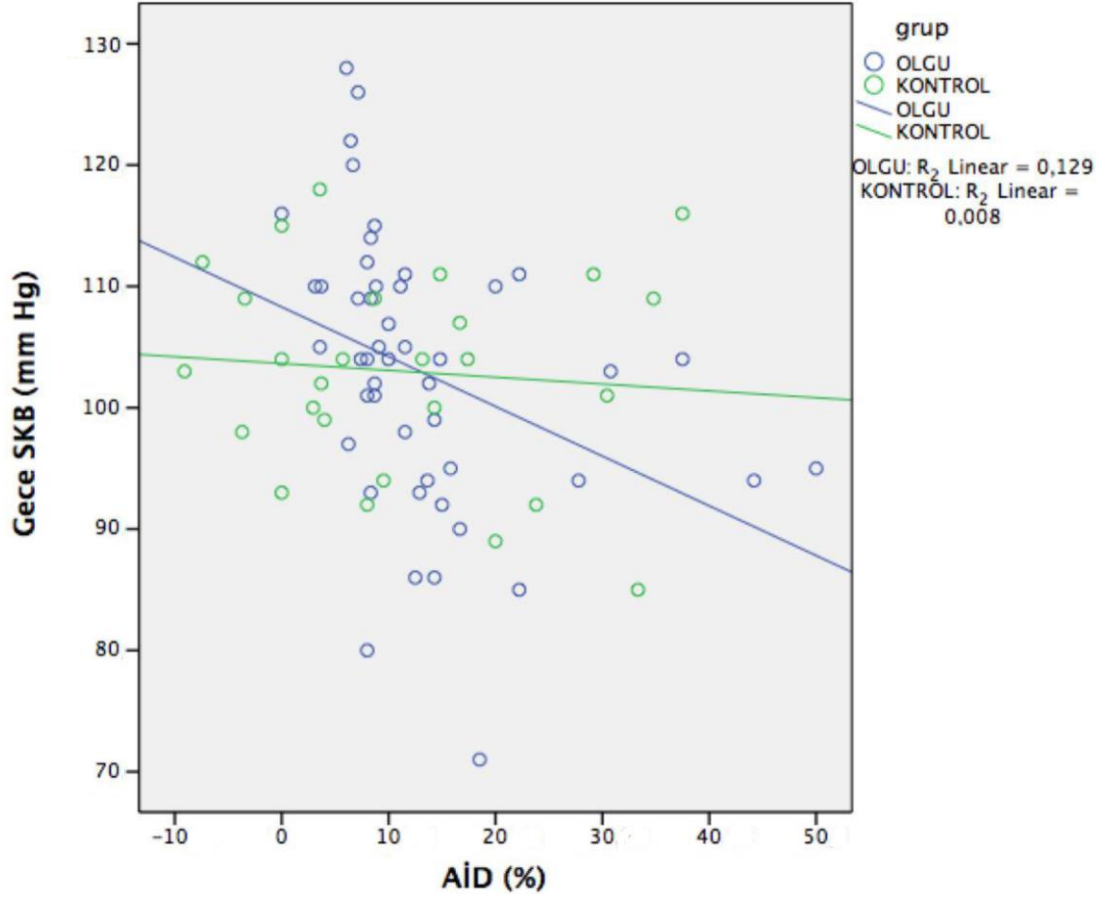
*Mann Whitney-U

Olgu ve kontrol grubunun akım ilişkili dilatasyonun azalması, gündüz sistolik kan basıncını arttırmaktadır.



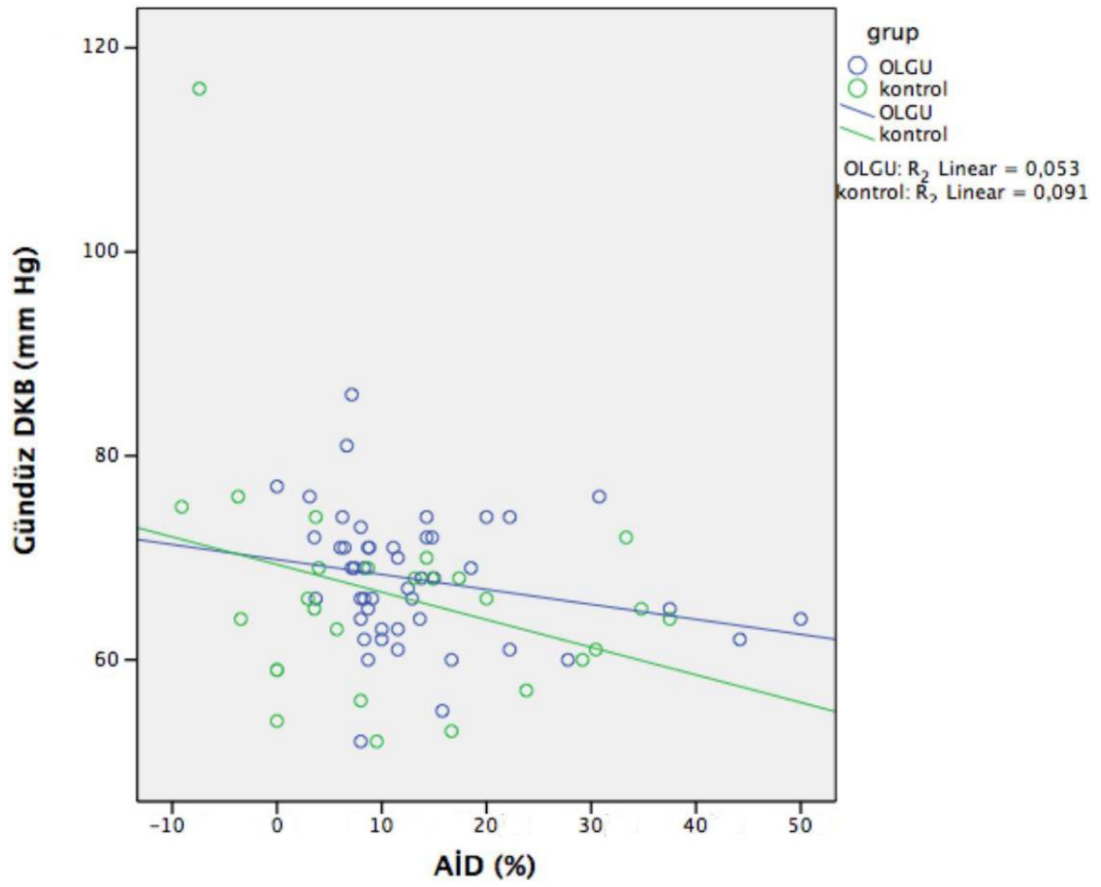
Şekil 5. Olgu ve kontrol grubu akım ilişkili dilatasyon ile gündüz sistolik kan basıncı karşılaştırılması

Olgu ve kontrol grubu akım ilişkili dilatasyon ile gece sistolik kan basıncı değerlendirildiğinde, akım ilişkili dilatasyonunun azalmasının, yüksek sistolik kan basıncı ile ilişkili olduğu saptandı.



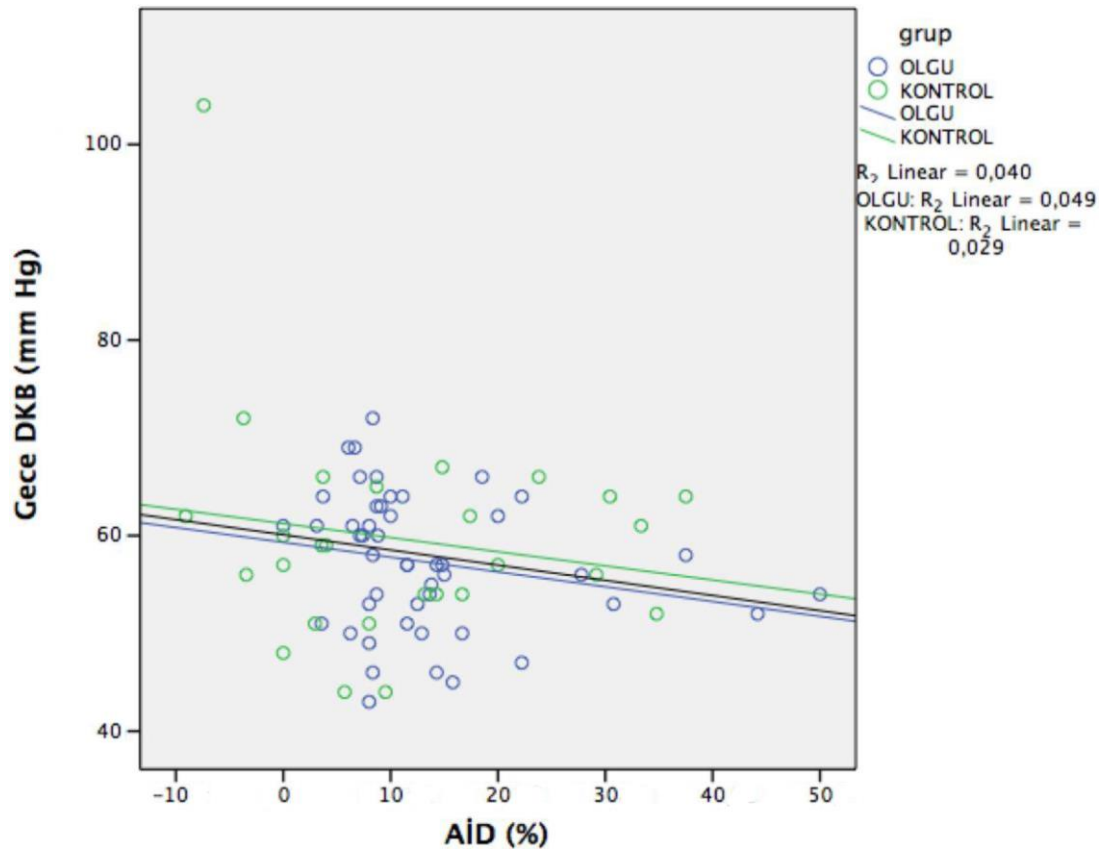
Şekil 6. Olgu ve kontrol grubu akım ilişkili dilatasyon ile gece sistolik kan basıncı karşılaştırılması

Olgu ve kontrol grubunun akım ilişkili dilatasyon azalmasının, yüksek diyastolik kan basıncı ile ilişkili olduğu tespit edildi.



Şekil 7. Olgu ve kontrol grubu akım ilişkili dilatasyon ile gündüz diyastolik kan basıncı karşılaştırılması

Olgu ve kontrol grubunun akım ilişkili dilatasyon azalmasının, yüksek diyastolik kan basıncı ile ilişkili olduğu tespit edildi.



Şekil 8. Olgu ve kontrol grubu arasında akım ilişkili dilatasyon ile gece diyastolik kan basıncı karşılaştırılması

8. TARTIŞMA

Konjenital renal anomali, böbrek, toplayıcı kanal, mesane veya üretra ilişkili değişik seviyelerdeki yapısal ve fonksiyonel anomaliler sonucu gelişir. Hastalık insidansı 1.000 süt çocuğunda (ölü ve canlı doğan) 0,3 ila 1,6 civarındadır. Olguların yaklaşık %50'sinde alt üriner sistemin yapısal bozukluğu mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri'nde insidansı 1.000 canlı doğumda 3-6 olup, tüm olguların %34-59'u kronik böbrek hastalığı (KBH) ve %31'i son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ile sonuçlanır (92). Çalışmamızda, konjenital renal anomalisi (KRA) olan 48 olgumuzun 33, (%69)'u evre 1, 15, (%31)'i evre 2 KBH'dir. Konjenital renal anomali nedeni ile tek fonksiyone böbreği olan çocukların önemli bir kısmında çocukluk çağı boyunca hipertansiyon, mikroalbuminüri ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişmektedir. Retrospektif büyük çaplı bir çalışmada tek fonksiyone böbreği olan olgularda, hipertansiyon, mikroalbuminüri veya GFR'de azalma gelişiminin pik yaptığı medyan yaş 15 yıl olarak tespit edilmiştir (93). "KIMONO" çalışmasında tek fonksiyone böbreği olan olgular kronik böbrek hastalığı gelişmesi açısından artmış riske sahip olduğunu göstermiştir. Tek fonksiyone böbrek, KRA nedeni ile gelişmişse risk artmıştır. Yetersiz böbrek hipertrofisi, idrar yolu enfeksiyonları ve düşük doğum ağırlığı riski artırır. Olguların %20'si 5 yaş öncesinde semptomatiktir (47). Çalışmamızda tüm olgularımız 7-17 yaş aralığındadır.

Hipertansiyon, konjenital böbrek hastalıklarında sıkça karşılaşılan bir bulgu olup olgunun mortalite ve morbiditesinde çok önemli rol oynamaktadır. Renal hasarın altında yatan mekanizmanın temelinde hiperfiltrasyon hipotezi yatmaktadır. Hayvan çalışmaları, kalıntı böbrek parçasındaki GFR artışının, erken dönemde hipertansiyon ve mikroalbuminüriye, geç dönemde GFR'de azalmaya neden olduğunu göstermektedir (93). Hiperfiltrasyon hipotezi insanlarda henüz kanıtlanmamış olmasına rağmen, bir çalışmada olguların %20-50'sinin 30'lu yaşlarda diyaliz ihtiyacı olduğu anlaşılmıştır. Bu sonuçlar tüm tek fonksiyon gösteren böbreği olan olguların idrar analizi, kan basıncı izlemi ve GFR açısından yaşamın erken dönemlerinden itibaren takip edilmesinin önemini vurgulamıştır (94).

Serum kreatin konsantrasyonu ve endojen kreatin klirensi genellikle glomerüler filtrasyon değerlendirmek için kullanılır, ancak hastalığın erken teşhisine

izin vermez. Hiperfiltrasyon başlangıç aşamasında, kreatin düzeyleri ve klirens düzeyleri normal olabilir (98). Bizim çalışmamızda literatür ile benzer olarak, olgu ve çalışma grubunun kreatin seviyeleri benzerdi. Sadece kreatin ile olguların böbrek rezervinin belirlenmesi yeterli değildir, mutlaka uluslararası kabul edilmiş GFR hesaplama yöntemleri ile hastalar değerlendirilmelidir.

Serum sistatin C düzeylerinin tek fonsiyon gösteren olgularda takip edilmesi ile kronik böbrek hasarının kreatin ölçümlerine göre daha erken tespit edilebileceği çalışmalarda belirtilmiştir (95-98). Wasilewska ve ark. (49) tek böbreği olan, 12 yaşından büyük 36 çocukta, serum sistatin C seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu saptamışlar. Bir çalışmada araştırmacılar, tek fonksiyone böbreği olan olguların renal fonksiyonel rezervini göstermede sistatin C'nin iyi bir gösterge olduğunu ve kontrollere göre yüksek saptadıklarını belirtmişlerdir (99). Serum sistatin C seviyesinin olgu grubunda ve olgu alt gruplarında yüksek saptadık. Sistatin C renal hasarı göstermede kreatine göre daha anlamlı olabilir. Daha erken dönemden itibaren yükselmeye başladığı, kreatinin ise erken dönemde bulgu vermediğini saptadık.

Glomerüler filtrasyon hızının hesaplanmasında kullanılan birçok yöntem ve formül mevcuttur. İnülin klirensi ile GFR altın standart yöntem olmasına rağmen günlük uygulamalarda kullanılması zor ve maliyetlidir. Bu nedenle çocuk olgularda "Kidney Disease Outcomes Quality Initiative" (K/DOQI) kılavuzları (95) sistatin C ölçülemeyen merkezlerde, eGFR Schwartz formülünü kullanmayı önermektedir, eGFR Schwartz 2009 yılında revize edilmiştir. Sistatin C ölçülebilen merkezlerde eGFR-CKiD2 kullanılması önerilmektedir (95-97). Çalışmamızda revize Schwartz ve sistatin C ile düzeltilmiş GFR (eGFR-CKiD2) formülleri kullanılmıştır.

Revize eGFR Schwartz ve eGFR-CKiD2 formülünün kreatin klirensine göre daha güvenilir olduğu belirtilmektedir (96). "KIMONO" çalışmasında tek fonksiyon gösteren böbrekte eGFR-CKiD2 kullanılmasının daha doğru sonuçlar verdiği bildirilmiştir (96). Bu formüller kullanıldığında çalışmamızda eGFR-CKiD2 formülü ile hesaplanan GFR değerleri, eGFR Schwartz'a göre yüksek bulunmuştur. Olgu grubumuzun revize eGFR Schwartz ve eGFR-CKiD2 sonuçları kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır.

Çalışmalarda agenezik, hipoplazik ve displastik böbreği olan olguların, diğer KRA'lı ve edinsel soliter fonksiyonlu böbrek olgularına göre renal rezervinin daha hızlı azaldığı gösterilmiştir (96). Agenezi, hipoplazi ve multikistik displastik böbrek (MKDB) olgularımızın eGFR-CKiD2 değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Bulgularımız, literatürle uyumlu olarak, özellikle agenezi, hipoplazi ve MKDB'si olan KRA'lı olgularımızın daha erken dönemde renal rezervinin azalmaya başladığını ve daha riskli olduğunu göstermektedir.

Konjenital tek fonksiyone böbrek hastalığı, evre 1-3 KBH olan 47 kişilik pediatrik grupta (24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile her 5 olgudan birinde (%21) hipertansiyon tespit edilmiştir (47). Bir diğer çalışmada sistemik hipertansiyon, konjenital böbrek hastalığı olan olgularda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ile %2 olguda saptanmıştır (100). Seeman ve ark. (101) yaptığı çalışmada tek taraflı renal agenezi ve MKDB olgularında hipertansiyon sıklığını %7-14 bulmuşlardır. Dursun ve ark. (102) hipertansiyonu olgularının %26'sında saptamıştır. Araştırmacılar sadece rutin kontrollerde kan basıncı değerlendirilmesi ile bu olgularda hipertansiyonun atlandığını ve olguların uzun süreli kan basıncı monitorizasyonu ile değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Değişik çalışmalarda, soliter fonksiyon gösteren olgularda hipertansiyon prevalansı %0-50 arasında değişmektedir (105, 106). Mei-Zahav ve ark. (107) 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonlarında, ortalama, gündüz ve gece SKB değerlerinin tek fonksiyon gösteren olgularda yüksek olduğunu saptamıştır. Bizde ambulatuvar kan basıncı izlemi ile KRA'sı olan olgularımızın 18'inde (%37,5) hipertansiyon tespit ettik. Normotansif KRA olgularının eGFR-CKiD2 değerleri, kontrol grubuna göre düşüktü, hipertansif KRA grubu ile kontrol grubu arasında fark yoktu. Bu bulgu bize hipertansiyonu olan konjenital böbrek hastalarında proteinürinin artışı ile geçici bir serum sistatin C düşüklüğü görülebileceğini göstermektedir. Bu nedenle eGFR-CKiD2 formülü ile elde edilen sonuçların proteinürisi olan olgularda yanıltıcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Hipertansiyonda endotel disfonksiyonu ile gelişen hemodinamik strese cevap olarak üretilip, vazodilatasyona neden olan NO'nun salınımı azalırken, anjiyotensin dönüştürücü enzim ve güçlü vazokonstriktör olan endotelin 1 yapımı artmaktadır. Hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonu ve artan serbest oksijen radikalleri

NO'nun damar duvarı üzerindeki yararlı ve koruyucu etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Endotel disfonksiyonun kan basıncı üzerine olan olumsuz etkileri sadece hipertansiyon gelişimi ile sınırlı kalmaz, hipertansiyon sonucu oluşan organ hasarların başlamasında tetikleyici bir rol oynar (108).

Kronik böbrek hastalığında, endotel disfonksiyonunu inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi alan böbrek yetmezliği olgularında endotel disfonksiyonu saptanmıştır (109-112). Fakat KBH'nin hangi evresinde endotel fonksiyonunun bozulmaya başladığı henüz tamamen aydınlatılamamıştır. Erken evre kronik böbrek hastalarında yapılmış ilk çalışmada GFR düzeyleri 14-54 mL/dk/1,73 m² olan olgularda akım ilişkili dilatasyonun kontrollere göre düşük olduğu saptanmıştır (113). Glomerüler filtrasyon hızı değerleri 68±12 mL/dak/1,73 m² olan, 50-75 yaş arası 600 olgunun incelendiği bir diğer çalışmada endotel disfonksiyon belirteçleri olan VCAM, von Willebrand faktör ve idrar albümin/kreatin seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır (114). Üç yüz dört yetişkin evre 1-5 KBH'nin alındığı bir diğer çalışmada azalan GFR ile birlikte akım ilişkili dilatasyon oranlarının azaldığı gösterilmiştir. Karotis intima medya kalınlığı ölçülerek endotel disfonksiyonu değerlendirilen çocuk olgularda, KBH 2. evresinden itibaren endotel disfonksiyonun belirginleştiği gözlemlenmiştir (115). Evre 1-5 kronik böbrek hastalığı olan 113 olgunun katıldığı bir diğer çalışmada akım ilişkili dilatasyon ile kan basıncı arasında direk ilişki olduğu ve kan basıncı artışının akım ilişkili dilatasyonu azalttığı saptanmıştır (116).

Endotel disfonksiyonu, KBH'nin tedavisinde potansiyel bir tedavi hedefidir. Çeşitli çalışmalarda soya proteini, statin kullanımı, folik asit, vitamin C, D ve E kullanımı ile EDF'nin azaldığı, AİD'nin arttığı, karotis intima kalınlığının azaldığı ve idrar albümin atılımının azaldığı saptanmıştır. Ancak, evre 3-4 KBY olgularında atorvastatin kullanımının AİD'ye etkisi olmamıştır. Hipertansif tip 2 diyabeti olan olgularda anjiyotensin dönüştüren enzim inhibitörü ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin AİD'yi artırdığı saptanmıştır. Rosiglitazonun evre 3-4 kronik böbrek hastalığı olan olgularda von Willebrand faktörü azalttığı, fakat AİD'ye etkisi olmadığı saptanmıştır. Spironolaktonun proteinüriyi azalttığı ve karotis intima medya kalınlaşmasını yavaşlattığı gösterilmiştir (117-131).

Ulaşabildiğimiz kadarı ile literatürde, KRA'lılarda EDF ve hipertansiyon ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Olgularımızın %52'sinde, kontrol grubunun %37'sinde endotel disfonksiyonu saptadık. Konjenital renal anomalisi olan olgularımızın endotel disfonksiyonu olan kısmında gündüz, gece SKB ve gece DKB değerleri endotel disfonksiyonu olmayanlara göre yüksek çıktı. Kontrol grubunda endotel disfonksiyonu olanlarda, olmayan olgulara göre kan basıncı artışı saptamadık. Bu sonuç EDF'nin KRA'sı olan olgularda kan basıncı seviyelerini artırmada tetikleyici rol alabileceğini gösterdi.

Çalışmamızda KRA'sı olan çocuklarda, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile hipertansiyon görülme oranını yüksek olduğunu tespit ettik. Serum kreatin seviyesine göre daha duyarlı ve erken dönemde serumda artmaya başlayan sistatin C seviyesini, konjenital böbrek olgularında, yüksek tespit ettik. Biz eGFR-CKiD2 metodu ile ölçtüğümüz GFR değerlerini revize Schwartz yöntemine göre daha yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca renal agenezi, hipoplazi ve MKDB olgularında sistatin C değerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptadık. Ektopik böbrek ve at nalı böbrek olgularında sistatin C düzeylerinin farklı olmadığını, göreceli olarak korunmuş renal rezervin olduğunu saptadık. Sistatin C'nin konjenital böbrek hastalarında, böbrek fonksiyon bozukluklarının erken teşhisi ve prognostik faktör olarak, önemli bir klinik belirteç olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri, çalışmaya alınan olgu sayısının az olması, endotel disfonksiyonu gösteren biyokimyasal parametrelerin çalışılmamış olmasıdır. İleride yapılacak daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Konjenital böbrek hastalarında, vasküler işlevlerin takibi açısından önemli bir klinik parametre olan endotel disfonksiyon derecesinin hipertansiyon sıklığı ile yakın ilişkili olduğunu tespit ettik. Endotel disfonksiyonunun kan basıncı artışını tetiklemekte etkili olabileceğini saptadık. Bu nedenle, konjenital böbrek hastalarında endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinin, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, SDBY'nin progresyonu, şiddeti gibi klinik tabloların öngörülmesi, takibi ve gerekli önlemlerin alınması açısından çok önemli olabileceğini düşünüyoruz. Yapılan çalışmalar endotel disfonksiyonu düzeltmenin hipertansiyon ve hedef organ hasarını azaltmada etkin bir tedavi yöntemi olabileceği konusunda ümit vaad

etmektedir. Konjenital renal anomalisi olan olgularda erken dönemde endotel disfonksiyonun tespit edilip, önlenmesi ve tedavi edilmesi ile hipertansiyon ve kronik böbrek hasarı sürecinin yavaşlatılabileceğini ve çalışmamızın bu konuda literatüre katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

- Konjenital renal anomalisi (KRA) olan olguların,
 - Revize Schwartz’a göre GFR değeri düşük saptandı.
 - eGFR-CKiD2 formülüne göre GFR değeri düşük saptandı.
 - Serum sistatin C düzeyleri yüksekti.
 - Serum ürik asit düzeyleri yüksekti.
- Konjenital renal anomalisi olan olgularımızda hipertansiyon sıklığı %37,5 saptandı.
- Normotansif KRA’lı olguların GFR düzeyleri kontrole göre düşüktü, hipertansif olguların GFR seviyesinde ise fark yoktu.
- Agenezik, hipoplazik ve MKDB’si olan olgularımızın GFR seviyesi belirgin düşüktü, ektopik ve at nalı böbreği olan olgularda kontrole göre GFR farkı yoktu.
- Olguların %52,1’inde endotel disfonksiyonu saptadık.
- Endotel disfonksiyonu olan KRA’lı olguların gündüz, gece SKB ve gece DKB değerleri endotel disfonksiyonu olmayanlara göre yüksekti.
- Olgularımızda akım ilişkili dilatasyon yüzdesi azaldıkça, kan basıncı seviyelerinin arttığını tespit ettik.

Bu bulgular bize konjenital böbrek hastalığı olan olguların değerlendirilmesinde sistatin C kullanılmasının ve sistatin C ile düzeltilmiş eGFR-CKiD2 formülünün daha doğru sonuçlar verebileceğini düşündürmektedir. Olgularımızın ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ile %37,5’unda hipertansiyon saptadık. Bu sonuç, konjenital böbrek hastalarının ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ile takibinin önemini vurguladı. Konjenital renal anomalisi olan olgularda endotel disfonksiyonu hipertansiyon için bir risk faktörü gibi görünmektedir. Konuyla ilgili daha geniş ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Konjenital Renal Anomalisi Olan Olgularda Hipertansiyon Sıklığı Ve Endotel Disfonksiyon İlişkisi

Amaç: Akım ilişkili dilatasyon (AİD) yöntemi ile endotel fonksiyonunu değerlendirmek, endotel disfonksiyonu ile hipertansiyon ilişkisini incelemektir. Ayrıca Pediatrik Nefrolojisi Polikliniğine başvuran konjenital renal anomalisi (KRA) olan olgularda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı görüntülemesi ile hipertansiyon sıklığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Yedi-onyedi yaş arası, KRA'sı olan 48 hasta ile 27 gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksi (VKİ), kısa öyküleri ve güncel medikal tedavileri not edildi. Ayrıntılı fizik incelemeleri yapıldı. Serumda kan üre azotu, kreatin, ürik asit, sistatin C verileri çalışıldı. GFR düzeyleri hesaplandı. Böbrek boyutları ultrasonografi eşliğinde belirlendi. Yirmidört saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu yapıldı. AİD yöntemi ile endotel fonksiyonları değerlendirildi.

Sonuçlar: Konjenital renal anomalisi olan olgularımızın %37,5'unda hipertansiyon saptadık. Kontrol grubuna göre serum sistatin C seviyesi yüksek ($p=0,03$), revize Schwartz GFR ($p=0,028$), eGFR-CKiD2 seviyeleri ($p=0,006$) düşüktü. 48 olgunun 25'inde (%52,1) endotel disfonksiyonu saptandı. EDF olan KRA'lı olguların gündüz, gece SKB ve gece DKB değerleri yüksekti (sırasıyla p değerleri= 0,034- 0,01- 0,021). Kontrol grubunda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçüm değerleri endotel disfonksiyonu olan ve olmayanlar arasında farklı değildi ($p=0,174$).

Sonuç olarak: Sistatin C seviyesini KRA'sı olan olgularda kreatine göre daha anlamlıdır ve hastalığın erken döneminden itibaren yükselebilir. Sistatin C ile ölçülen eGFR-CKiD2 değerleri KRA değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntem olabilir. Konjenital renal anomalisi olan çocuklarda hipertansiyon oranı daha yüksek bulundu. Konjenital renal anomalili olgularda, endotel disfonksiyonun derecesi ile kan basıncı artışı doğru orantılı olduğu düşünülmüştür. Konjenital böbrek hastalarında endotel disfonksiyonun erken dönemde tespit edilmesi ile hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine gidiş süreci uzatılabilir. İleri ve daha geniş yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Konjenital renal anomali, hipertansiyon, endotel disfonksiyonu, sistatin C

SUMMARY

The Relationship Between Endothelial Dysfunction and Hypertension in Children with Congenital Renal Anomaly

Aim: To examine the relationship between endothelial dysfunction and hypertension by evaluation of endothelial function with the flow-mediated dilatation method. Besides we planned to determine the frequency of hypertension with 24 hour ambulatory blood pressure monitoring in cases of congenital renal anomaly who presented at the pediatric nephrology outpatient clinic.

Materials and Methods: Forty-eight patients between the ages of 7-17 years with congenital kidney abnormalities and 27 healthy volunteers as a control group were included in the study. Ages, genders, heights, weights, body mass indexes (BMI), a brief histories and current medical treatments of all cases were noted. A detailed physical examinations were performed. Serum blood urea nitrogen (BUN), creatinine, uric acid and cystatin C values were analyzed. Estimated glomerular filtration rates were calculated. Kidney dimensions were defined via ultrasonography. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring was applied. Endothelial functions were evaluated using the method of flow mediated dilatation of brachial artery.

Results: Hypertension was determined in 37.5% of the cases with congenital renal anomaly. The serum cystatin C levels were higher ($p=0.03$) and the revised Schwartz GFR ($p=0.028$) and eGFR-CKiD2 levels were lower than controls ($p=0.006$). Endothelial dysfunction was present in 25/48 (52.1%) patients. The day and night-time systolic and the night-time diastolic blood pressure values were high in the cases of congenital renal anomaly with endothelial dysfunction ($p=0.034$, 0.01, 0.021, respectively). No difference was present between the control group with and without endothelial dysfunction in respect to the 24-hour ambulatory blood pressure values ($p=0.174$).

Conclusion: Cystatin C level is more significant than creatinine in cases with congenital renal anomaly and may be elevated from the early periods of disease. In the evaluation of this anomaly, the measurement of eGFR-CKiD2 values with using cystatin C is seem to be a reliable method. Hypertension ratio was found to be high in children with congenital renal anomaly. It is thought that the degree of endothelial dysfunction is directly correlated with increase in blood pressure in patients. Determination of endothelial dysfunction in the early stages of congenital renal disease may delay or slow the progression of hypertension and kidney failure. Further and more extensive studies are needed for confirmation.

Key Words: Congenital renal anomaly, Hypertension, Endothelial dysfunction, Cystatin C

KAYNAKLAR

1. Daneman A, Alton DJ. Radiographic manifestations of renal anomalies. *Radiol Clin North Am.* 1991;29(2):351-363.
2. Nakanishi K, Yoshikawa N. Genetic disorders of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Pediatr Int.* 2003;45(5):610-616.
3. Smith JM, Stablein DM, Munoz R, Hebert D, McDonald RA. Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant.* 2007;11(4):366-373.
4. Cohn JN. Arterial compliance to stratify cardiovascular risk: more precision in therapeutic decision making. *Am J Hypertens.* 2001;14(8 Pt 2):258-263.
5. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):27-32.
6. Kırkpantur A. ve Altun B. Endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon. *Türk J. Cardiol.* 2006;9:55-61.
7. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104(22):2673-2678. Erratum in: *Circulation.* 2003;108(4):500.
8. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2009;76(5):528-533.
9. Hwang DY, Dworschak GC, Kohl S, Saisawat P, Vivante A, Hilger AC et al. Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2014;85(6):1429-1433.
10. Kochhar A, Fischer SM, Kimberling WJ, Smith RJ. Branchio-oto-renal syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(14):1671-1678.
11. Schimmenti LA. Renal coloboma syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(12):1207-1212.
12. Gubler MC. Renal tubular dysgenesis. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(1):51-59.
13. Verhave JC, Bech AP, Wetzels JF, Nijenhuis T. Hepatocyte Nuclear Factor 1 β -Associated Kidney Disease: More than Renal Cysts and Diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Aug 28. pii: ASN.2015050544. [Epub ahead of print]
14. Kohlhase J. Townes-Brocks Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2007 (updated 2012);1993-2015.*

15. Hayashi N, Okuyama H, Matsui Y, Yamaya H, Kinoshita E, Minato H et al. Adult-onset renal failure in a family with Alagille syndrome with proteinuria and a novel JAG1 mutation. *Clin Kidney J.* 2013;6(3):295-299.
16. Shuman C, Beckwith JB, Smith AC, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2000 (updated 2010); 1993-2015.*
17. Kohlhase J. SALL4-Related Disorders. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2004 (updated 2015) ;1993-2015.*
18. Hassan R, Milford S, Griffiths A. Renal infarction in a postpartum woman with vascular type Ehlers-Danlos syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(4):341.
19. Shim YS, Choi W, Hwang IT, Yang S. Hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysgenesis syndrome with a GATA3 mutation. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20(1):59-63.
20. Tickotsky N, Moskovitz M. Renal Agenesis in Kallmann Syndrome: A Network Approach. *Ann Hum Genet.* 2014;78(6):424-433.
21. Iafolla K, Fratkin JD, Spiegel PK, Cohen MM Jr, Graham JM Jr. Case report and delineation of the congenital hypothalamic hamartoblastoma syndrome (Pallister-Hall syndrome). *Am J Med Genet.* 1989;33(4):489-499.
22. Haas D, Haege G, Hoffmann GF, Burgard P. Prenatal presentation and diagnostic evaluation of suspected Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(5):1008-1011.
23. Shankar S, Hulikanthimatt KS, Awatti SM, Narayanrao ST. Bilateral Multifocal Renal Angiomyolipoma Associated with Wunderlich's Syndrome in A Tuberosus Sclerosis Patient. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(8):01-03.
24. Rodriguez MM. Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT). *Fetal Pediatr Pathol.* 2014;33(5-6):293-320.
25. Schuchardt A, D'Agati V, Pachnis V, Costantini F. Renal agenesis and hypodysplasia in ret-k- mutant mice result from defects in ureteric bud development. *Development.* 1996;122(6):1919-1929.
26. Brophy PD, Ostrom L, Lang KM, Dressler GR. Regulation of ureteric bud outgrowth by Pax2-dependent activation of the glial derived neurotrophic factor gene. *Development.* 2001;128(23):4747-4756.
27. Kume T, Deng K, Hogan BL. Murine forkhead/winged helix genes Foxc1 (Mf1) and Foxc2 (Mfh1) are required for the early organogenesis of the kidney and urinary tract. *Development.* 2000;127(7):1387-1395.
28. Parikh CR, McCall D, Engelman C, Schrier RW. Congenital renal agenesis: case-control analysis of birth characteristics. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(4):689-694.

29. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. *Nat Rev Genet.* 2007;8(10):791-802.
30. Han JH, Lee YS, Kim MJ, Lee MJ, Im YJ, Kim SW, et al. Conservative Management of Segmental Multicystic Dysplastic Kidney in Children. *J. Urology.* 2015 Aug 12. pii: S0090-4295(15)00724-4. doi: 10.1016/j.urology.2015.07.031. [Epub ahead of print]
31. Guarino N, Tadini B, Camardi P, Silvestro L, Lace R, Bianchi M. The incidence of associated urological abnormalities in children with renal ectopia. *J Urol.* 2004;172(4 Pt 2):1757-1759.
32. Natsis K, Piagkou M, Skotsimara A, Protogerou V, Tsitouridis I, Skandalakis P. Horseshoe kidney: a review of anatomy and pathology. *Surg Radiol Anat.* 2014;36(6):517-526.
33. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 1996;98(4 Pt 1):649-658.
34. Santi M, Simonetti BG, Leoni-Foglia CF, Bianchetti MG, Simonetti GD. Arterial hypertension in children. *Curr Opin Cardiol.* 2015;30(4):403-410.
35. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. The effects of exercise on resting blood pressure in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Cardiol.* 2003;6(1):8-16.
36. Torrance B, McGuire KA, Lewanczuk R, McGavock J. Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(1):139-149.
37. Pardee PE, Norman GJ, Lustig RH, Preud'homme D, Schwimmer JB. Television viewing and hypertension in obese children. *Am J Prev Med.* 2007;33(6):439-443.
38. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Family (parental) history and prevalence of hypertension. Results of a nationwide screening program. *JAMA.* 1979;241(1):43-46.
39. Longini IM Jr, Higgins MW, Hinton PC, Moll PP, Keller JB. Environmental and genetic sources of familial aggregation of blood pressure in Tecumseh, Michigan. *Am J Epidemiol.* 1984;120(1):131-144.
40. Feinleib M, Garrison RJ, Fabsitz R, Christian JC, Hrubec Z, Borhani NO, Kannel WB, Rosenman R, Schwartz JT, Wagner JO. The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results. *Am J Epidemiol.* 1977;106(4):284-285.
41. Divers J, Freedman BI. Genetics in kidney disease in 2013: Susceptibility genes for renal and urological disorders. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(2):69-70.
42. Fletcher J, McDonald S, Alexander SI; Australian and New Zealand Pediatric Nephrology Association (ANZPNA). Prevalence of genetic renal disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(2):251-256.

43. Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(1):17-32.
44. Ishiro M, Takaya R, Mori Y, Takitani K, Kono Y, Okasora K et al. Association of uric acid with obesity and endothelial dysfunction in children and early adolescents. *Ann Nutr Metab*. 2013;62(2):169-176.
45. Brenner BM, Mackenzie HS. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int Suppl*. 1997;63:124-127.
46. Goldfarb DA, Matin SF, Braun WE, Schreiber MJ, Mastroianni B, Papajcik et al. Renal outcome 25 years after donor nephrectomy. *J Urol*. 2001;166(6):2043-2047.
47. Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A, Spreeuwenberg MD, van Wijk JA. Renal injury in children with a solitary functioning kidney--the KIMONO study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(5):1533-1541.
48. Kolvek G, Podracka L, Rosenberger J, Stewart RE, van Dijk JP, Reijneveld SA. Solitary functioning kidney in children--a follow-up study. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(4):272-278.
49. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Jadeszko I, Porowski T, Biernacka A, Niewiarowska A et al. Assessment of serum cystatin C in children with congenital solitary kidney. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(5):688-693.
50. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr*. 1997;130:178-184.
51. Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension*. 2008;52(3):433-451.
52. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2009;27(9):1719-1742.
53. Lurbe E, Redon J, Liao Y, Tacons J, Cooper RS, Alvarez V. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children. *J Hypertens*. 1994;12(12):1417-1423.
54. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F; German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens*. 2002;20(10):1995-2007.

55. Díaz LN, Garin EH. Comparison of ambulatory blood pressure and Task Force criteria to identify pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(4):554-558.
56. Sinaiko AR, Gomez-Marin O, Prineas RJ. Prevalence of "significant" hypertension in junior high school-aged children: the Children and Adolescent Blood Pressure Program. *J Pediatr.* 1989;114(4 Pt 1):664-669.
57. Adrogué HE, Sinaiko AR. Prevalence of hypertension in junior high school-aged children: effect of new recommendations in the 1996 Updated Task Force Report. *Am J Hypertens.* 2001;14(5 Pt 1):412-414.
58. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension.* 2002;40(4):441-447.
59. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 1):475-482.
60. Saleh EA, Mahfouz AA, Tayel KY, Naguib MK, Bin-al-Shaikh NM. Hypertension and its determinants among primary-school children in Kuwait: an epidemiological study. *East Mediterr Health J.* 2000;6(2-3):333-337.
61. Akis N, Pala K, Irgil E, Utku AM, Bingol S. Prevalence and risk factors of hypertension among schoolchildren aged 12-14 years in Bursa, Turkey. *Saudi Med J.* 2007;28(8):1263-1268.
62. Matsuoka S, Kawamura K, Honda M, Awazu M. White coat effect and white coat hypertension in pediatric patients. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(11):950-953
63. Sorof JM. White coat hypertension in children. *Blood Press Monit.* 2000;5(4):197-202.
64. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2003;21(5):821-848.
65. Kavey RE, Kveselis DA, Atallah N, Smith FC. White coat hypertension in childhood: evidence for end-organ effect. *J Pediatr.* 2007;150(5):491-497.
66. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension.* 2002;40(6):795-796.
67. Falkner B. Recent clinical and translational advances in pediatric hypertension. *Hypertension.* 2015;65(5):926-931.
68. Robinson RF, Batsky DL, Hayes JR, Nahata MC, Mahan JD. Body mass index in primary and secondary pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(12):1379-1384.
69. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(7):1219-1224.
70. Luma GB, Spiotta RT. Hypertension in children and adolescents. *American Family Physician.* 2006;73(9):1158-1168.

71. Buyan N. Çocukluk çağı hipertansiyonu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2008;4(1):72-93.
72. Davis CL, Flickinger B, Moore D, Bassali R, Domel Baxter S, Yin Z. Prevalence of cardiovascular risk factors in schoolchildren in a rural Georgia community. *Am J Med Sci.* 2005;330(2):53-59.
73. Ellis D. Pediatric hypertension. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (Eds). *Pediatric Nephrology. 5nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins;* 2004. p.1125-1129.
74. Çıtak A, Soysal D. Hipertansiyon. Narlı N (Editör). *Pediyatrik Tanı ve Tedavi kitabı'nda 2. Baskı.* Adana. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd: 2008.s.211-229.
75. Puddu P, Puddu GM, Zaca F, Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol.* 2000;55(4):221-232.
76. Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(6):448-455.
77. Boulanger CM. Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31(1):39-49.
78. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br J Pharmacol.* 2009;157(4):527-536.
79. Lüscher TF. Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors. A new concept in hypertension? *Am J Hypertens.* 1990;3(4):317-330.
80. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000;101(16):1899-1906.
81. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med.* 2000;32(5):293-304.
82. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-1115.
83. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. *Am J Cardiol.* 2001;88(2A):31-34.
84. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J.* 2003;145(6):943-951.
85. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET Jr, Milliner DS, Bergstralh EJ, Kramer SA. Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol.* 1992;6(5):412-416.
86. Lan Rong-Ru, et al. Congenital solitary kidney: Review of 14 cases and their outcome on comparison with uninephrectomized patients. *Acta Nephrol.* 1996;10:26-31.

87. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(1):29-34.
88. Shimizu-Tokiwa A, Kobata M, Io H, Kobayashi N, Shou I, Funabiki K, et al. Serum cystatin C is a more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. *Nephron.* 2002;92(1):224-226.
89. Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, Philipp T, Kribben A. Serum cystatin C--a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol.* 2005;64(1):41-46.
90. John-Baptiste A, Vitsky A, Sace F, Zong Q, Ko M, Yafawi R et al. *Int J Toxicol.* 2012;31(6):529-536.
91. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-265.
92. Yosypiv IV. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder? *Int J Nephrol.* 2012;2012:909083.
93. Westland R, Kurvers RA, van Wijk JA, Schreuder MF. Risk factors for renal injury in children with a solitary functioning kidney. *Pediatrics.* 2013;131(2):478-485.
94. Chevalier RL. When is one kidney not enough? *Kidney Int.* 2009;76(5):475-477.
95. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1416-1421.
96. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):629-637.
97. Westland R, Abraham Y, Bökenkamp A, Stoffel-Wagner B, Schreuder MF, van Wijk JA. Precision of estimating equations for GFR in children with a solitary functioning kidney: the KIMONO study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(5):764-772.
98. Wong H, Vivian L, Weiler G, Filler G. Patients with autosomal dominant polycystic kidney disease hyperfiltrate early in their disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(4):624-628.

99. Peco-Antić A, Paripović D, Kotur-Stevuljević J, Stefanović A, Sćekić G, Miloševski-Lomić G. Renal functional reserve in children with apparently normal congenital solitary functioning kidney. *Clin Biochem.* 2012;45(15):1173-1177.
100. Abou Jaoudé P, Dubourg L, Bacchetta J, Berthiller J, Ranchin B, Cochat P. Congenital versus acquired solitary kidney: is the difference relevant? *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(7):2188-2194.
101. Seeman T, Patzer L, John U, Dusek J, Vondrák K, Janda J et al. Blood pressure, renal function, and proteinuria in children with unilateral renal agenesis. *Kidney Blood Press Res.* 2006;29(4):210-215.
102. Dursun H, Bayazit AK, Cengiz N, Seydaoglu G, Buyukcelik M, Soran M, Noyan A, Anarat A. Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in children with a solitary kidney. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(4):559-564.
103. Janda J, Stolcová P, Sikut M, et al. The solitary kidney in children and adolescents: morphologic and functional characteristics. *Cesk Pediatr.* 1991;46:195-199.
104. Anderson S, Brenner BM. The role of intraglomerular pressure in the initiation and progression of renal disease. *J Hypertens Suppl.* 1986;4(5):236-238.
105. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET Jr., et al. Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol.* 1992;6:412-416.
106. Robitaille P, Mongeau J-G, Lortie L, et al. Long-term follow-up of patients who underwent unilateral nephrectomy in childhood. *Lancet.* 1985;1:1297-1299.
107. Mei-Zahav M, Korzets Z, Cohen I, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children with a solitary kidney—a comparison between unilateral renal agenesis and uninephrectomy. *Blood Press Monit.* 2001;6:263-267.
108. Yaylalı YT, Küçükaşlan M. Endotel disfonksiyonu. *Pam Tıp Derg.* 2011;4(3):152-157.
109. Yıldız A, Oflaz H, Pusuroglu H, Mercanoglu F, Genchallac H, Akkaya V et al. Left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(3):616-623.
110. Van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, Steyn M, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(7):1782-1786.
111. Van Guldener C, Lambert J, Janssen MJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(2):14-18.
112. Luksha N, Luksha L, Carrero JJ, Hammarqvist F, Stenvinkel P, Kublickiene K. Impaired resistance artery function in patients with end-stage renal disease. *Clin Sci (Lond).* 2011;120(12):525-536.

113. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townend JN. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart*. 2000;83 (2):205-209.
114. Stam F, van Guldener C, Becker A, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(2):537-545.
115. Litwin M, Wühl E, Jourdan C, Niemirska A, Schenk JP, Jobs K, et al. Evolution of large-vessel arteriopathy in paediatric patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(8):2552-2557.
116. Lilitkarntakul P, Dhaun N, Melville V, Blackwell S, Talwar DK, Liebman B, et al. Blood pressure and not uraemia is the major determinant of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and minimal co-morbidity. *Atherosclerosis*. 2011;216(1):217-225.
117. Moody WE, Edwards NC, Madhani M, Chue CD, Steeds RP, Ferro CJ, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in early-stage chronic kidney disease: cause or association? *Atherosclerosis*. 2012;223(1):86-94.
118. Cupisti A, Ghiadoni L, D'Alessandro C, Kardasz I, Morelli E, Panichi V, et al. Soy protein diet improves endothelial dysfunction in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(1):229-234.
119. Chang JW, Lee EK, Kim TH, Min WK, Chun S, Lee KU, et al. Effects of alpha-lipoic acid on the plasma levels of asymmetric dimethylarginine in diabetic end-stage renal disease patients on hemodialysis: a pilot study. *Am J Nephrol*. 2007;27(1):70-74.
120. Lu TM, Ding YA, Leu HB, Yin WH, Sheu WH, Chu KM. Effect of rosuvastatin on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2004;94(2):157-161.
121. Nanayakkara PW, Kiefte-de Jong JC, ter Wee PM, Stehouwer CD, van Ittersum FJ, Olthof MR, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on plasma asymmetric dimethylarginine concentration in mild to moderate CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(1):41-50.
122. Nanayakkara PW, van Guldener C, ter Wee PM, Scheffer PG, van Ittersum FJ, Twisk JW, et al. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease: results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study. *Arch Intern Med*. 2007;167(12):1262-1270.
123. Han SH, Kang EW, Yoon SJ, Yoon HS, Lee HC, Yoo TH, et al. Combined vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitor and angiotensin receptor blocker in non-diabetic patients undergoing peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11):3722-3728.

124. Tousoulis D, Andreou I, Tsiatas M, Miliou A, Tentolouris C, Siasos G, et al. Effects of rosuvastatin and allopurinol on circulating endothelial progenitor cells in patients with congestive heart failure: the impact of inflammatory process and oxidative stress. *Atherosclerosis*. 2011;214(1):151-157.
125. Mackie FE, Rosenberg AR, Harmer JA, Kainer G, Celermajer DS. HMG CoA reductase inhibition and endothelial function in children with chronic kidney disease (CKD)--a pilot study. *Acta Paediatr*. 2010;99(3):457-459.
126. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, et al. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 2001;103(9):1238-1244.
127. Savoia C, Touyz RM, Endemann DH, Pu Q, Ko EA, De Ciuceis C et al. Angiotensin receptor blocker added to previous antihypertensive agents on arteries of diabetic hypertensive patients. *Hypertension*. 2006;48(2):271-277.
128. Yilmaz MI, Carrero JJ, Martín-Ventura JL, Sonmez A, Saglam M, Celik T, et al. Combined therapy with renin-angiotensin system and calcium channel blockers in type 2 diabetic hypertensive patients with proteinuria: effects on soluble TWEAK, PTX3, and flow-mediated dilation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1174-1181.
129. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Cayci T, Kilic S, et al. Reduced proteinuria using ramipril in diabetic CKD stage 1 decreases circulating cell death receptor activators concurrently with ADMA. A novel pathophysiological pathway? *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(10):3250-3256.
130. Chan DT, Watts GF, Irish AB, Dogra GK. Rosiglitazone does not improve vascular function in subjects with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11):3543-3549.
131. Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101:594-597.