

T. C.  
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

RENAL SKARLI HASTALARDA MASKELİ HİPERTANSİYON  
PREVALANSI VE D VİTAMİNİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Merve ÖÇALAN

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. İpek AKİL



Manisa 2017

## ÖNSÖZ

Bu çalışmada renal skarlı hastalarda maskeli hipertansiyon sıklığının belirlenmesi ve bu durumun D vitamini eksikliği ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Renal skar ile D vitamini eksikliği ilişkisinin saptanması halinde, renal skarlı hastaların tedavisinde vitamin D desteği gündeme gelebilir. Uygun D vitamini desteği ile bu hastalığın tedavisine katkı sağlanabilir.

Ayrıca renal skarlı hastalarda, klinik ölçümlerle gözden kaçabilecek olan kan basıncı yüksekliğinin yani maskeli hipertansiyonun erken tanınması oldukça önemlidir. Erken tanı ve tedavi uygulandığı takdirde ilerleyen yıllarda böbrek yetmezliği gelişme riski ve süresi azaltılabilir.

Manisa Celal Bayar üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimi süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren başta tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. İpek AKİL'e ve tüm hocalarıma çok teşekkür ederim.

Uzmanlık tezi sürecinde desteklerini esirgemeyen Biyokimya Anabilimdalı öğretim üyesi Prof. Dr. Fatma TANELİ'ye, Nükleer Tıp Anabilimdalı öğretim üyesi Prof. Dr. Gül Gümüşer'e, Radyoloji Anabilimdalı'ndan Uzm. Dr. Fatih Düzgün'e teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi zorlu asistanlık sürecinde de hep yanımda olan, bana çalışma azmi veren biricik kızıma, eşime ve canım aileme sabır ve sevgileri için çok teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA HİPERTANSİYON.....	3
2.1.1. Çocukluk Çağı Hipertansiyonun tanımı.....	3
2.1.2. Maskeli Hipertansiyon.....	4
2.1.3. Hipertansiyonu Oluşturan Mekanizmalar.....	5
2.1.4. Hipertansiyon Nedenleri.....	7
2.1.5. Primer Hipertansiyon.....	8
2.1.6. Sekonder Hipertansiyon.....	9
2.1.7. Renal Skar ile Hipertansiyon İlişkisi.....	11
2.1.8. Hipertansiyonun tedavisi.....	12
2.2. D VİTAMİNİ.....	15
2.2.1. D vitamini Sentezi ve Metabolizması.....	15
2.2.2. D vitamini Etki Mekanizması.....	16
2.2.3. D vitamini Düzeyi.....	20
2.2.4. D vitamini Eksikliği.....	21
2.2.5. D vitamini Profilaksisi, Rikets Tedavisi ve Stoss Terapi.....	21
2.2.6. D vitamini ile Hipertansiyon İlişkisi.....	22
2.2.7. D vitamini ile Renal Hastalık İlişkisi.....	23
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Veri Toplama Teknikleri.....	25
3.2. Kan Basıncı Ölçümü ve ABPM.....	26
3.3. DMSA ile Renal Skar Görüntülenmesi ve Evrenmesi.....	26
3.4. Karotis Doppler Ultrasonografi ile cIMT Ölçümü.....	27
3.5. D vitamini ve VDR fok1 Gen Polimorfizmi.....	28
3.6. Proteinüri ve GFR hesaplanması.....	29

3.7. İstatiksel Değerlendirme.....	29
IV.BULGULAR.....	30
V. TARTIŞMA.....	36
VI. SONUÇ.....	41
VII. ÖZET.....	43
VIII. İNGİLİZCE ÖZET.....	45
VII. KAYNAKLAR.....	47



## **SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

**KB** : kan basıncı

**HT** : hipertansiyon

**ABPM**: ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu

**VDR** : D vitamin gen reseptörü

**SNP** : single nukleotid protein

**DMSA**: dimerkaptosüksinik asit kullanılarak yapılan statik renal kortikal sintigrafi

**RN** : reflü nefropati

**APN** : akut piyelonefrit

**VUR** : vezikoüreteral reflü

**SDBY** : son dönem böbrek yetmezliği

**cIMT** : karotis arter intima media kalınlığı

**GFR** : glomerüler filtrasyon hızı

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. D vitamini metabolizması

Şekil 2. 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD<sub>3</sub> etki mekanizması

Şekil 3. Hasta grubu, kontrol grubu ve genel popülasyondaki VDR fok1 gen polimorfizm dağılımı



## TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Hipertansiyonu oluşturan mekanizmalar

Tablo 2. Çocuklarda yaşa göre sık görülen hipertansiyon nedenleri

Tablo 3. Çocuklarda antihipertansif ilaç başlama endikasyonları

Tablo 4. 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD<sub>3</sub>'ün sentezini etkileyen faktörler

Tablo 5. Renal skar evrelerine göre D vitamini düzeyleri

Tablo 6. renal skar ile hipertansiyon ve non-dipping ilişkisi

Tablo 7. renal skar şiddeti ile d vitamini düzeyi, kan basıncı yükleri ve takip süresi arasındaki ilişki

## I. GİRİŞ

Renal skar, piyelonefrit sırasında oluşan inflamasyon sonrası böbrek parankiminde meydana gelen kalıcı zedelenmeyi tanımlar (1). Bu kalıcı zedelenme sıklıkla vezikoüreteral reflü (VUR) zemininde gelişir ve reflü nefropati olarak isimlendirilir. Renal skarın ilerlemesi Renin-Anjiyotensin-Aldosteron mekanizmasını harekete geçirerek hipertansiyon (HT), böbrek yetersizliği ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'ne yol açar (2). Renal skar tanısı, DMSA ile konur (1).

Renal skar ile hipertansiyon birlikteliği günümüzde bilinen bir gerçekliktir (3). Son yıllarda 24 saatlik kan basıncı monitorizasyonunun yaygın bir şekilde kullanıma girmesi ile daha önceden klinik ölçümlerde kan basıncı normal olup ABPM'de hipertansif olan belli bir hasta grubu görülmeye başlanmıştır. Bu durum maskeli hipertansiyon olarak bilinmektedir (4). Maskeli hipertansiyon prevalansının tam olarak bilinmemekle beraber az olmadığı düşünülmektedir (4). Sağlıklı çocukların % 5.7' sinde, hipertansiyon polikliniklerinde takip edilen hastaların %9.4' ünde, sekonder hipertansiyonu olan çocukların %15' inde ve renal transplant alıcılarının % 24' ünde maskeli hipertansiyon bildirilmektedir (4).

D vitamini steroid yapıda bir prohormon olup etkisini D vitamini gen reseptörleri (VDR) üzerinden göstermektedir. VDR'ler vücutta çok sayıda dokuda yer alır. Bu nedenle D vitamininin kemik metabolizması dışında pek çok doku ve organ sistemini etkileyen önemli görevleri vardır (5). 25 hidroksi vitamin D düzeyi ile kan basıncı arasında anlamlı ters ilişki saptayan çalışmalar mevcuttur (6).

VDR gen polimorfizmi ile hipertansiyon arasında da bağlantılar olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Vaidya ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hipertansif hastalarda VDR fok-1 gen polimorfizmi ve plazma renin aktivitesi ile kan basıncı



yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (7). Fakat bu çalışmaların hemen hemen hepsi erişkin yaş grubunda yapılmıştır. Çocuklarda bu konuda yapılmış yeterince çalışma yoktur.

Literatürde, D vitamini ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar olmakla birlikte, bu durumun renal skar ve maskeli hipertansiyon ile olan ilişkisini inceleyen benzer bir çalışma çocuk ve ergen yaş grubunda henüz bulunmamaktadır.

Renal skarlı hastalarda maskeli hipertansiyon varlığında vitamin D eksikliği ve/veya VDR gen polimorfizmi arasında bir ilişki saptanması, renal skarlı hastaların tedavi rejimlerinde vitamin D desteğinin faydalı olabileceği ihtimalini düşündürebilir. Ayrıca klinik ölçümlerle gözden kaçabilecek olan kan basıncı yüksekliğinin erken tanınması ve tedavisi bu hastalarda ilerleyen yıllarda böbrek yetmezliği gelişme riskini ve süresini azaltabilir. Morbiditede azalmaya neden olabilir.

## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA HİPERTANSİYON

Yetişkinlerde ciddi bir sağlık sorunu olan hipertansiyonun çocukluk çağında da ortaya çıktığı bilinmektedir. Yetişkin dönemde ortaya çıkan ateroskleroz, koroner arter hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı için önemli bir risk faktörü olması nedeniyle pediatrik yaş grubunda hipertansiyonun önemi artmaktadır.

Günümüzde çocuklarda hipertansiyon sıkça görülmektedir ve gittikçe artmaktadır. Bunun en belirleyici faktörü çocukluk çağında obezite prevalansının artması olarak görülmüştür. Kan basıncı ölçüm tekniklerinin daha rutin ve yaygın hale gelmesi, diyet modellerinde olumsuz değişiklikler, fiziksel aktivitelerde azalma ve artmış stres seviyeleri de çocukluk çağı hipertansiyon prevalansının artışında rol oynamaktadır (8). Rosner ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 8-17 yaş arası Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES) verileri ile 1999-2008 yılları arasında 8388 çocuğu analiz edilmiş ve bu 10 yıllık süreçte, yüksek kan basıncı prevalansı (tek ölçüm temelinde) erkeklerde %15.8'den %19.2'ye, kızlarda ise %8.2'den %12.6'ya yükselmiştir (Bu araştırmada prehipertansiyon ve hipertansiyon kombine edilmiş.) (9).

#### 2.1.1. Çocukluk Çağı Hipertansiyonun Tanımı

Hipertansiyon, en az üç ayrı ölçümde sistolik veya diyastolik kan basıncı değerinin yaş, cinsiyet ve boya göre 95 persantil değerinin üstünde saptanması olarak tanımlanmıştır (10, 11). Çocukluk yaş grubunda kan basıncı ölçümleri gün içerisinde fiziksel aktivite, emosyonel stres, uyku uyanıklık periyodu ve diğer birçok faktörden etkilendiği için hipertansiyon tanısı konulması güçtür. Uzun yıllar kan

basıncı ölçümlerinin değerlendirilmesinde birlik sağlanamamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1977 yılında çocuklarda geniş kapsamlı bir araştırma yapılarak cinsiyet ve yaşa göre normal kan basıncı eğrilerini tespit etmek üzere bir çalışma grubu (Task Force) oluşturulmuştur. Aynı çalışma grubunun Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de 70.000'den fazla çocukta yaptığı ikinci büyük çalışma da 1987 yılında yayınlanmıştır. Bu yayında hipertansiyon (HT) tanımlanırken yaşa ve cinse ek olarak boy ve vücut ağırlığı da değerlendirmeye eklenmiştir (12). Son olarak 2004 yılında yayınlanan çalışmada 1-17 yaş arasındaki çocukların cinsiyet, yaş, ve boy persentiline göre KB'nın 50, 90, 95 ve 99 persentilleri belirlenmiştir (13). Yaş, cinsiyet ve boya göre sistolik ve diyastolik KB'nın 90 persentilin altında olması normal KB olarak tanımlanır. Yine yaş, cinsiyet ve boya göre sistolik veya diyastolik KB'nın en az 3 ölçüm sonrası 95 persentil veya üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanır. Sistolik veya diyastolik KB düzeylerinin 90 persentil veya üstü, ancak 95 persentilin altı olması ise prehipertansiyon olarak sınıflandırılır (14). Adölesanlarda 90 persentil değerinin altında kalan ancak 120/80 mmHg'yi aşan değerler de prehipertansiyon sınıflamasına dahil edilir. Klinik koşullarında 95 persentilin üzerinde KB düzeyine sahip olup dışarıda normotansif saptanan olgular için 'beyaz önlük hipertansiyonu' tanımı kullanılır. Bu durumdaki bireylerin KB'larını tam olarak tespit etmek için aralıklı KB ölçümü yapmak ve ABPM ile değerlendirmek gerekir (13). Bir diğer tanımlanan grup ise klinik olarak kan basıncı ölçümü normal saptanıp tıbbi ortamın dışında yüksek kan basıncı değerleri saptanan olgulardır. Bu grup "maskeli hipertansiyon" veya "izole ambulatuvar hipertansiyon" olarak adlandırılır (15).

### **2.1.2. Maskeli Hipertansiyon**

Klinik olarak kan basıncı ölçümü normal olan fakat tıbbi ortamın dışında yüksek kan basıncı değerleri saptanan olgular "maskeli hipertansiyon" olarak tanımlanır. Çocuklarda yaş, cinsiyet ve boya göre 95 persentilin üstünde ofis dışı kan basıncı değerleri saptanması, ABPM ölçümlerinde ise sistolik ve diyastolik kan basıncı yükünün %25'ten fazla olması veya ortalama arteriyal kan basıncının 95 persentilin üstünde olması maskeli hipertansiyon göstergesidir. Adölesan ve erişkin bireylerde ofis kan basıncı için cut-off değer 140/90 mmHg iken, maskeli hipertansiyonda yapılan birçok çalışma, ofis dışı gündüz veya evde kan basıncı için

135/85 mmHg, 24 saatlik kan basıncı ölçümü(ABPM) için 130/80 mmHg cut-off değeri kullanmıştır (15).

Maskeli hipertansiyon prevalansı, popülasyon temelli araştırmalarda ortalama %13'tür (% 10-17 arası) (15, 16). Prospektif çalışmaların meta-analizleri, kardiyovasküler olay görülme sıklığının ve sürekli hipertansiyon insidansının gerçek normotansiyondan yaklaşık iki kat daha yüksek olduğunu gösterir (16-18). Çocuklarda maskeli hipertansiyon sıklığının çalışıldığı yayınlara bakıldığında Flynn ve ark.'nın 2012'de yayınladığı bir çalışmada sağlıklı çocukların % 5.7' sinde, hipertansiyon polikliniklerinde takip edilen hastaların % 9.4' ünde, sekonder hipertansiyonu olan çocukların %15' inde ve renal transplant alıcılarının % 24' ünde maskeli hipertansiyon bildirilmiştir (4).

Maskeli hipertansiyon, çocukluğun başlarında başlar, morbidite ve mortaliteye neden olur. Maskelenmiş hipertansiyonun, erişkin dönemde görülen kardiyovasküler hasarlar, artmış sol ventrikül kitlesi ve artmış karotis arter intima media kalınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19, 20). Diabetik hastalarda maskelenmiş hipertansiyon, özellikle KB yükselmesi başta gece olduğunda ortaya çıkan, artmış nefropati riski ile ilişkilidir. Maskeli hipertansiyonun büyük oranda tespit ve tedavi edilmediği gerçeği de bu morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır (8).

### **2.1.3. Hipertansiyonu Oluşturan Mekanizmalar**

Kan basıncı, periferik vasküler direnç ile kardiyak outputun çarpımına eşittir. Böylelikle kardiyak output veya periferik vasküler dirençteki artışlar kan basıncının artmasına sebep olur. Kardiyak output ve periferik vasküler direnci artıran durumlar Tablo 1'de özetlenmiştir (10).

**Tablo 1. Hipertansiyonu oluşturan mekanizmalar**

**Kardiyak outputun artışı**

- Sempatik stimülasyon (anksiyete)
- Artmış kan hacmi
- \* Kan ya da serum fizyolojik infüzyonu
- \* Fazla tuz alımı
- \* Renal yetmezlik (azalmış glomerüler filtrasyon hızı)
- \* Mineralokortikoid fazlalığı

**Periferik vasküler direncin artışı**

- Alfa adrenerjik reseptör stimülasyonu
- \* Kortikal ve hipotalamik merkezlerin stimülasyonu
- \* Area postrema da anjiyotensinin etkisi
- \* Baroreseptör inhibisyonunun azalması
- \* Sirkülasyondaki katekolaminlerin artması
- Feokromositoma
- Nöroblastoma
- \*Lokal katekolaminlere karşı artmış sensitivite
- Glukokortikoidler; Katekol-ortho-metil-transferazı inhibe ederler
- Anjiyotensin; Norepinefrin formasyonunu ve salınımını stimüle eder
- norepinefrinin nöronal geri alımını inhibe eder
- Artmış renin –anjiyotensin aktivitesi
- \*Renal parankimal hastalık
- \* Renal arteriyal obstrüksiyon
- Tromboz
- Stenoz
- \*Renin salgılayan juxtameduller hücre tümörleri
- Mekanik faktörler
- \* Aort koarktasyonu
- \*Arteriyolar medial kas kalınlaşması

\*Arteriolar duvarlardaki sodyum miktarının artması

\*Polisitemi

-Vasodilatatörlerin azalmış yapımı

\* Renal prostaglandinler

\*Dopamin

\*Kallikrein

\*Bradikinin

\*Atrial natriopeptid

#### 2.1.4. Hipertansiyon Nedenleri

Çocuklarda hipertansiyon sebepleri yaş gruplarına göre farklılık gösterir (15). Yenidoğan ve erken çocukluk döneminde hipertansiyon çeşitli klinik durumlara sekonder olarak gelişmekte iken, büyük çocuklarda ve adölesan döneminde primer HT daha ön sıralara geçmektedir (12). Tablo 2’de yaşlara göre en sık rastlanan HT nedenleri gösterilmiştir (21).

**Tablo 2. Çocuklarda yaşa göre sık görülen hipertansiyon nedenleri**

##### **Yenidoğan dönemi**

Renal arter trombozu

Renal arter stenozu

Renal ven trombozu

Konjenital renal anomaliler

Aort koarktasyonu

Bronkopulmoner displazi (az sıklıkta)

Patent duktus arteriozus (az sıklıkta)

İntraventriküler hemoraji (az sıklıkta)

**Yaşamın ilk yılı**

Aort koarktasyonu

Renovasküler hastalık

Renal parenkimal hastalık

**1-6 yaş arası**

Renal parankimal hastalık

Renovasküler hastalık

Aort koarktasyonu

Endokrin nedenler (az sıklıkta)

Primer HT (az sıklıkta)

**6-12 yaş arası**

Renal parankimal hastalık

Renovasküler hastalık

Aort koarktasyonu

Endokrin nedenler (az sıklıkta)

İyatrojenik (az sıklıkta)

Primer HT (az sıklıkta)

**12-18 yaş arası**

Primer HT

İyatrojenik

Renal parankimal hastalık

Renovasküler hastalık (az sıklıkta)

Endokrin nedenler (az sıklıkta)

Aort koarktasyonu (az sıklıkta)

**2.1.5. Primer Hipertansiyon**

Primer HT, oluşmasında hem genetik faktörlerin hem de diyet, stres, obezite gibi çevresel faktörlerin rol oynadığı kompleks bir hastalıktır (22). Çoğunlukla geç

çocukluk dönemi ve adölesanlarda ortaya çıkar (9, 22). Çocuklarda primer hipertansiyon sıklığı yaş gruplarına göre değişmekle beraber çocuklarda obezitenin daha sık görülmeye başlaması nedeniyle giderek artma eğilimindedir (11, 23).

Primer HT multifaktöriyel bir bozukluktur (22). Farklı bireylerde farklı nedenlerin kombinasyonu ile ortaya çıkar. Hipertansiyonun genetik modelini anlamak; hastalığı tanımlayabilmek, tedaviye yanıtı öngörebilmek ve yeni tedavi protokolleri oluşturabilmek için önemlidir (24). Moleküler genetikteki gelişmeler bazı bireylerde primer hipertansiyonun altında yatan nedenleri ortaya çıkarabilmektedir (22).

### **2.1.6. Sekonder Hipertansiyon**

Kan basıncı yüksekliği başka bir hastalığın mekanizması sonucu oluşuyorsa “sekonder hipertansiyon” olarak adlandırılır. Sıklıkla yenidoğan ve erken çocukluk döneminde ortaya çıkar (24). Başlıca altta yatan nedenler şu şekilde gruplanır:

#### **Renal parankimal hastalıklar**

Ergenlik öncesi dönem HT sebepleri arasında renal parankimal hastalıklar en sık nedendir. Glomerülo nefritlerin bir çoğu ve konjenital renal anomaliler ilk taramada kolaylıkla tanınırken tekrarlayan üriner enfeksiyonlara gerekenden daha az önem verilmesi reflü nefropatisinin sıklıkla gözden kaçmasına neden olur. Bu hastaların bir bölümünde ciddi hipertansiyon gelişmesine rağmen bazı hastalarda klinik bulgular silik olabilir. Üriner sistemin doğuştan tıkanıklıklarında (örneğin üreteropelvik bileşke darlıklarında) ve kalıtsal kistik böbrek hastalıklarında ilk bulgu HT olabilir. Renal travma, iskemi ve infarkt da böbrek parankim hasarına yol açarak HT'a neden olabilir (25, 26).

#### **Vasküler ve renovasküler nedenler**

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uygulanan umbilikal kord kateterizasyonu renal arterde obstrüksiyona ve hipertansiyona yol açabilir. Aort koarktasyonu süt



çocuğu döneminde hipertansif olguların yaklaşık 1/3'ünü oluşturur. Renal arterin proksimal veya distal kısmında darlığa neden olan fibromuskuler displazi ise renovasküler nedenler arasında en sık görülenidir. Çocukluk çağında Williams sendromu ve Takayasu arteriti nadirdir ancak görülmesi halinde ciddi HT oluşturabilirler. Malign tümörler veya nörofibromda da renal arterin basısı ile HT gelişebilir (25, 27).

## **İlaç alımı**

Çocuklarda terapötik ajanların yüksek dozda alımı, adölesanlarda istismar edilen bir takım ilaçlar ve madde alımı hipertansiyona neden olabilir. Kortikosteroidler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, sempatomimetik göz ve burun damlaları, beta agonist bronkodilatatörler, teofilin, doğum kontrol ilaçları, antidepressanlar, rekombinan eritropoetin, siklosporin, nikotin HT'a sebep olabilir. Kokain, amfetamin ve fensiklidin özellikle adölesanlarda geçici veya ciddi HT sebebi olabilir. Antihipertansif tedavi alan bir hastada ilacın ani kesilmesi de hipertansiyona yol açabilir (25, 27).

## **Endokrin nedenler**

Endokrin sistem anomalileri HT'a yol açan nadir nedenler arasındadır. Feokromositoma gibi katekolamin salgılayan tümörler, aralıklı hipertansif krizlere neden olabilir. Adrenokortikal yol bozuklukları aşırı glukokortikoid ve mineralokortikoid salınımına bağlı olarak HT gelişebilir. Çocuklarda Cushing sendromunda olduğu gibi birincil hipofiz bezinden veya adrenal tümörlerden aşırı adrenokortikotropin salınımı HT nedeni olabilir. Birincil hiperaldosteronizm çocuklarda sık olmayan bir HT nedenidir ve hipokalemi varlığında akla gelmelidir. Doğuştan adrenal hiperplaziler (11 $\beta$  ve 17 $\alpha$  hidroksilaz eksiklikleri) yükselmiş steroid metabolitlerinin mineralokortikoid etkisi ile HT'a neden olabilirler. Hipertiroidi kalp atımını arttırarak hipotroidi de sıvı retansiyonuna yol açarak HT nedeni olabilir (25, 27, 28).

Moleküler biyolojideki gelişmeler hipertansiyona yol açan bazı kalıtsal hastalıkların nedenini belirlememizi kolaylaştırmıştır. Liddle sendromunda (psödohiperaldostonizm tip I) HT, distal tübüllerdeki sodyum kanallarının yapısal olarak aşırı aktivasyonundan kaynaklanır. Glukokortikoid ile düzelen HT'lu hastalarda kimerik bir gen aracılığı ile ACTH aldosteron üretiminde artışa neden olur (26).

### **2.1.7. Renal Parankimal Skar ile Hipertansiyon İlişkisi**

Renal skar, piyelonefrit sırasında oluşan inflamasyon sonrası böbrek parankiminde meydana gelen kalıcı zedelenmeyi tanımlar (1). Bu kalıcı zedelenme sıklıkla vezikoüreteral reflü zemininde gelişir ve reflü nefropati olarak isimlendirilir. Böbrek sintigrafisi ile akut piyelonefrit tanısı doğrulanmış çocukların yaklaşık %40'ında VUR saptandığı ve daha sonra bu hastaların %5-38'inde renal skar geliştiği bildirilmiştir. Bilateral skarlı çocukların ise %15-30'unda 10 yıl içinde erişkin yaş dönemine kadar hipertansiyon geliştiği saptanmıştır. Gelişmiş ülkelerde kronik piyelonefrite bağlı SDBY azalırken, ülkemizde halen SDBY'nin en sık nedenini kronik piyelonefritler oluşturmaktadır (29-31).

Renal skar ile hipertansiyon birlikteliği günümüzde bilinen bir gerçekliktir (3). Patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamakla beraber renal skarın ilerlemesi Renin-Anjiotensin-Aldosteron mekanizmasını harekete geçirerek hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir (2, 32).

Tek ya da çift taraflı skar varlığı, böbrek yetmezliğinin derecesi, hastanın yaşı ve takip süresinin uzunluğu hipertansiyon sıklığını etkileyen faktörlerdir (33-35). Zhang ve ark.'nın raporladığı bir kohort çalışmada hastalar ortalama 34,2 yıl izlenmiş. Başlangıçta hastaların % 8,5'i hipertansifken takiplerde bu oran % 38,2'ye yükselmiş. Özellikle bilateral parankimal lezyonu olanlarda hipertansiyonun daha yaygın olduğu tespit edilmiştir (36).

## 2.1.8. Hipertansiyonun Tedavisi

Çocuklarda HT tedavisinin amacı kan basıncı ölçümlerinin 95 persentilin altında seyretmesi ve hipertansiyonun uzun dönemdeki etkilerinin önlenmesidir. Günümüzde HT tedavisi farmakolojik ve non-farmakolojik olmak üzere iki parametreden oluşmaktadır (13).

### **Non-farmakolojik Tedavi:**

*Hasta ve ailenin eğitimi:* Sıklıkla yaşam boyu izlem ve tedavi gerekeceğinden hasta ve aile bilgilendirilmeli, yaşam tarzının değiştirilmesi ve tedaviye uyumun önemi anlatılmalıdır (26).

*Diyet:* Obezite ve HT arasında sıkı bir ilişki vardır. Şişman çocuklarda yapılan kontrollü çalışmalar, kilo verilmesi ile sistolik ve diyastolik KB'nda anlamlı azalma olduğunu göstermiştir. Yağdan fakir, sebze ve meyveden zengin besinlerin tüketimi ve tuz alımının azaltılması önerilir. Vücut kitle indeksinde % 10'luk azalma KB'nda 8-12 mmHg arası düşme sağlamaktadır (26, 27).

*Tuz kısıtlaması:* Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada diyet içeriğindeki yaklaşık 8-10 gr/gün sodyum klorür miktarının 4-5 gr/gün şeklinde kısıtlanmasının kan basıncında 8 mmHg'a kadar düşürdüğü gösterilmiştir. Bu nedenle prehipertansif veya hipertansif çocuklarda en azından yemeklere ilave tuz eklenmemesi önerilir. Özellikle batı tarzı diyet ve fast -food tipi hazır besinlerin fazlaca tuz içerdiği çocuklara ve ailelere anlatılmalıdır. Çocuk ve ergenlerin diyetlerinde günlük 2300 mg (100 mEq) sodyum miktarının aşılması önerilir (27, 28, 37, 38).

*Egzersiz:* Günümüzde çocuklar ve ergenlerde sedanter yaşam şekli giderek artmaktadır. Hipertansif çocuğun hayat tarzının değiştirilmesi ve aktivitesinin artırılması hem kan basıncı hem de genel sağlık durumu üzerine olumlu etkiler sağlar. Çocuklar arasında sedanter oyun şekilleri (bilgisayar, video oyunları gibi) günde 2 saatin altına indirilmelidir (13, 26). Haftada

3- 4 defa kalp atım hızının %60-85'ine ulaşan bir düzeyde aerobik egzersizlerin (hızlı yürüme, bisiklete binme ve yüzme gibi) yapılması önerilmelidir. Statik egzersizler kan basıncında ani yükselmelere yol açtığından HT kontrolü sağlanmadan önerilmemelidir (27, 28, 37, 38). Amerikan Pediatri Akademisi prehipertansif ve KB 95-98 persantil arasında olan hastalar için yarışma gerektiren spor dallarının kısıtlanmamasını ancak 2 ayda bir kontrollerini önermektedir. Ciddi hipertansiyonu olan hastalarda ise KB kontrol altına alınıncaya ve hedef organ hasarının olmadığı gösterilinceye kadar yarışmalı ve ağırlık kaldırma gibi statik egzersizlerde kısıtlama önerilmektedir (39).

Sigara tüketimi ve madde bağımlılığı kesinlikle önlenmelidir.

### **Farmakolojik Tedavi:**

Hipertansiyon çalışma grubu 2004 bildirisinde çocuklarda antihipertansif ilaç kullanım gerekçelerini belirlemiştir (Tablo 3). İlaç tedavisinde amaç hastanın kan basıncını 95. persantil değerlerinin altına indirmektir (13).

**Tablo 3: Çocuklarda antihipertansif ilaç başlama endikasyonları**

Semptomatik hipertansiyon
İkincil hipertansiyon
Hipertansif organ hasarı
Diyabet (tip I ve II)
Nonfarmakolojik önlemlere rağmen devam eden hipertansiyon

Ancak kronik böbrek hastalığı, diyabet ve hipertansif hedef organ hasarı varlığında 90. persantilin altı hedef alınır. İlaç tedavisine daima tek ilaçla ve en az dozdan başlanmalıdır.

Etki elde edilinceye kadar ilaç maksimum doza kadar arttırılmalı; yeterli etki sağlanamadığı veya ilacın yan etkileri görüldüğü takdirde başka sınıftan ikinci bir ilaç eklenmelidir. Çocuklarda antihipertansif tedavi için kabul gören ilaç sınıfları; anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), kalsiyum kanal blokerleri (KKB), beta-blokörler ve diüretiklerdir (13, 40). İlaç seçimi günümüzde daha çok doktorun deneyimine bırakılmıştır. Ancak diyabet, mikroalbuminüri ve proteinürik böbrek hastalıklarının varlığında çoğunlukla ADEİ ve ARB'ler tercih edilmektedir (40).



## 2.2. D VİTAMİNİ

D vitamini, güneş ışınlarının etkisiyle çoğunlukla deride prohormon olarak üretilen karaciğer ve böbrekte hidroksilasyona uğrayarak aktif hale gelen bir hormondur. Başta kemik metabolizması ve kalsiyum-fosfor dengesi olmak üzere kemik iliği, kas, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi, mental durum ve immunité üzerinde etki gösterir (41).

### 2.2.1. D vitamini Sentezi ve Metabolizması

D vitamini, steroid yapılı bir hormondur ve ana formu kolekalsiferol (vitamin D3)'dür. Kolekalsiferolün iki kaynağı vardır; birincisi deride sentezlenen vitamin D3 ve ikincisi besinlerle alınan vitamin D2'dir. Diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3, ince bağırsakta misellere katılır ve proksimal ince bağırsaktan emilir. İnce bağırsaktan emilen D2 ve D3 vitamini, kandaki D vitamini bağlayıcı protein (D-binding protein:DBP) ile karaciğere taşınır (42).

İnsanlarda D vitamininin % 90-95'i güneş ışınlarındaki 280-315 nm dalga boyundaki mor ötesi ışınların etkisi ile deride 7-dehidrokolesterolün fotoizomerizasyonu ile sentezlenir. Deride bulunan ve provitamin D3 olan 7-dehidrokolesterol, ultraviyole (UV) ışınları tarafından katalize edilen bir reaksiyon ile kolekalsiferol (vitamin D3) 'e dönüşür (43). Diyetle alınan D vitamini; hayvansal D vitamini [Kolekalsiferol (D3)] ve bitkisel kaynaklı D vitamini [Ergokalsiferol (D2)] olarak ikiye ayrılır. D vitamini açısından zengin olan besinler arasında Somon balığı, uskumru, ringa balığı, ton balığı, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan ve maydanoz sayılabilir (44). Diyetle alınan D vitamini proksimal ince barsaktan emilir, şilomikronlarla lenfatik sisteme, buradan da venöz sisteme taşınır. Diyetle alınan veya endojen olarak vücutta sentezlenen vitamin D2 ve vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte, gerektiği zaman dolaşıma salınmaktadır (45). D vitamini metabolitleri kanda yapısal olarak albumine benzeyen "Vitamin D Bağlayıcı Protein (VDBP)" ile taşınır (46). Ciltte sentezlenen veya diyetle alınan D vitamini biyolojik olarak etkisiz olduğundan aktive olması gerekir. Previtamin D2 veya D3 karaciğerde 25-hidroksilaz enzimiyle hidroksilasyona uğrayarak 25(OH)D'ye dönüşür. 25(OH)D böbreklerde

proksimal tübüler hücrelerin membranında bulunan megaline bağlanarak hücre içine geçer ve 1 hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile tekrar hidroksilasyona uğrayarak biyolojik olarak aktif formu olan 1,25(OH)2D haline dönüşür (45, 46). 1,25(OH)2D'nin artması halinde 24-hidroksilaz (CYP24R) salınımını arttırmakta ve 1,25(OH)2D vitamini inaktif form olan 24,25(OH)2D çevrilerek safraya atılmaktadır (45).

D vitamininin esas olarak aktif formu 1,25(OH)2D metabolitidir ve 25(OH)D'den 100–500 kat daha aktiftir. 25(OH)D ise dolaşımdaki esas formdur fakat inaktiftir ve plazma miktarı 1,25(OH)2D vitamininin yaklaşık 1000 katıdır (43). Serumdaki yarı ömrünün 21 gün olması nedeniyle, yarı ömrü 6-8 saat olan ve düzeyi pek çok endokrin durumdan etkilenen 1,25(OH)2D'ye göre serum D vitamini düzeyini en iyi yansıtan parametre 25(OH)D'dir.

1,25(OH)2D vitamini etkisini hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleusta bulunan retinoik asit bağlantılı vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla göstermektedir. Vitamin D reseptörü, steroid-retinoid-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörler ailesindedir. VDR'nin hormon bağlayıcı kısmı, DNA bağlayıcı bölgesi ve N-terminal bölgesi bulunur. 12q13-14 kromozomunda lokalize insan VDR geni, 427 aminoasitten oluşan 50 kD'luk bir proteindir. 1,25(OH)2D, intrasellüler reseptör proteinleri ile non-kovalent bağlanır. VDR'ler Ca ve P metabolizmasının olduğu dokularda (barsak, kemik, böbrek), normal dokularda (beyin, prostat, akciğer, kolon, cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde) ve kanser hücrelerinde bulunur. Bu nedenle D vitamini organizmada neredeyse tüm sistemler üzerinde etki gösterir (43, 45, 47).

### **2.2.2. D Vitamininin Etki Mekanizması**

D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi aktif D vitamini (1,25(OH)2D) sayesinde gerçekleşir. Bu etki diğer steroid hormonlarda olduğu gibi ya doğrudan (saatler veya günler içinde) gerçekleşen nükleer VDR üzerinden gen transkripsiyonunu düzenleyerek (genomik etki) ya da daha kısa sürede (dakikalar) gerçekleşen hücre membranı  zerindeki VDR üzerinden gerçekleşmektedir (genomik olmayan etki). Bu genomik olmayan etki genellikle kalsiyum-klor iyonlarının

transmembran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolak aktivitelerini (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz ve MAP kinaz) etkinleştirerek ortaya çıkmaktadır. D vitaminine ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif D vitamininin doğrudan veya dolaylı olarak toplam genomun %0,8-5'ini düzenlediğini vurgulamaktadır. Bu durum aktif D vitamininin hücresel büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, farklılaşması, apoptozis, membran transportu, hücresel metabolizma, adhezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev almasını açıklamaktadır (48). Aktif D vitamininin iskelet kası, immün sistem ve sinir büyüme faktörü gibi proteinlerin aktifleşmesinde ve hücre farklılaşmasında düzenleyici role sahip olduğu, merkezi sinir sisteminde nörotransmitter gibi hareket ettiği gösterilmiştir (49, 50). Ayrıca plazma membran reseptörüne bağlanmak (non-genomik etki) sureti ile MAP veya cAMP gibi ikincil habercileri aktifleyerek Ca kanalları, pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kaslar, barsaklar ve monositler üzerinde de etkili olabilmektedir (48, 51). Böylelikle D vitamini yetersizliğinin diyabet, koroner kalp hastalığı ve tüberküloz için hazırlayıcı risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (49, 52). VDR genindeki genetik değişiklikler protein sekansındaki değişikliklere neden olur ve böylece Ca metabolizmasının yanı sıra hücre çoğalması ve immün sistem fonksiyonlarının da etkilendiği sorunlar ortaya çıkabilir.

Steroid yapıda bir hormon olan D vitamini kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) metabolizmasındaki rolünü böbrek, ince bağırsak, paratiroid bezler, kemikte osteoblastlar üzerindeki reseptörleri üzerinden yapar. (Şekil-2). İnce bağırsaktan Ca'un aktif transportunu artırır. İnce bağırsak ve böbrekte P reabsorpsiyonunu uyarır (53-55). 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD<sub>3</sub>'ün sentezi böbrek dışında kemik, plasenta ve granülomatöz dokularda da gerçekleşebilmektedir. Proksimal tubülüs hücrelerinde parathormon (PTH)un etkisi ile 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD<sub>3</sub> sentezlenir. PTH, hücre zarındaki adenil siklaz enzimini aktive eder ve hücre içindeki cAMP'yi artırır. cAMP, özel bir protein kinazı aktive ederek 1- $\alpha$ -hidroksilaz enzim aktivesini artırır. 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD<sub>3</sub>'ün sentezi üzerine olumlu veya olumsuz etkileri olan faktörler ise Tablo-4'de görülmektedir (56).



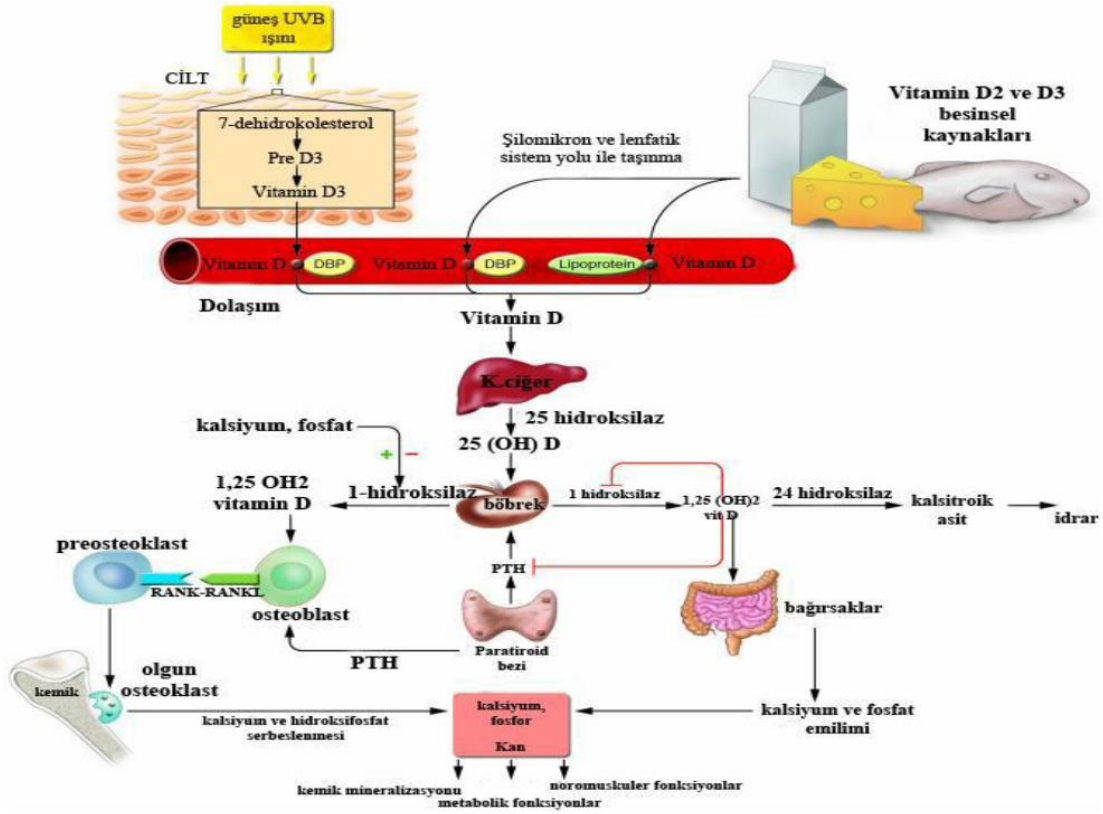
**Tablo 4. 1,25(OH)2VitD3'ün sentezini etkileyen faktörler**

Olumlu etkileyen faktörler	Olumsuz etkileyen faktörler
PTH	Kan Ca yüksekliği
Kalsitonin	Kan P yüksekliği
Büyüme hormonu	Kan 1,25(OH)2VitD3 yüksekliği
Östrojen	Stronsiyum
Gebelik	Alüminyum
Laktasyon	Kurşun
Proksimal tübülde Ca ve P düşüklüğü	Kadmiyum

Sentezlenen 1,25(OH)2VitD3 kana salınarak böbrek, kemik ve barsak gibi hedef dokulara taşınır; burada reseptörlerine bağlanarak mRNA sentezini ve protein translasyonunu uyarır (57). 1,25(OH)2 VitD3'ün esas hormonal fonksiyonu Ca ile P'un barsaklardan emilmesini sağlamak ve PTH'un uyardığı osteoklastik kemik rezorbsiyonuna yardımcı olmaktır. Barsak mukoza epiteline gelen 1,25(OH)2VitD3 sitozolde bulunan reseptörlerine bağlanarak bu hücrelerin çekirdeklerine taşınır ve orada Ca bağlayan protein mRNA'nın yapılmasını sağlayarak Ca'un barsaktan kana geçişini düzenler.

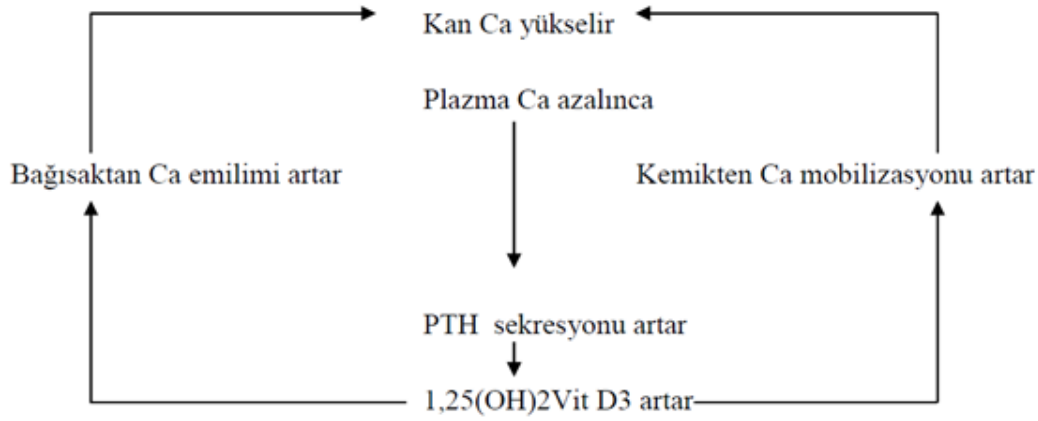
1,25(OH)2VitD3 kemikte osteoklastik aktiviteyi artırırken, osteoblast aktivitesini baskılar (58). Osteoklastlar vitamin D reseptörü içermezler, ancak PTH varlığında Ca'un kemikten rezorbsiyonunu sağlarlar. 1,25(OH)2VitD3'ün kemik iliğinde kök hücreden osteoklast oluşumunda rol aldığına dair bazı deliller vardır (49). 1,25(OH)2VitD3 azaldığında fosfatürinin artması yükselen PTH düzeyi ile açıklanır.

Kanda  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$  artınca böbrek tubulus hücrelerinden P geri Emilimi artar (56).  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ 'ün 24-hidroksilaz enzimini uyararak 24,25 dihidroksi vitamin D3 ( $24,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ )'ün oluşumunu sağlama ve  $1-\alpha$ -hidroksilaz enzimini inhibe ederek  $25(\text{OH})\text{VitD}_3$ 'ün,  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ 'e dönüşümünü azaltma gibi renal vitamin D metabolizması üzerinde önemli etkileri vardır (Şekil-2) (57).



**Şekil 1. D vitamini metabolizması**

$1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$  yapımı, mitokondriyal bir enzim olan  $1-\alpha$ -hidroksilaz feedback mekanizması ile sıkı bir kontroledir.  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$  arttığında negatif feedback ile  $25(\text{OH})\text{VitD}_3$  yapımı inhibe olur. PTH, böbrekte  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$  yapımını etkileyen en önemli faktördür. Primer hiperparatiroidide  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$  düzeyi artarken, hipoparatiroidide azalır. Serum Ca ve P düzeyleri normale döndüğünde böbrekte  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$  inaktif metabolitlerine dönüşür (54). D vitamini eksikliğinde  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ 'ün sentezi en yüksek seviyededir.



**Şekil 2. 1,25(OH)2VitD3 etki mekanizması**

### 2.2.3. D vitamini Düzeyi

D vitamininin serum düzeyini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25(OH)2 VitD3 ve 25(OH)vitD olmak üzere iki ölçüt kullanılmaktadır. Serum 25(OH)VitD, D vitamininin dolaşımdaki major formudur, yarılanma ömrü yaklaşık 20 gün olup vücudun D vitamini havuzunu gösteren en iyi göstergedir (45, 59). D vitaminin biyolojik olarak en etkin şekli 1,25(OH)2VitD3'ün yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-6 saat olup, plazmada 40-60 pg/ml (16-65 pmol/L) düzeyinde bulunur. Biyolojik olarak aktif form olan 1,25(OH)2VitD3 ölçümü D vitamini düzeyi değerlendirilmesi için ideal değildir. Çünkü yarılanma ömrü kısa ve dolaşan kan düzeyi 25(OH)VitD'ye göre 1000 kat daha düşüktür.

1,25(OH)2VitD3 ve PTH, kemiklerden Ca'u mobilize edilerek kemik mineralizasyonu olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle PTH'nun yükselmesine neden olan serum 25(OH)VitD düzeyi yani "eşik değeri" önem kazanmaktadır. Yetişkinlerde bu eşik değer 15 ng/ml (37,5nmol/L) olarak belirlenmiştir (60, 61). Çocuklarda belirlenmiş bir eşik değer olmamakla birlikte, 25(OH)VitD düzeyinin 11 ng/ml'nin altına indiği durumlarda organizmada PTH ve 1,25(OH)2VitD3 düzeyinin yükseldiği bildirilmektedir (62). Bu nedenle, 25(OH)VitD düzeyi düşük olan ancak raşitizm bulguları olmayan

çocuklarda PTH ve 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD<sub>3</sub> düzeyi yüksek ölçülebilmektedir (63, 64). Henüz raşitizme ait klinik bulguların olmadığı ancak PTH'nun yükselmesine neden olan 25(OH)VitD düşüklüğü "subklinik D vitamini yetersizliği" olarak tanımlanır.

#### 2.2.4. D vitamini Eksikliği

T.C. Sağlık Bakanlığı D vitamini düzeyleri konusunda yayınladığı genelgede 25 ng/ml'nin altında olmasını yetersizlik, 10 ng/ml'nin altında olmasını eksiklik olarak kabul etmektedir. ABD Hastalıkları Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention CDC) tarafından belirtilen D vitamini düzeyleri ise şöyledir (65) :

- D vitamini düzeyi  $\leq 12$  ng/ml ( $\leq 30$  nmol/L) : Bebek ve çocuklarda raşitizmle, erişkinlerde osteomalaziyle ilişkili D vitamini eksikliği
- D vitamini düzeyi 12- 20 ng/ml (30- 50 nmol/L) : Sağlıklı bireylerde kemik ve genel sağlık açısından D vitamini yetersizliği
- D vitamini düzeyi  $\geq 20$  ng/ml ( $\geq 50$ - 125 nmol/L) : Sağlıklı bireylerde kemik ve genel sağlık açısından D vitamini yeterli düzey

D vitamini seviyelerinin gruplandırılmasında genel bir görüş birliği henüz olmasa da mevcut çalışmalara dayanılarak çocuk ve adölesanlarda vitamin D düzeyi için şu değerler önerilmiştir (66-69) :

- Vitamin D yeterliliği: 25(OH)VitD  $\geq 30$  ng/ml ( $\geq 75$  nmol/L)
- Vitamin D yetersizliği: 25(OH)VitD : 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L)
- Vitamin D eksikliği: 25(OH) Vit D  $\leq 20$  ng/ml ( $\leq 50$  nmol/L)

#### 2.2.5. D Vitamini Profilaksisi, Rikets Tedavisi ve Stoss Terapi

D vitamini eksikliğinin önlenmesinde en önemli yol anne ve bebeklerin yeterli güneş görmesinin sağlanmasıdır. Genel olarak bebeklerin üzerlerinde yalnızca bez varken haftada 30 dakika, giyinik ise haftada iki saat; gebelik döneminde kadınların ellerinin ve yüzünün haftada üç kez günde 20 dakika güneş görmesi önerilmektedir

(70). Bebeklerde günlük düşük doz D vitamini kullanılması günümüzde en çok başvurulan yöntemdir. Ancak verilmesi gereken doz halen tartışmalıdır. Uygulamada kullanılan D vitamini dozları 200-800 IU arasında değişmektedir. AAP tarafından en son tavsiye edilen günlük D vitamini miktarı 200 IU' dir (71). Kanada Pediatri Akademisi, anne sütü alan bütün bebeklere yazın 400 IU, kışın 800 IU D vitamini önermektedir (72). İngiltere'de tüm çocuklar için üç yıl, riskli gruplar (Asya kökenliler) için beş yıl D vitamini desteği önerilmektedir (73). Romanya'da 400 IU, Bulgaristan'da 800 IU D vitamini desteği programı yürütülmektedir. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından günlük D vitamini dozu 400 IU olduğu kabul edilmiştir.

Rikets tanısı alan hastalara yüksek doz D vitamini verilmesi 'stosstherapy' olarak isimlendirilmektedir ve bu yöntemin önerildiği çalışma Laurence Finberg tarafından 1994 'de yayımlanmıştır (49). Günümüzde D vitamini eksikliğine bağlı rikets tedavisinde;1-2 hafta süreyle 50-100 mg/kg/gün elementer Ca sağlayabilecek eş zamanlı Ca tedavisi ile birlikte, 300000 IU 'stosstherapy' peroral D vitamini tedavisi önerilmektedir. D vitamini eksikliğine bağlı rikets tedavisinde başta 300000 IU 'stosstherapy' olmak üzere çeşitli seçeneklerin hepsi uygundur. Dikkat edilmesi gereken nokta tedavi verilecek hastaların rikets tanısından emin olunması ve hastaların biyokimyasal bulgularının izlenmesidir (49).

Prematüre bebeklerde yağ dokusunun azlığı nedeniyle D vitamini depoları yetersizdir ve D vitamini desteği daha çok önem kazanır. D vitamini metabolizmasına katılan deri, bağırsak, böbrek, karaciğer, yağ ve kemik gibi doku ve organların kronik hastalıklarında D vitamini eksikliği görülebilir. Kullanılan çeşitli ilaçlar, özellikle antiepileptikler ve difenilhidantoin D vitamini eksikliğine yol açabilir. Steroidler ve kemoterapötik ilaçların da kemik gelişim ve oluşumu üzerindeki olumsuz etkileri mevcuttur. Bu nedenle uzun süre bu ilaçları kullanacak çocuklara D vitamini desteği başlanmalıdır (74).

### **2.2.6. D Vitamini ve Hipertansiyon Arasındaki İlişki**

Vitamin D başlıca kemik metabolizmasını düzenlemekle birlikte metabolitleri sayesinde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi supresyonu, antiproteinürik etki,

immün modölatör ve antiinflamatuvar etki göstererek renoprotektif özellik gösterir (75). Burgaz A. ve ark yaptığı bir çalışmada düşük vitamin D düzeyi ile arteriyel hipertansiyon insidansı ve prevalansı arasında ilişki bulunmuştur (76). Üç randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir metaanalizde doğal vitamin D suplementasyonunun sistolik kan basıncını 2-6 mmHg azalttığı gösterilmiştir (77, 78). Yine literatürde benzer çalışmalarda kan lipidleri, inflamatuvar ve koagülasyon parametreleri gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile D vitamini arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (75). Endotel hücreleri D vitamini için hedef hücredir. Bu nedenle D vitamini, vasküler hastalıkların patogenezinde de rol alır. Vitamin D'nin antiaterosklerotik etkileri; 1-Makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe etmesi, 2-Vasküler düz kas hücre proliferasyonunun ve migrasyonunun down regülasyonu, 3-Endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonun süpresyonu ile olmaktadır (79). Aynı zamanda vitamin D, kemik morfogenetik protein-2 ekspresyonunu inhibe ederek vasküler kalsifikasyonu önleyebilir (79-81). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda da vitamin D eksikliği son derece önemlidir. Literatürde, SDBY'li hemodiyaliz hastalarında kötü vitamin D durumu ile endotel disfonksiyonu ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (82). SDBY olan hastalarda VDR gen polimorfizm'inin sol ventrikül kitlesi ile ilişkili olduğu ve ventrikül hipertrofisi progresyonunu öngördüğü gösterilmiştir (83).

Yapılan prospektif gözlemsel çalışmalarda örn. Rosen ve ark.'nın 2012'de yayınladığı bir çalışmada düşük 25(OH)D düzeyleri ile hipertansiyon insidansı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (84). Pittas ve arkadaşları'nın 2010 yılında raporladığı 9 prospektif gözlemsel çalışmayı içeren bir metaanalizde, 9 çalışmadan 5'inde düşük vitamin D düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık riski ilişkili bulunmuştur (78). 2011 yılında vitamin D'nin kan basıncı ve lipidler üzerine etkisini araştıran 14 randomize çalışmanın incelendiği bir raporda ise vitamin D ile glukoz, kan lipidleri, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında bir ilişki saptanmamıştır (85).

### **2.2.7. D vitamini ve Renal Hastalıklar Arasındaki İlişki**

D vitamini, metabolitleri sayesinde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi süpresyonu, antiproteinürik etki, immün modölatör ve antiinflamatuvar etki göstererek

renoprotektif özellik gösterir (75). Kronik böbrek hastalığında, fosfat tutulumunu kompanze etmek için hiperfosfatürik osteositten üretilen hormon olan FGF-23 (hyperphosphaturic osteocyte-derived hormone, yüksek fibroblast büyüme faktörü - 23) artar ve renal  $1\alpha$ -hidroksilazı inhibe eder. Böbreklere 25 (OH) D alımının bozulması üzerine 25 (OH) D eksikliği ortaya çıkar.ve serum 1,25 (OH) 2D seviyeleri de giderek azalır. 25 (OH)D'nin renal tübüler hücrelere ve FGF -23'e olan etkisi azalır ve renal doku fonksiyonları bozulur. Bu yüzden başta kronik böbrek hastalığı olmak üzere renal parankimal hastalıklarda serum D vitamini düzeyinin kontrolü önem arz eder (86).

D vitamininin renal koruyucu etkisi, renin-anjiyotensin sisteminin ve NF- $\kappa$ B yolağının inhibisyonu ve vasküler endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz transkripsiyonunun upregülasyonu ile bağlantılıdır (87, 88). Ravani ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada , Serum 25 (OH) D düzeylerinin  $<15$  ng / mL olması diyaliz öncesi kronik böbrek hastalığı olanlarda hem mortalite riskinin hem de diyaliz progresyonunun arttığı bildirilmiştir (89). Parikh ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada D vitamini direncinin olması kronik böbrek hastalığında renal hasarın ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur (90). Pilz ve ark. tarafından 2011 yılında raporlanan bir meta-analizde 25 (OH) D seviyesinde  $10$  ng / mL'lik bir yükselme, mortalite riskinde %14'lük bir düşüş ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (91).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Veri Toplama Teknikleri

Bu prospektif çalışmada Mayıs 2015- Mayıs 2017 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji polikliniğinde takipli olan ve çekilen DMSA'larında renal skar saptanan 8-18 yaş arası 40 olguya ait veriler değerlendirmeye alındı. Kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzey bakımından hasta gurubuyla uyumlu, arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hastalıkları polikliniğine kontrol amacıyla başvuran ve ek hastalığı olmayan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Her iki grupta yaş, cinsiyet, kilo, boy ve vücut kitle indeksi gibi fiziksel özellikler ile ailede hipertansiyon hikayesi, kronik hastalık durumu, ilaç alım öyküsü ve akrabalık durumu sorgulandı.

#### Hasta Grubu

##### Dahil olma kriterleri;

- Hastaların 8-18 yaş aralığında olması
- DMSA ile renal skar saptanması
- Klinik kan basıncı ölçümlerinin normal olması
- Bilinen başka bir kronik hastalığının olmaması
- Vitamin kullanımı, antihipertansif veya başka bir ilaç kullanımı olmamasıdır

##### Dışlama kriterleri;

- Yüksek kan basıncı ölçümü olması
- Eşlik eden başka bir kronik hastalık olması
- Sigara tüketimi, vitamin veya antihipertansif ilaç kullanımı olması

#### Kontrol Grubu

##### Dahil olma kriterleri;

- Katılımcıların 6-18 yaş grubu arasında olması



- Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet yönünden benzer olması
- Klinik kan basıncı ölçümlerinin normal olması
- Bilinen başka bir kronik hastalığının olmaması
- Vitamin kullanımı, antihipertansif veya başka bir ilaç kullanımı olmamasıdır

#### Dışlama kriterleri:

- Yüksek kan basıncı ölçümü olması
- Eşlik eden başka bir kronik hastalık olması
- Sigara tüketimi, vitamin veya antihipertansif ilaç kullanımı olması

### **3.2. Kan Basıncı Ölçümü ve Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu**

Tüm gruplara iki farklı günde en az dört kez olacak şekilde klinik kan basıncı ölçümü ve 24 saatlik ABPM ile kan basıncı izlemi ve yapıldı. Klinik kan basıncı ölçümlerinin ortalamaları alındı. Kan basıncı ölçümü en az 15 dakika dinlenme sonrasında, sağ kol kalp hizasında tutularak oskülatuvar yöntem ile yapıldı (manşon ölçüsü hastanın koluna göre uygun boyutta olacaktır; 13x23 veya 15x30 cm). ABPM ise osilometrik yöntemle 24 saat süre içinde kayıt alınarak, sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Ölçümler kolun % 80 ini kaplayacak uygun boyutta manşon ile yapıldı, gündüz 15-20 dakikada bir gece ise 30 dakika aralıklarla otomatik olarak yapıldı. Ölçümlerin değerlendirilmesinde gece ve/veya gündüz, sistolik ve/veya diastolik kan basıncı yükünün >%25 olması ve ortalama arteriyel kan basıncının yaş, cinsiyet ve boya göre 95 persentil üzerinde olması hipertansiyon olarak yorumlandı.

### **3.3. DMSA ile Renal Skar Görüntülenmesi ve Evrenmesi**

Hasta grubunda renal skar tanısı DMSA kullanılarak yapılan statik kortikal renal sintigrafiye göre yapıldı. Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit , ticari kitten (MONROL, Eczacıbaşı,İstanbul, Türkiye) üretici önerisi doğrultusunda hazırlandı.

Çocuk dozu ise  $Doz = (yaş+1) \times yetişkin\ dozu / (yaş+7)$  formülüne göre hesaplandı. Minimum doz 18,5 MBq (0,5 mCi) uygulandı. Planar görüntüleme enjeksiyondan 2-4 saat sonra yapıldı. Görüntüleme sistemi olarak Siemens Evo-Exel (Siemens Inc., Erlangen, Germany) çift başlı gama kamera kullanıldı. Düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatör kullanılarak planar görüntüleri kaydedildi. Planar görüntüler 256x256 matrikste, her görüntüde 450.000 sayım toplanarak anterior, posterior, sağ ve sol posterior oblik pozisyonlardan görüntüler alındı.

Mattoo ve ark, tarafından yapılan çalışmada kullanılan evreleme sistemi esas alındı (92).

Grade 0: Skar yok

Grade 1: 1-2 segment

Grade 2: 3-4 segment

Grade 3: 4 den çok segment

Grade 4: yaygın skra veya atrofik böbrek

### **3.4. Karotis Doppler Ultrasonografi ile cIMT Ölçümü**

Yapılan çalışmalarda karotis arter intima media kalınlığı (cIMT) ve sol ventrikül kütle indeksi hipertansiyona bağlı hedef organ hasarının erken vasküler belirteci olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada hedef organ hasarı göstergesi olarak cIMT yapılması tercih edildi. Her olguda karotis doppler USG ile bilateral cIMT ölçüldü.

Radyolojik inceleme aynı radyolog tarafından hasta, başı hiperektensiyonda ve yatar pozisyonunda iken yapıldı. incelemelerde renkli doppler ultrasonografi cihazı (Aplio 500, Toshiba, Tokyo, Japonya) 7,5 mHz lineer prob kullanıldı. Her iki karotis arter intima-media kalınlık ölçümü, longitudinal planda, ana karotis arter bulbus 1-1,5 cm proksimali arka duvarından görüntünün büyütülmesi sonrası yapıldı.

### 3.5. D vitaminini ve VDR fok1 Gen Polimorfizmi

Total 25-hidroksi Vitamin D testi otoanalizörde (Cobas E411, Roche, İsviçre) elektrokemilüminesans yöntemi ile K<sup>+</sup>-EDTA'lı tüpte plazmadan çalışıldı.

VDR Fok1 rs2228570 numaralı SNP (single nükleotide protein) bölgesi uygun primer /simple probe dizaynı yapılarak RealTimePCR ile çalışılmıştır. DNA izolasyonu; İnsan periferik kan örneklerinden ; GenUP™ gDNA Kit (Biotechrabbit) kullanılarak üretici firmanın protokolüne göre aşağıdaki şekilde yapılmıştır. Belirtilen kit kullanılmadan önce kanlar RBCL(Roche) ile ilk işleme tabi tutuldu. 1,5 ml mikrosantrifuj tüpüne 800 µL RBCL eklendi. Üzerine çalışılacak kan örneğinden 200 µL alındı. İyice karışması için 10 dk multi rotator cihazına (dikey dönüş (360 °)) kondu. Oda sıcaklığında 3 dk 800 x g ' de santrifüj yapıldı. 1,5 ml mikrosantrifuj tüp dibindeki pelleti( beyaz kan hücre kümeleri) dokunulmadan kırmızı renkteki süpernatant dikkatlice alındı. Beyaz kan hücreleri analiz için kullanıldı. GenUP™ gDNA kiti ile çalışıldı. Liyofilize haldeki Proteinase K 1,5 ml distile su eklenerek alikotlandı. 1,5 ml lik ependorf tüp içerisindeki beyaz kan hücreleri üzerinde 200 Buffer LYSIS LG ve 25 µl Proteinase K eklenerek iyice miks edildi. 30 dk 50 C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası üzerlerine 200 µl Buffer Binding BG eklenip iyice karışması sağlandı. Hazırlanan bu karışım koleksiyon tüpü içerisindeki filtreye(Mavi) aktarıldı. 12000x rpm de 2 dk santrifüj edildi. Filtre yeni koleksiyon tüpe alındı. Üzerine 700 µl Buffer Wash C eklendi ve bu işlem 3 kez tekrarlandı. Ve tekrar 14000x rpm de 10 saniye spin yapıldı. Filtre 1,5ml lik steril ependorflara alındı. Ve filtre üzerine 100-200 µl Elution Buffer eklendi. İzole edilen DNA'ların konsantrasyonları spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Elde edilen DNA örneklerinin konsantrasyonu ve saflıkları 260 ve 280 nm dalga boylarında absorbanslarının oranı ile kontrol edildi, ideal saflıktaki kaliteli DNA'nın A260/ A280 absorbans oranının yaklaşık 1,8-2,0 olması beklenir. VDR Fok1 rs2228570 numaralı snp bölgesi NCBI ve Ensemble gen bankaları kullanılarak kontrol edildi. Ve bu rs2228570 numralı snp bölgesine uygun primer/simple probe dizaynı human spesifik yapıp üretildi. RealTimePCR Human DNA örnekleri, belirtilen gen bölgesi için dizayn edilip üretilen primerler/probe ile LC FastStart DNA Master Hyprobe kullanılarak, birlikte aşağıda belirtilen şekilde hazırlandı ve Roche LightCycler 480 II cihazı ile çalışıldı.

### 3.6. Proteinüri ve GFR hesaplanması

Çalışmaya dahil edilen her olgudan 24 saatlik idrarda protein düzeyi (mg/m<sup>2</sup>/h), üre ve kreatinin klirensi değerlendirilerek glomerular filtrasyon hızı hesaplanması (GFR- ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) yapıldı. (GFR= (kreatin klirensi+ üre klirensi) /2 )

$$\text{Kr. Klirensi} = \frac{\text{idrar kreatini(mg/dl)} \times \text{Günlük idrar volümü(ml)}}{\text{Serum kreatinini(mg/dl)} \times 1440}$$

(ml/dk)

### 3.7. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18 paket programı kullanıldı. Gerçekleştirilen analizler kapsamında çalışma grubunun hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet gibi kişisel özellikleri, renal skar derecesi, maskeli hipertansiyon varlığı, D vitamini düzeyi, proteinüri, GFR düzeyi ve cIMT'ye ilişkin betimleyici analizler ve hipotez testlerine yer verildi. Betimleyici analizler için katagorik değişkenlerin sayı ve yüzdelerine; interval değişkenlerin ise ortalama, standart sapma ve değişim aralıklarına yer verildi. Hipotez testleri için one-sample kolmogorov simirnov testi kullanılmış ve normallik şartını karşılayan verilerin karşılaştırılmasında parametrik testler (Independent Sample T Test vb.), normallik şartını karşılamayan verilerin karşılaştırılmasında nonparametrik testler (Man Whitney U Testi) kullanıldı. Ayrıca kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare Testi kullanıldı. Yapılan analizlerde p<0,05 ise anlamlı kabul edildi.

#### IV.BULGULAR

Çalışmaya toplam 80 kişi dahil edildi. Bu kişilerin 40'ı hasta, 40'ı kontrol grubunda olan olgulardı. Kontrol grubundan bir hasta sigara kullanımı olduğu için, bir hasta da ABPM iki farklı zamanda uygulanmasına rağmen sonuçlanamadığı için çalışmadan dışlandı. Hasta grubunun 30 (%75)'u kız, 10 (%25)'u erkek, kontrol grubunun 22 (%59,7)'si kız, 16 (%42,1)'sı erkekti. Çalışmaya dahil edilen çocukların yaşları 8 ila 18 yaş arasında değişim göstermekteydi ve hasta grubunun yaş ortalaması  $12,1 \pm 2,8$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $12,5 \pm 2,1$ 'di. Her iki gruba dahil edilen olguların ölçülen boy ve kilolarına göre body mass indexi (BMI) ve BMI persantilleri hesaplandı. Hasta grubunun BMI ortalaması  $18,9 \pm 3,7$  , BMI persantil ortalaması %50,9; kontrol grubunun BMI ortalaması  $19,3 \pm 3,5$ , BMI persantil ortalaması %53,1 saptandı. Kontrol grubundan iki olgunun BMI persantili  $<5\%$ , hasta grubundan bir olgunun BMI persantili  $<5\%$ , diğer olguların BMI persantilleri %5-95 arasındaydı.

Hasta grubunda serum D vitamini düzeyi ortalaması  $14,7 \pm 8,1$  iken, kontrol grubunda  $15,8 \pm 5,6$  idi. Her iki grup arasında serum D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Vaka grubundaki hastalar renal skar şiddetine göre 4 gruba ayrıldı. Buna göre grade 1, grade2, grade3 ve grade 4 hastaların serum D vitamini ortalaması sırayla 13,5; 12,5; 9; 9 ng/ml olarak bulundu. İlk 3 grup için renal skar şiddeti arttıkça serum D vitamini düzeylerinde düşüş saptandı. Fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ( $p=0,16$ )

**Tablo 5. Renal skar evrelerine göre D vitamini düzeyleri**

Renal skar evreleme	N	D vitamini		
		Ortalama ( ng/ml)	Minimum	Maximun
<b>Grade 1</b>	16	13,5	5	25
<b>Grade 2</b>	16	12,5	7	37
<b>Grade 3</b>	5	9	5	15

<b>Grade 4</b>	3	9	7	10
----------------	---	---	---	----

Renal skar şiddeti ile gündüz-gece sistolik ve diyastolik kan basıncı yükleri ve hastaların renal skar tanısı koyulduktan sonraki izlem yılı karşılaştırıldı. Grade 3 ve 4'te daha az sayıda hasta olması nedeniyle grup 1 ve 2 birleştirilerek ılımlı skar, grup 3 ve 4 birleştirilerek şiddetli skar olarak değerlendirildi. Buna göre sonuçlar tablo 3'te gösterildiği gibidir. Her iki grup arasında gece- gündüz sistolik veya diyastolik kan basıncı yükleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Fakat şiddetli skar grubunda D vitamini düzeyi daha düşük saptandı (p=0.03)

**Tablo 6. renal skar şiddeti ile d vitamini düzeyi, kan basıncı yükleri ve takip süresi arasındaki ilişki**

	Renal skar	N	Ortalama	P değeri
<b>D vitamini (ng/ml)</b>	İlımlı	32	16	<b>0,03</b>
	Şiddetli	8	9,5	
<b>Gündüz Sistolik BP (%)</b>	İlımlı	32	6,3	0,41
	Şiddetli	8	8,7	

<b>Gündüz Diyastolik BP (%)</b>	İlımlı	32	5,2	0,14
	Şiddetli	8	6,7	
<b>Gece Sistolik BP (%)</b>	İlımlı	32	5,5	0,49
	Şiddetli	8	5,8	
<b>Gece Diyastolik BP (%)</b>	İlımlı	32	6,3	0,58
	Şiddetli	8	4,6	
<b>Takip Süresi (yıl)</b>	İlımlı	32	3,7	0,30
	Şiddetli	8	4,5	

Her iki grup katılımcılarına uygulanan ABPM ile gece ve/veya gündüz sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı yükleri, ortalama kan basınçları ve dipping değerlendirildi. Vaka grubundan bir hastada gündüz diyastolik, gece sistolik ve diyastolik kan basıncı yükü >%25 ve bir hastada gece diyastolik kan basıncı yükü >%25 saptandı (%5). 17 hasta nondipper bulundu. Kontrol grubunda ise kan basıncı yükü %25'in üzerinde hiçbir hasta yoktu ve 6 hasta nondipper bulundu. Kan basıncı yükü >%25 olanlar maskeli hipertansiyon kabul edildi. Böylelikle çalışmamızda renal skarlı hastalarda maskeli hipertansiyon sıklığı %5 saptandı. Yapılan çalışmalarda nondippingin, çocuklarda sekonder hipertansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmektedir (93-95). Vaka grubunda 16 (%40) çocukta, kontrol grubunda 6 (%15,8) çocukta nondipping saptandı ve bu bulgu her iki grup arasında istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0.018).

**Tablo 7. renal skar ile hipertansiyon ve non-dipping ilişkisi**

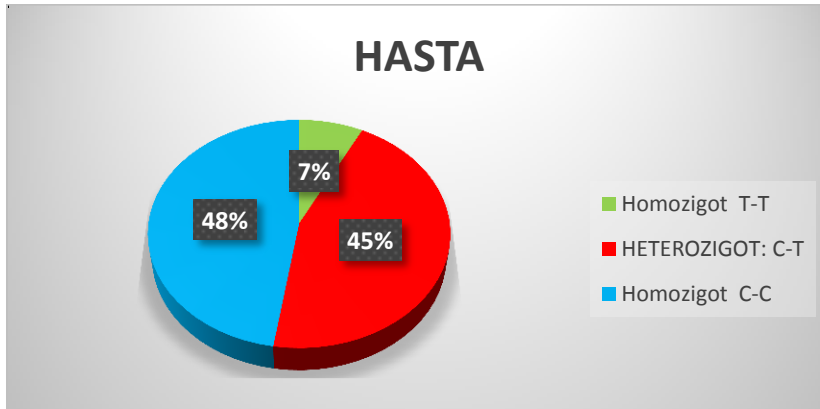
Renal skar	P* değeri
------------	-----------

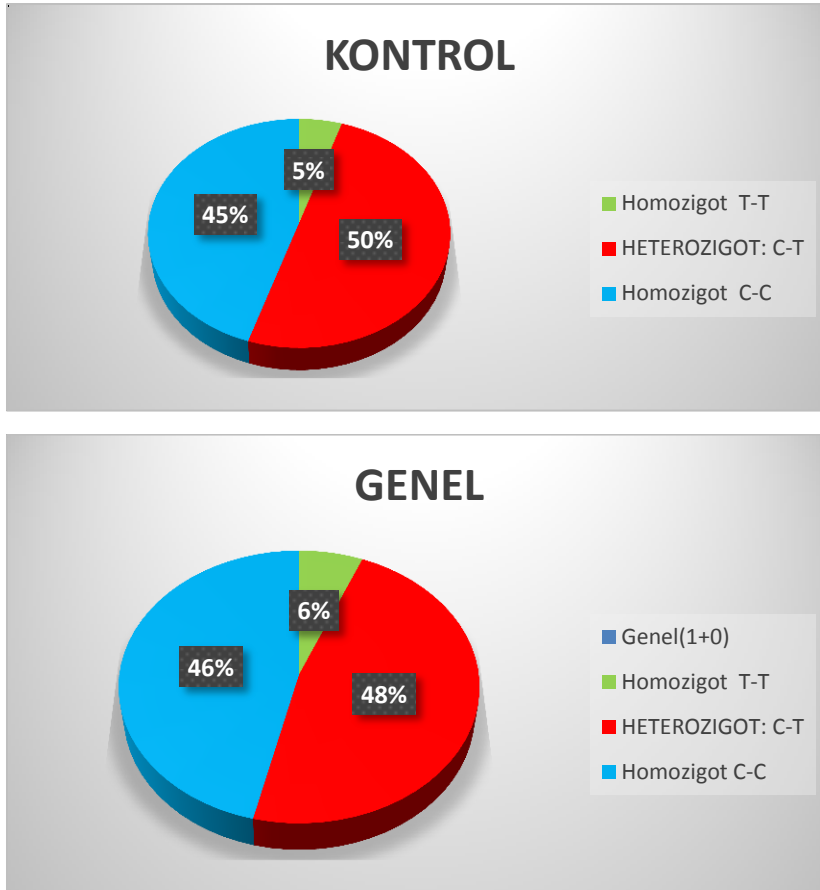


Hipertansiyon+ Non-dipping	Var	Yok	<b>0,018</b>	
	Var	16 (%40)		6 (15,8)
	Yok	24 (%60)		32 (84,2)

Hipertansiyon saptanan ve nondipper olan hastalar ile normotansif hastalar karşılaştırıldığında, serum D vitamini düzeyi ortalaması ilk grupta:  $13,5 \pm 5,9$  iken, normotansif grupta:  $15,9 \pm 7,3$  saptandı. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.16$ ).

VDR gen polimorfizminin hipertansiyon ve renal skar ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla fok 1 genotipi çalışıldı. Alınan numunelerde kategorizasyon heterozigot, homozigot T alleli ve homozigot C alleli olarak yapıldı. Buna göre hasta ve kontrol grupları arasında ve hipertansiyonu olan- olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.





**Şekil 3. Hasta grubu, kontrol grubu ve genel popülasyondaki VDR fok1 gen polimorfizm dağılımı**

Hipertansiyonu olan olgularda veya nondipper olgularda, olmayanlara göre proteinüri düzeyleri ve GFR arasında anlamlı fark bulunmadı. Yine bu gruplar karşılaştırıldığında aile öyküsünde hipertansiyon varlığı ile hipertansiyon veya nondipping ilişkili saptanmadı.

Hipertansiyonda hedef organ hasarını gösteren erken belirteçlerden biri olan karotis arter intima media kalınlığı incelendiğinde, hipertansiyonu olan katılımcılarda sol cIMT (ort.:0,42 ± 0,09 mm) olmayanlara göre (ort.:0,40 ± 0,04 mm) daha yüksek bulundu (p=0.029). Sağ karotis cIMT ölçümlerinde ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.19).

## V.TARTIŞMA

Renal skar, çoğunlukla piyelonefrit sırasında oluşan inflamasyon sonrası böbrek parankiminde meydana gelen kalıcı zedelenmedir. Sıklıkla VUR zemininde gelişir. Böbrek sintigrafisi ile APN tanısı doğrulanmış çocukların %25-40'ında VUR saptandığı ve daha sonra bu hastaların %10-15'de renal skar geliştiği bildirilmiştir. Renal parenkimal skar gelişme riski yaş küçüldükçe artmaktadır. IRSC (International Reflux Study Committee)'nin Avrupa kolunun yaptığı çalışmalarda iki yaş altında VUR tanısı alan çocuklarda izlemleri sırasında skar gelişme oranı %23.7, 2-4 yaş arasında tanı alan grupta %9.8, beş yaş üzerinde ise %4.6 olarak saptanmıştır (96). Soylu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise skar gelişimi için en önemli risk faktörlerinin erkek cinsiyet, kız çocuklarında 27 aylıktan büyük yaş ve grade IV-V VUR olduğu saptanmıştır (97). Bu çalışmada ise renal skarı olan 40 olgunun 30 (%75)'u kız, 10 (%25)'u erkekti ve yaş aralığı 8 ila 18 arasında değişmekteydi.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda kronik böbrek hastalığı ile D vitamini eksikliği ve yetersizliği ilişkili bulunmuş ve D vitamini takviye rejimleri geliştirilmiştir (86). Bundan yola çıkarak kronik böbrek hastalığına yol açan bir sebep olan renal parankimal skar ile D vitamini ilişkisinin saptanması amaçlandı. Aynı zamanda renal skar ile hipertansiyon birlikteliği günümüzde bilinen bir gerçektir (3). ABPM'nin kullanımının yaygınlaşması ile maskeli hipertansiyonu olan hastalar tanımlanmaya başlanmıştır. Fakat literatürde renal skar ile maskeli hipertansiyon birlikteliğinin gösterildiği çok fazla kanıt yoktur. Bu çalışmada hem renal skarlı hastalarda maskeli hipertansiyon sıklığını göstermek hem de renal skar ile D vitamini ilişkisini değerlendirilmesi amaçlandı.

Maskeli hipertansiyon prevalansı tam olarak bilinmemekle beraber gerçek prevalansının az olmadığı düşünülmektedir (4). Popülasyon temelli araştırmalarda ortalama % 13'dur (% 10-17 arası) (98). Çocuklarda maskeli hipertansiyon sıklığının çalışıldığı yayınlara bakıldığında Flynn ve ark.'nın 2012'de yayınladığı bir çalışmada

sağlıklı çocukların % 5.7' sinde, hipertansiyon polikliniklerinde takip edilen hastaların % 9.4' ünde, sekonder hipertansiyonu olan çocukların %15' inde ve renal transplant alıcılarının % 24' ünde maskeli hipertansiyon bildirilmiştir (4). Verberk WJ ve ark. (99) tarafından yapılan bir metaanalizde çocuklarda maskeli hipertansiyon prevalansı %7 saptanmıştır. İspanya'da 6-18 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada 592 çocuktan 34'ünde maskeli hipertansiyon saptanmış, maskeli hipertansiyon obezite, ailede hipertansiyon öyküsü ve artmış sol ventrikül kütle indeksi ile ilişkili bulunmuştur (100). Hooman ve ark.'nın bu yıl içinde yaptığı bir çalışmada ise renal skarlı hastalarda maskeli hipertansiyon prevalansı %5 saptanmıştır (101). Bu çalışmada da literatürdeki benzer çalışmalara yakın olarak maskeli hipertansiyon sıklığı %5 olarak bulundu.

Literatürde renal skar ile hipertansiyon ilişkisini inceleyen bir çok çalışma mevcuttur. Almanya'da renal skarlı 61 hasta ve 904 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada renal skar ile ABPM kullanılarak ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış, renal skarlı hastaların ortalama gece sistolik ve diyastolik kan basınçları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ve diyastolik dipping anlamlı olarak düşük bulunmuş, renal skar derecesi ile kan basıncı ölçümlerindeki artış arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (102). Erişkinlerde yapılan bir kohort çalışmada reflü nefropatili hastalar ortalama 34,2 yıl izlenmiştir. Başlangıçta hastaların % 8,5'i hipertansifken takiplerde bu oran % 38,2'ye yükselmiştir. Özellikle bilateral parankimal lezyonu olanlarda hipertansiyonun daha yaygın olduğu tespit edilmiştir (36). Bu çalışmada ise 40 renal skarlı hastanın ikisinde hipertansiyon saptandı. Bu grupta ABPM ile ölçülen kan basıncı ortalamaları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Renal skar şiddetine göre iki gruba ayrıldığında ise gündüz sistolik, gündüz diyastolik ve gece sistolik kan basıncı yüklerinin ortalaması şiddetli skar grubunda daha yüksek izlendi. Fakat bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yapılan çalışmalarda ABPM ölçümlerinde izlenen "non-dipping" sekonder hipertansiyon sebepleri ile ilişkili bulunmuştur (93-95). Alejandro de la Sierra ve ark. (103) tarafından İspanya'da tedavi almayan 37.096 hasta ve antihipertansif tedavi alan 62.788 hasta ile yapılan bir kohort çalışmada nondipping, böbrek fonksiyonlarında azalma ve kardiyovasküler hastalıkların klinik bulgularıyla ilişkili

saptanmıştır. Bu çalışmada hastalar 4 gruba ayrılmış (grup 1: gece normotansiyon+ normal dipping, grup 2: gece normotansiyon+ nondipping grup 3:nokturnal hipertansiyon+ normal dipping grup 4: nokturnal hipertansiyon+ nondipping) ve kardiyovasküler risk profili en kötü olan grup nokturnal hipertansiyon ve nondipper olan grup bulunmuştur. Yapılan benzer çalışmalarda da gece kan basıncı yüksekliği ve nondipping gündüz kan basıncı normal olsa bile maskeli hipertansiyon ile de ilişkili saptanmıştır (104-106). Yapılan bu çalışmada renal skarlı hasta grubunda 16 (%40) çocukta, kontrol grubunda 6 (%15,8) çocukta nondipping saptandı ve bu bulgu her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlıydı.

D vitamini steroid yapıda bir prohormondur. Başlıca kemik metabolizmasını düzenlemekle birlikte metabolitleri RAAS süpresyonu, antiproteinürik etki, immün modülatör ve antiinflamatuvar etki göstererek renoprotektif özelliكتedir (75). Literatürde 25 hidroksi vitamin D düzeyleri ile kan basıncı arasında anlamlı ters ilişki saptayan çalışmalar mevcuttur. Burgaz A. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kötü vitamin D durumu ile arteriyel hipertansiyon insidansı ve prevalansı arasında ilişki bulunmuştur (76). Üç randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir meta-analizde doğal vitamin D suplemantasyonunun sistolik kan basıncını 2-6 mmHg azalttığı gösterilmiştir (77, 78). Pilz ve ark. tarafından yapılan bir meta- analizde kronik böbrek hastalığında 10 ng / mL daha yüksek 25 (OH) D seviyesinin mortalite riskinde % 14'lük bir düşüş ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (77). Bu çalışmada ise renal skarlı hastaların D vitamini düzeyi ortalaması (14,7ng/ml), kontrol grubuna (15,8ng/ml) göre daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Vaka grubundaki hastalar renal skar şiddetine göre 2 gruba ayrıldığında ise renal skar şiddeti arttıkça serum D vitamini düzeylerinin azaldığı görüldü (p=0.03) .Bu konuda kesin sonuç elde etmek için çocukluk yaş grubunda renal skar ile D vitamini ilişkisini inceleyen daha geniş tabanlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Literatürde; erişkinlerde, VDR gen polimorfizmi ile hipertansiyon arasında ilişki gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Vaidya ve ark.'nın 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada hipertansif hastalarda, VDR fok-1 gen polimorfizmi ve plazma renin aktivitesi ile kan basıncı yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (7). Fok1 genotipi ile plazma renin aktivitesi arasındaki ilişkinin çalışıldığı bir kohortta ise T alleli ile düşük plazma renin aktivitesi ilişkili bulunmuştur (7). GWAS (genome-wide

association study), VDR genindeki SNP FokI (rs2228570) geninin Fransız toplumundaki hipertansiyon ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (107). Yakın zamanda Amerikalı erkeklerde yapılan prospektif kohort bir çalışmada VDR BsmI ve FokI polimorfizmlerinin hipertansiyon riski ile ilişkili olduğuna dair belirgin kanıtlar bulunmuştur (108). Swapna ve ark.'nın Hindistan'da yaptığı bir çalışmadan elde edilen veriler de VDR geni Fok I polimorfizminin, esansiyel hipertansiyon gelişme riski ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (109). Jia ve ark.'nın Çin'de yapılan bir çalışmada Fok1 SNP rs2228570 de dahil 3 alanda çalışılmış ve ilk aşamada hipertansif olan ve olmayan gruplar arasında genotip ve allel frekanslarında anlamlı bir farklılık saptanmamış, hipertansiyonu etkileyen yaş, cinsiyet, sigara içimi gibi faktörlere göre tekrar gruplandırıldıktan sonra bir SNP'de anlamlı sonuçlar alınmıştır, diğer iki SNP'de anlamlı sonuçlar elde edilememiştir (110). 2015'te İtalya'da yapılan bir çalışmada ise Fok1 ve BsmI VDR polimorfizmleri hipertansif durum ya da PRA ile ilişkili bulunmamıştır. Literatürde çocuklarda hipertansiyon ile VDR gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen yeterince kanıt yoktur. Bizim yaptığımız çalışmada hipertansiyon ile fok 1 genotipi ve allel frekansı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu konuda çocuk yaş grubunda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Son on yılda yapılan birçok yayın, hipertansif çocuklarda hedef organ hasarının saptanabilir olduğunu ve diğer kardiyovasküler ve metabolik risk faktörleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (9). Hipertansif hastada, asemptomatik hedef organ hasarının gösterilmesi tedavi kararlarına yardımcı olabilir ve kişinin kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilir. Hedef organ hasarının erken göstergesi olarak sol ventrikül kütle indeksi ve karotid intima media kalınlığı ön plana çıkmaktadır ve bu birkaç otoritenin kılavuz tablolarında dikkate alınmıştır (111). Yakın zamanda yapılmış pediatrik çalışmalarda yüksek kan basıncı bulunan çocuklarda, diyabetli ve ailesel hiperkolesterolemili çocuklarda, erişkinlerde preklonik ateroskleroz için vekil bir belirteç olan cIMT'de ölçülebilir bir artış saptanmıştır (112, 113). Yine Magnussen'nin bu yıl yayınladığı bir derlemede cIMT'nin son 30 yılda hipertansif kalp hastalıklarında hedef organ hasarının önemli bir vekil belirteci olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (111). Bu çalışmada hipertansif ve nondipper olan katılımcılarda sağ karotis cIMT (ort.:0,41 ± 0,71 mm) olmayanlara göre (ort.:0,39 ± 0,44 mm) daha

yüksek bulunmuştur. Sol karotis cIMT ölçümlerinde ise her iki grupta anlamlı fark saptanmamıştır.

Haziran 2016'da ESCAPE (Sıkı Kan Basıncı Kontrolü ve ACE İnhibisyonunun Çocuk Hastalarında Böbrek Yetmezliğinin Progresyonu Üzerindeki Etkisi) kohort denemesinin post-hoc analizi ile yapılan bir çalışmada kronik böbrek hastalığı olan 167 çocuk incelenmiş ve düşük D vitamini düzeyi ile artmış proteinüri, yüksek diyastolik kan basıncı ve azalmış GFR ile ilişkili bulunmuştur (114). Başka bir çalışmada düşük D vitamini seviyeleri, proteinürik böbrek yetmezliği olan hayvan modellerinde proteinüri ile ilişkilendirilmiştir (115). Fakat bu çalışmada D vitamini düzeyleri ile proteinüri ve GFR düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Daha güvenilir sonuçlar için bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürde şimdiye kadar yapılan çoğu çalışmada ailede hipertansif bireylerin bulunması hipertansiyon varlığı ile ilişkili saptanmıştır. Bu çalışmalardan biri olan Rafael T. Krmar ve ark.'nın 2015'te yayınladığı bir çalışmada ebeveynde hipertansiyon öyküsünün, her yaşta daha yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı için bir risk faktörü olduğu ortaya çıkmıştır (116). Fakat çoğu çalışmada aile öyküsü esansiyel hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Bir çalışmada primer ve sekonder hipertansiyon karşılaştırıldığında primer hipertansiyonu olan olgularda aile içinde hipertansiyon öyküsü daha yüksek bulunmuştur (117). Literatürde sekonder hipertansiyon ile ailede hipertansiyon öyküsünü karşılaştıran çok fazla sayıda yayın yoktur. Bu çalışmada ise aile öyküsü ile hipertansiyon ilişkisi gösterilememiştir.

Sonuç olarak, yapılan bu çalışmada renal skarlı hastalarda maskeli hipertansiyon prevalansı %5 saptanmış, renal skar ve maskeli hipertansiyon ile D vitamini düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Renal skarlı hastalar arasında skar şiddetine göre değerlendirme yapıldığında ise skar şiddeti arttıkça D vitamini düzeyinin düştüğü saptanmıştır. Renal skarlı hastalarda maskeli hipertansiyon ve bunun D vitamini ile ilişkisini gösterebilmek için daha geniş hasta grupları ile daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

## VI. SONUÇLAR

1. Renal skarlı hastalarda maskeli hipertansiyon prevalansı %5 olarak bulundu.
2. Serum D vitamini düzeyleri bakıldığında renal skarlı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.
3. Hipertansiyona yatkınlık göstergesi olan “non-dipping” görülme sıklığı renal skarlı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti.
4. Hipertansiyon saptanan ve nondipper olan hastalar ile normotansif hastalar karşılaştırıldığında D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
5. Renal skarlı hastalar kendi arasında karşılaştırıldığında skar şiddeti ile D vitamini düzeyi düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptandı.
6. Renal skarlı hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VDR fok1 gen polimorfizmi arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
7. Hipertansif ve nondipper olgular ile normotansif olgular karşılaştırıldığında da yine VDR fok1 gen polimorfizmi arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
8. Hipertansiyonu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında aile öyküsünde hipertansiyon varlığı ile hipertansiyon veya nondipping ilişkili bulunmadı.
9. Hipertansiyonu olan olgularda veya nondipper olgularda olmayanlara göre proteinüri düzeyleri ve GFR arasında anlamlı fark bulunmadı.
10. Hipertansiyonda hedef organ hasarını gösteren erken belirteçlerden biri olan karotis arter intima media kalınlığı (cIMT) incelendiğinde sol cIMT hipertansif ve/veya nondipper olgularda daha yüksek saptandı. Sağ cIMT için her iki grupta anlamlı bir fark yoktu.
11. Renal skar ile D vitamini eksikliği ilişkisinin saptanması halinde, renal skarlı hastaların tedavisinde vitamin D desteği gündeme gelebilir. Erken D vitamini desteği



ile bu hastalığın ilerlemesinin önüne geçilebilir. Ayrıca klinik ölçümlerle gözden kaçabilecek olan kan basıncı yüksekliğinin erken tanınması ve tedavisi bu hastalarda ilerleyen yıllarda böbrek yetmezliği gelişme riskini ve süresini azaltabilir. Daha büyük hasta gruplarında yapılacak çalışmalar ile bu ilişkinin açığa çıkarılmasının önemli olduğunu düşünüyoruz.



## ÖZET

### Tıpta Uzmanlık Tezi

#### Renal Skarlı Hastalarda Maskeli Hipertansiyon Prevalansı ile D Vitamini Arasındaki İlişki.

Merve ÖÇALAN

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. İpek AKİL

**Amaç:** Bu çalışmada renal skarı olan hastalarda maskeli hipertansiyon prevalansının saptanması, bu durumun vitamin D metabolizması ve VDR gen polimorfizmi ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu kesitsel prospektif çalışmada Mayıs 2015- Mayıs 2017 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji polikliniğinde takipli olan ve renal skar saptanan 8-18 yaş arası 40 olguya ait veriler değerlendirmeye alındı. Kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzey bakımından hasta grubuyla uyumlu 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Tüm gruplara 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (ABPM) ile kan basıncı izlemi ve iki farklı günde en az dört kez olacak şekilde klinik kan basıncı ölçümü yapıldı.

Hipertansiyonda hedef organ hasarının erken vasküler belirteci olan karotis arter intima media kalınlığı (cIMT) her olguda karotis doppler ultrasonografi ile ölçüldü. Her

olguda serum 25 hidroksi vitamin D düzeyi ve fok-1 D vitamini reseptör gen polimorfizmi çalışıldı. 24 saatlik idrarda protein düzeyi (mg/m<sup>2</sup>/h), üre ve kreatinin klirensi değerlendirilerek glomerüler filtrasyon hızı hesaplanması (GFR- ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmada 40 hasta grubu ve 38 kontrol grubu toplam 78 olgunun verileri değerlendirildi. Hasta grubunda maskeli hipertansiyon prevalansı %5 saptandı. Hasta ve kontrol grubunda serum D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta grubunda renal skar şiddeti arttıkça serum D vitamini düzeyinin düştüğü görüldü (p=0.03). VDR gen polimorfizmi, proteinüri ve GFR düzeyleri incelendiğinde renal skarlı olgularda olmayanlara göre ve hipertansif olgularda olmayanlara göre bir fark saptanmadı.

**Sonuç:** Renal skar ile D vitamini eksikliği ilişkisinin saptanması halinde, renal skarlı hastaların tedavisinde vitamin D desteği gündeme gelebilir. Ayrıca klinik ölçümlerle gözden kaçabilecek olan kan basıncı yüksekliğinin erken tanınması ve tedavisi bu hastalarda ilerleyen yıllarda böbrek yetmezliği gelişme riskini ve süresini azaltabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Renal skar, D vitamini eksikliği, maskeli hipertansiyon

## ABSTRACT

M.Sc. / PhD Thesis

### The Relationship Between the Prevalence of Masked Hypertension and Vitamin D in Patients with Renal Scarring

Merve ÖÇALAN

Manisa Celal Bayar University

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. İpek AKİL

**Aim:** The aim of this study was to determine the prevalence of masked hypertension in patients with renal scars, and to investigate the relationship between vitamin D metabolism and VDR gene polymorphism.

**Materials and Methods:** In this cross-sectional prospective study, 40 patients between the ages of 8-18 years who were admitted to the Pediatric Nephrology Clinic of Manisa Celal Bayar University Medical Faculty Hospital between May 2015 and May 2017 were evaluated. Forty patients matched with the patient group in terms of age, gender and socioeconomic level were included in the study. All groups were monitored for blood pressure with a 24-hour ambulatory blood pressure monitor (ABPM) and a clinical blood pressure measurement at least four times on two different days. Carotid artery intima media thickness (cIMT), an early vascular indicator of target organ damage in hypertension, was measured by carotid doppler

ultrasonography in each case. Serum 25 hydroxy vitamin D levels and VDR gene polymorphism were studied. Glomerular filtration rate calculation ( $\text{GFR} = \frac{\text{mg}}{\text{m}^2 \cdot \text{h}} \times 1.73$ ) was performed by evaluating the protein level (mg / m<sup>2</sup> / h) and urea and creatinine cholesterol in 24 hour urine.

**Results:** A total of 78 patients were enrolled in the study, 40 patients and 38 control groups. The prevalence of masked hypertension was 5% in the patient group. No significant difference was found between serum vitamin D levels in the patient and control group. When the renal scar intensity was increased in the patient group, the serum vitamin D level decreased ( $p = 0.03$ ). When VDR gene polymorphism, proteinuria and GFR levels were examined, no difference was found between the patients without renal scarring and those without hypertensive scarring.

**Conclusion:** If renal scar and D vitamin deficiency relationship are detected, vitamin D support may be in the treatment of patients with renal scars. Early identification and treatment of blood pressure elevations that may escape from the eye by clinical measurements may also reduce the risk and duration of renal failure development in these patients over the years.

**Key words:** Renal scar, vitamin D deficiency, Masked hypertension

## VII. KAYNAKLAR

1. Gokce I, Alpay H, Biyikli N, Unluguzel G, Dede F, Topuzoglu A. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(5):905-12.
2. Mattoo TK. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(5):348-54.
3. Yavuz S, Anarat A, Bayazit AK. Ambulatory blood pressure monitoring in children with vesicoureteral reflux. *Urology*. 2014;83(4):899-903.
4. Flynn JT, Urbina EM. Pediatric ambulatory blood pressure monitoring: indications and interpretations. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(6):372-82.
5. Wang C. Role of vitamin d in cardiometabolic diseases. *J Diabetes Res*. 2013;2013:243934.
6. V K. Cardiovascular and metabolic effects of vitamin D. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2013;4(3):398-404.
7. Vaidya A, Sun B, Forman JP, Hopkins PN, Brown NJ, Kolatkar NS, et al. The Fok1 vitamin D receptor gene polymorphism is associated with plasma renin activity in Caucasians. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(6):783-90.
8. Conkar S MS, Sozeri B, Yıldız U, Kaplan Bulut I, Bozovalı S, Yılmaz E. Masked hypertension in children and its relationship with target organ damage. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2015;6(2):102- 9.
9. Falkner B. Recent clinical and translational advances in pediatric hypertension. *Hypertension*. 2015;65(5):926-31.
10. JIE H. Systemic Arterial Hypertension. Rudolph MA, Rudolph's Pediatrics, Appleton and Lange, Connecticut. 1996:pp 1543-51.
11. Troiano RP, Flegal KM. Overweight children and adolescents: description, epidemiology, and demographics. *Pediatrics*. 1998;101(3 Pt 2):497-504.

12. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children--1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics*. 1987;79(1):1-25.
13. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
15. Hypertension EETFFtMoA. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1925-38.
16. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2008;26(9):1715-25.
17. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25(11):2193-8.
18. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens*. 2011;24(1):52-8.
19. 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(2):178-84.
20. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D, et al. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Cardiovasc Nurs*. 2008;23(4):299-323.
21. Bartosh SM, Aronson AJ. Childhood hypertension. An update on etiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46(2):235-52.

22. Lifton RP. Genetic determinants of human hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(19):8545-51.
23. Arar MY, Hogg RJ, Arant BS, Jr., Seikaly MG. Etiology of sustained hypertension in children in the southwestern United States. *Pediatr Nephrol*. 1994;8(2):186-9.
24. Avner ED HW, Niaudet P. Pathophysiology of hypertension. *Pediatric Nephrology*. 2004:1153-78.
25. Avner ED HW, Niaudet P. Evaluation of hypertension in childhood disease. *Pediatric Nephrology 5th ed Philadelphia Lippincott Williams&Willkins*. 2004:1179-97.
26. Candan C ÇS. Çocukluk çağında hipertansiyona yaklaşım. *Türk Pediatri Arşivi*. 2005;40:15- 22.
27. Norwood VF. Hypertension. *Pediatr Rev*. 2002;23(6):197-208.
28. Pappadis SL, Somers MJ. Hypertension in adolescents: a review of diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr*. 2003;15(4):370-8.
29. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol*. 1995;9(5):549-52.
30. Marild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr*. 1998;87(5):549-52.
31. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol*. 1998;12(9):727-36.
32. Khoury A BD. Reflux and megaureter. *Campbell-Walsh Urology 9th Ed, Philadelphia*. 2007:3423-81.
33. Avner E HW, Niaudet P. Vesicourethral reflux and renal scarring. *Pediatric Nephrology, 5th Ed, Philedelphia*. 2004:1027-48.
34. Cendron M. Reflux nephropathy. *J Pediatr Urol*. 2008;4(6):414-21.
35. Smith EA. Pyelonephritis, renal scarring, and reflux nephropathy: a pediatric urologist's perspective. *Pediatr Radiol*. 2008;38 Suppl 1:S76-82.
36. Zhang Y, Bailey RR. A long term follow up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J*. 1995;108(998):142-4.
37. Flynn JT. Evaluation and management of hypertension in childhood. *Prog Pediatr Cardiol*. 2001;12(2):177-88.
38. Kay JD, Sinaiko AR, Daniels SR. Pediatric hypertension. *Am Heart J*. 2001;142(3):422-32.



39. Fitness AAoPCoSMA. Athletic participation by children and adolescents who have systemic hypertension. *Pediatrics*. 1997;637-38.
40. Portman RJ SJ, Ingelfinger JR. Approach to pharmacologic treatment of pediatric hypertension. *Pediatric Hypertension 1st Ed New Jersey*. 2004:429-42.
41. Vidailhet M, Mallet E. [Vitamin D in childhood]. *Presse Med*. 2013;42(10):1383-90.
42. Kochupillai N. The physiology of vitamin D : current concepts. *Indian J Med Res*. 2008;127(3):256-62.
43. Ongen B KC, Parildar Z. Biochemical and Laboratory Evaluation of Vitamin D. *Turk Klinik Biyokimya Derg*. 2008;6(1):23-31.
44. Food SCo. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D. 2002.
45. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
46. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.
47. Hekimsoy Z DG, Kafesciler S et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health*. 2010;10(1):782.
48. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):381-400, table of contents.
49. Hatun Ş BB, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003:224-41.
50. McGrath J, Feron F, Eyles D, Mackay-Sim A. Vitamin D: the neglected neurosteroid? *Trends Neurosci*. 2001;24(10):570-2.
51. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S-6S.
52. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500-3.
53. Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch Dis Child*. 2002;86(3):147-9.
54. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev*. 1998;78(4):1193-231.
55. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet*. 2003;362(9393):1389-400.

56. Yurdakök M BN, Özsoylu S, Yordan N ve Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1990;11(4):345-86.
57. Kruse K. Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. In *Clinical Paediatric Endocrinology* 1995;Ed Brook CGD, 3th ed.712-43.
58. MF H. Vitamin D Deficiency, *Medical Progress*. *N Eng J Med*. 2007;357(3):266–81.
59. Adams JS HB. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ (eds) *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins. 2002:157-74.
60. Gloth FM, 3rd, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Jr., Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA*. 1995;274(21):1683-6.
61. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*. 1998;338(12):777-83.
62. Specker BL, Ho ML, Oestreich A, Yin TA, Shui QM, Chen XC, et al. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr*. 1992;120(5):733-9.
63. Joiner TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Rev*. 2000;21(9):296-302.
64. Lichtenstein P, Specker BL, Tsang RC, Mimouni F, Gormley C. Calcium-regulating hormones and minerals from birth to 18 months of age: a cross-sectional study. I. Effects of sex, race, age, season, and diet on vitamin D status. *Pediatrics*. 1986;77(6):883-90.
65. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) (erişim tarihi Mart 2015).
66. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(6):531-7.
67. Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdemian LS. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2012;38(12):2055-62.
68. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Fisher L, Williams KA, Al-Dirbashi OY, et al. The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics*. 2012;130(3):429-36.

69. Madden K, Feldman HA, Smith EM, Gordon CM, Keisling SM, Sullivan RM, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics*. 2012;130(3):421-8.
70. Specker BL, Tsang RC, Ho M, Buckley D. Seasonal differences in serum vitamin D binding protein in exclusively breast-fed infants: negative relationship to sunshine exposure and 25-hydroxyvitamin D. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986;5(2):290-4.
71. Gartner LM, Greer FR, Section on B, Committee on Nutrition. American Academy of P. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):908-10.
72. Vitamin D supplementation in northern Native communities. *Paediatr Child Health*. 2002;7(7):459-72.
73. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Report of the Panel on Dietary Reference Values of the Committee on Medical Aspects of Food Policy. *Rep Health Soc Subj (Lond)*. 1991;41:1-210.
74. Garcia-Careaga M KJ. Evaluation of children with suspected intestinal malabsorption. In: Nelson Textbook of Pediatrics (Ed Behrman RE, Kliegmen RM, Jenson HB) 17 Ed Saunders; Philadelphia. 2003;pp:1257-72.
75. Pilz S, Kienreich K, Tomaschitz A, Lerchbaum E, Meinitzer A, Marz W, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: update and outlook. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012;243:83-91.
76. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2011;29(4):636-45.
77. Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(11):1599-608.
78. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med*. 2010;152(5):307-14.
79. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets*. 2011;12(1):54-60.
80. Garcia-Canton C, Bosch E, Ramirez A, Gonzalez Y, Auyanet I, Guerra R, et al. Vascular calcification and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis patients with chronic kidney disease stages 4 and 5. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2250-6.

81. Li X, Speer MY, Yang H, Bergen J, Giachelli CM. Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages: requirement of osteopontin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):321-6.
82. London GM, Guerin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(2):613-20.
83. Testa A, Mallamaci F, Benedetto FA, Pisano A, Tripepi G, Malatino L, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism is associated with left ventricular (LV) mass and predicts left ventricular hypertrophy (LVH) progression in end-stage renal disease (ESRD) patients. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):313-9.
84. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2012;33(3):456-92.
85. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1931-42.
86. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients.* 2017;9(4).
87. Li YC. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2010;78(2):134-9.
88. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Ambrisko TD, et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol.* 2014;28(1):53-64.
89. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009;75(1):88-95.
90. Parikh C, Gutgarts V, Eisenberg E, Melamed ML. Vitamin D and Clinical Outcomes in Dialysis. *Semin Dial.* 2015;28(6):604-9.
91. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(3):374-82.
92. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, Hoberman A, Keren R, Mathews R, et al. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(1):54-61.

93. JT F. Differentiation between primary and secondary hypertension in children using ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):89-93.
94. Macumber IR, Weiss NS, Halbach SM, Hanevold CD, Flynn JT. The Association of Pediatric Obesity With Nocturnal Non-Dipping on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Am J Hypertens*. 2016;29(5):647-52.
95. Seeman T, Palyzova D, Dusek J, Janda J. Reduced nocturnal blood pressure dip and sustained nighttime hypertension are specific markers of secondary hypertension. *J Pediatr*. 2005;147(3):366-71.
96. Olbing H, Claesson I, Ebel KD, Seppanen U, Smellie JM, Tamminen-Mobius T, et al. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol*. 1992;148(5 Pt 2):1653-6.
97. Soyulu A, Demir BK, Turkmen M, Bekem O, Saygi M, Cakmakci H, et al. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(12):2227-32.
98. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
99. Verberk WJ, Thien T, de Leeuw PW. Masked hypertension, a review of the literature. *Blood Press Monit*. 2007;12(4):267-73.
100. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension*. 2005;45(4):493-8.
101. Hooman N, Isa-Tafreshi R, Mostafavi SH, Hallaji F, Tavasoli A, Otukesh H. The prevalence of hypertension in children with renal scars. *Minerva Pediatr*. 2017;69(3):200-5.
102. Patzer L, Seeman T, Luck C, Wuhl E, Janda J, Misselwitz J. Day- and night-time blood pressure elevation in children with higher grades of renal scarring. *J Pediatr*. 2003;142(2):117-22.
103. de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens*. 2014;27(5):680-7.

104. Franklin SS, O'Brien E, Thijs L, Asayama K, Staessen JA. Masked hypertension: a phenomenon of measurement. *Hypertension*. 2015;65(1):16-20.
105. Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. *Hypertension*. 2013;61(2):278-83.
106. Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens*. 2010;28(10):2036-45.
107. Ndiaye NC, Said el S, Stathopoulou MG, Siest G, Tsai MY, Visvikis-Siest S. Epistatic study reveals two genetic interactions in blood pressure regulation. *BMC Med Genet*. 2013;14:2.
108. Wang L, Ma J, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM, Sesso HD. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. *Eur J Nutr*. 2013;52(7):1771-9.
109. Swapna N, Vamsi UM, Usha G, Padma T. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension. *Indian J Hum Genet*. 2011;17(3):201-6.
110. Jia J, Shen C, Mao L, Yang K, Men C, Zhan Y. Vitamin D receptor genetic polymorphism is significantly associated with decreased risk of hypertension in a Chinese Han population. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(9):634-9.
111. Magnussen CG. Carotid artery intima-media thickness and hypertensive heart disease: a short review. *Clin Hypertens*. 2017;23:7.
112. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension*. 2006;48(1):40-4.
113. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics*. 2006;117(5):1560-7.
114. Shroff R, Aitkenhead H, Costa N, Trivelli A, Litwin M, Picca S, et al. Normal 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Less Proteinuria and Attenuate Renal Failure Progression in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(1):314-22.
115. Mizobuchi M, Morrissey J, Finch JL, Martin DR, Liapis H, Akizawa T, et al. Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D

analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(6):1796-806.

116. Krmar RT, Holtback U, Bergh A, Svensson E, Wuhl E. Oscillometric casual blood pressure normative standards for Swedish children using ABPM to exclude casual hypertension. *Am J Hypertens.* 2015;28(4):459-68.

117. Gupta-Malhotra M, Banker A, Shete S, Hashmi SS, Tyson JE, Barratt MS, et al. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am J Hypertens.* 2015;28(1):73-80.

