



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

HİPERTANSİYONLU ÇOCUKLARDA UMOD GEN VARYANTLARI VE KARDİYOVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevda KAVAKBAŞI BEYHAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fırat KARDELEN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2022

Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2020-5174)

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşturulmasında yönlendirmeleriyle bana yol gösteren, birlikte çalışmış olmaktan onur duyduğum, saygı değer tez danışmanım Prof. Dr. Fırat KARDELEN'e,

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime katkısı bulunan tüm değerli hocalarıma; özellikle de tez sürecimde desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Elif ÇOMAK'a

Hekimliği, yol göstericiliğiyle yanımda olan ve dahası, sürecimin en zor zamanında bana her anlamda kapısını açan sevgili Uzm. Dr. Mine ERKAN'a,

Uzmanlık eğitimimde her daim yanımda olan, çok şey öğrendiğim ve paylaştığım yan dal uzmanlarımıza; ve özellikle de, tezim için olduğu kadar, süreçte manevi desteği için de minnet duyduğum sevgili Muhammet BULUT'a ve Zeynep Çağla MUTLU 'ya,

Birlikte çalıştığım ve zorlukları birlikte göğüslediğimiz tüm araştırma görevlisi, hemşire, sağlık personeli ve sekreter arkadaşlarıma,

Diğer görevlerimin başındayken, çalışmamı benim kadar önemseyen ve verdikleri desteğin hep farkında olduğum Çocuk Nefroloji Bilim Dalı sekreteri Selda AKA ve Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı sekreteri Hasan POTUK'a; bütün problemlerimizin çözüm noktasında yardımcı olan sevgili kürsü sekreterlerimiz Canan KÖMÜR ve Yeliz ÖZ'e,

Hayatta değilken bile, bütün kalbimle, her adımımın destekçisi olduğunu hissettiğim ve attığım her adımda tam da orada duran sevgili babam Dikmen KAVAKBAŞI'na; varlığı ve tüm yaşantıma duyduğu saygıyla minnettar olduğum sevgili annem Yasemin KAVAKBAŞI'na; her daim saygı ve sevgiyi hissettiğim, sorgusuz güven ve birlikteliğiyle en büyük şanslarımdan olan canım kardeşim Mehmet Ali KAVAKBAŞI'na,

Bulunduğum yeri her sorgulayışmda, yalnızca varlığıyla dahi, bulunma gerekçemi bana hatırlatan, aynı mesleği ve hayatı paylaşmaktan onur duyduğum sevgilim ve eşim Dr. Alkım BEYHAN'a; ve elbette, 2 yıl değil de nefes aldığım ilk andan bu yana hayatımdaymış ve tüm bu yollarda yürürken yanımdaymış gibi hissettiğim canım kızım Mercan BEYHAN'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hipertansiyonun Tanımı	2
2.2. Hipertansiyonun Epidemiyoloji	4
2.2.1. Hipertansiyon Prevalansı	4
2.2.2. Hipertansiyon İçin Risk Faktörleri	5
2.2.3. Kan Basıncı Ölçüm Yöntemi	8
2.2.4. Kan Basıncı Ölçüm Sıklığı	10
2.3. Hipertansiyon Etiyolojisi	10
2.3.1. Primer (Esansiyel) Hipertansiyon	11
2.3.2. Sekonder Hipertansiyon	11
2.4. End-organ hasarı	15
2.4.1 Sol ventrikül hipertrofisi	15
2.5. Hipertansiyon Tedavisi	19
2.5.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Non-Farmakolojik Tedavi	20
2.5.2. Beslenme	20
2.5.3. Fiziksel Aktivite	21
2.5.4. Farmakolojik Tedavi	21
2.6. Hipertansiyon Genetiği	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Hasta Tanımı ve Sayısı	28
3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme	29
3.3. Laboratuvar Değerlendirmesi	32
3.3.1. Kan Örneği Alınması ve DNA Eldesi:	32
3.3.2. Varyant Analizi:	33
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	54
7.ÖZET	56
8. ABSTRACT	58

9. KAYNAKLAR	59
--------------------	----



KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ARB	Angiotensin 2 Receptor Blocker
cMRG	Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme
DD EKO	Doku Doppler Ekokardiyografi
EDTA	Ethyenediamine Tetraacetic Acid
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
ELISA	Enzyme Linked Immune Sorbent Assay
ET	Ejeksiyon Zamanı
FS	Fraksiyonel Kısalma
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GHDM	Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi
GWAS	Genom Çapında İlişkilendirme Çalışması
HET	Heterozigot Allele Sahip Genotip
HT	Hipertansiyon
IVCT	İzovolümetrik Kontraksiyon Zamanı
IVRT	İzovolümetrik Gevşeme Zamanı
IVSd	Diastolde İnterventriküler Septum Kalınlığı
KB	Kan Basıncı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
LV	Sol Ventrikül
LVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
LVIDd	Sol Ventrikül Diastolik Kalınlığı
LVM	Sol Ventrikül Kütlesi
LVPWd	Diastolde Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı
MPİ	Miyokard Performans İndeksi
MUT	Mutant Allele Sahip Genotip
PW	Pulsed Wave
PWDD	Pulsed Wave Doku Doppler
SBAUM	Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi

SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
SS	Standart Sapma
UMOD	�romod�lin
WT	Normal Allele Sahip Genotip



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2.1 Çocuklarda hipertansiyon evrelemesi.....	3
Tablo 2.2 Kan basıncını yükselten ilaçlar.....	14
Tablo 2.3 Esansiyel Hipertansiyon Genetiği.....	23
Tablo 4.1 Vaka grubunun tanımlayıcı özellikleri	34
Tablo 4.2 Vaka grubunun genotip dağılımları.....	35
Tablo 4.3 Kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri.....	35
Tablo 4.4 Kontrol grubunun genotip dağılımları	36
Tablo 4.5 Katılımcıların sayısal değişkenlerinin tanımlayıcı özellikleri	37
Tablo 4.6 . Çalışma grubu ve UMOD13 genotip dağılımının karşılaştırması	37
Tablo 4.7 Çalışma grubu ve UMOD42 genotip dağılımının karşılaştırması	37
Tablo 4.8 Çalışma grubu ve PDILT genotip dağılımının karşılaştırması	38
Tablo 4.9 Çalışma grubu ve UMOD13 genotip dağılımının sol ventrikül hipertrofisi varlığı açısından karşılaştırması.....	38
Tablo 4.10 Çalışma grubu ve UMOD42 genotip dağılımının sol ventrikül hipertrofisi varlığı açısından karşılaştırması.....	38
Tablo 4.11 Çalışma grubu ve PDILT genotip dağılımının sol ventrikül hipertrofisi varlığı açısından karşılaştırması.....	39
Tablo 4.12 Vaka ve kontrol grubu içerisinde riskli UMOD13 allel dağılımı.....	39
Tablo 4.13 Vaka ve kontrol grubu içerisinde riskli UMOD42 allel dağılımı.....	40
Tablo 4.14 Vaka ve kontrol grubu içerisinde riskli PDILT allel dağılımı	40
Tablo 4.15 Sol ventrikül hipertrofisine sahip olma durumu ve riskli UMOD13 alleleline sahip olma durumunun karşılaştırması.....	41
Tablo 4.16 Sol ventrikül hipertrofisine sahip olma durumu ve riskli UMOD42 alleleline sahip olma durumunun karşılaştırması.....	41
Tablo 4.17 Sol ventrikül hipertrofisine sahip olma durumu ve riskli PDILT alleleline sahip olma durumunun karşılaştırması.....	42
Tablo 4.18 Hastalık grubu ve UMOD13 genotip dağılımının karşılaştırması.....	42
Tablo 4.19 Hastalık grubu ve UMOD42 genotip dağılımının karşılaştırması.....	43
Tablo 4.20 Hastalık grubu ve PDILT genotip dağılımının karşılaştırması	43
Tablo 4.21 Primer hipertansiyon hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve UMOD13 genotip dağılımı karşılaştırması	44
Tablo 4.22 Primer hipertansiyon hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve UMOD42 genotip dağılımı karşılaştırması	44
Tablo 4.23 Primer hipertansiyon hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve PDILT genotip dağılımı karşılaştırması	45
Tablo 4.24 Renovasküler hipertansiyon hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve UMOD13 genotip dağılımı karşılaştırması.....	45
Tablo 4.25 Renovasküler hipertansiyon hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve UMOD42 genotip dağılımı karşılaştırması.....	46
Tablo 4.26 Renovasküler hipertansiyon hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve PDILT genotip dağılımı karşılaştırması	46
Tablo 4.27 Vaka grubuna ait pulsed Doppler, M-mod ve doku doppler ekokardiyografik veriler	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Çocuklarda kan basıncı ölçümü için uygun manşon özellikleri.....	9
Şekil 2.2 Koenker ve Bassett'in kantil regresyon yöntemi ile hesapladığı yaşlara göre LVM İndeks persentilleri. Üstteki grafik kız çocuklar, alttaki grafik ise erkek çocuklar içindir	18
Şekil 2.3. Henle kulbunun çıkan kolunda üromodülin salınımı	24
Şekil 2.4. UMOD ilişkili fenotiplerin fonksiyonel yolları.	26
Şekil 3.1. Sol ventrikülün kalbin parasternal uzun eksen pozisyonunda sistolik fonksiyonunun St EKO ile değerlendirilmesi.....	29
Şekil 3.2 PW doppler ile transmitral E ve A dalgaları	30
Şekil 3.3 DD EKO yöntemi ile kayıtları alınan bölgeler temsili. (Kırmızı nokta ile işaretli numaralar kayıt alınan; 1: Triküspid lateral, 2: İnterventriküler septum, 3: Mitral lateral noktaları göstermektedir)	31
Şekil 3.4 Örnek bir DD EKO görüntü alma ve IVS bazal segmentte MPI hesaplama. (IVCT+IVRT)/ET = MPI.....	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon; erişkinlerde olduğu gibi, çocukluk çağında da önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda, özellikle gelişmiş toplumlarda obezite sıklığının artmasına paralel olarak, büyük çocuklarda ve ergenlerde hipertansiyon sıklığı da giderek artmaktadır. Kardiyovasküler hastalığın öncüllerinin gençlikte başladığı artık iyi bilinmekte ve sol ventrikül hipertrofisi gelişmiş olan yetişkinlerde, kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Hipertansiyonda subklinik end-organ hasarı çok yaygındır; ancak en azından bir kısmının geri dönüşlü olması yüz güldürücüdür. Bu nedenle end-organ hasarının mümkün olduğunca erken fark edilmesi, erişkin dönem kötü sonuçları önlemesi açısından önemlidir.

Kan basıncı; renal, endokrin, vasküler ve diğer mekanizmaları da içeren karmaşık bir ağ tarafından düzenlenir. Kan basıncını düzenleyen bu sistemlerin her birinde rol oynayan çeşitli proteinlerin fonksiyonlarını etkileyen DNA varyantlarının tanımlanması, kan basıncı ve hipertansiyonun genetik çalışmalarının hedefi olmuştur. Son dönemde, yetişkin hasta gruplarında yapılan bazı araştırmalar, UMOD geni promotör bölgesinde yer alan bazı varyantların, özellikle tuz sensitif hipertansiyonla ilişkili olduğunu bildirmektedir. Bu veriler, kan basıncını düşürmek ve böbrek fonksiyonunu korumak için yeni tedavi hedefi olarak üromodüline işaret etmektedir.

Mevcut erişkin çalışmalarından yola çıkarak, çalışmamızda hipertansiyon için risk faktörü olabilecek genetik değişikliklerin çocukluk çağındaki olgularda incelenmesi planlanmıştır.

Araştırmadan elde edilecek verilerle; özellikle çocuklarda yapılmış, hipertansiyonun genetik etiyolojisi ile ilgili az sayıda çalışmaya katkıda bulunulması ve hipertansif çocuklarda sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon varlığı ile ilişkili olabilecek genetik özelliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyonun Tanımı

Kan basıncı; kanın damar duvarına uyguladığı basınç olarak tanımlanmaktadır. Yüksek kan basıncı olarak bilinen hipertansiyon ise; tanımı, nedenleri ve bazı başka yönleri ile çocuklarda, erişkinlerden oldukça farklıdır. Hipertansiyonun sonuçlarına yönelik elimizde kısıtlı veri olması ve bu verilerin ortaya çıkması için çok uzun süreler geçmesi gerektiğinden, normal kan basıncı değerleri sağlıklı çocukların kan basınç ölçümlerine göre belirlenmektedir(1). Dolayısıyla hipertansiyon tanımı, ortaya çıkardığı morbiditelere göre değil, istatistiksel olarak yapılmaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında, çocuklarda kan basıncının normali için tek bir değerden bahsetmek mümkün değildir. Kan basıncı da, tıpkı boy ve kiloda olduğu gibi persentil değerleri ile belirlenmektedir ve; cinsiyet, yaş ve boya göre farklılık göstermektedir. Normal kan basıncı, bu değişkenlere göre belirlenmektedir. Erkek ve kız çocuklar için, yaş ve boy baz alınarak belirlenmiş en son geçerli tablolar, yaklaşık 50.000 çocuk ve ergenden elde edilen oskülatuar ölçümlere dayanmaktadır(1).

Amerikan Pediatri Akademisi, 2017 yılında yayınladığı rehberde, çocuklarda hipertansiyonu tanımlamıştır. İki bin dört yılına ait bir önceki rehberde, persentil tablosuna alınan çocukların önemli bir kısmının (%21) fazla kilolu ve obez çocuklardan oluştuğu görülmüştür(1). Bu nedenle, yeni kan basıncı değerleri, 2004 yılı verilerinin altındadır(1,2). Kılavuzda yapılan bu yeni tanımlamalar tabloda gösterilmiştir.

Tablo 2.1 Çocuklarda hipertansiyon evrelemesi (2) nolu kaynaktan revize edilmiştir

	1-13 yaş çocuklar	≥13 yaş çocuklar
Normal KB	<90 persentil	<120/<80 mmHg
Yüksek KB	≥90p ile <95p arası veya 120/80 mmHg ile <95p arası (hangisi daha düşükse)	120/<80 ile 129/<80 mmHg arası
Evre 1 HT	≥95p ile <95p+12mmHg arası veya 130/80 ile 139/89 mmHg arası (hangisi daha düşükse)	130/80 ile 139/89 mmHg arası
Evre 2 HT	≥95p+12mmHg veya ≥140/90 mmHg (hangisi daha düşükse)	≥140/90 mmHg

Daha büyük çocuklar için oldukça anlaşılır bir hipertansiyon tanımlaması yapılabilirken; yaşamın ilk birkaç haftasında meydana gelen kan basıncındaki fizyolojik değişiklikler de düşünüldüğünde, yenidoğanlarda hipertansiyonu tanımlamak oldukça zordur(3). Yenidoğan döneminde, özellikle erken doğmuş bebeklerde, kan basıncını; postmenstrüel yaş, doğum ağırlığı ve anne koşullarının da dahil olduğu çok fazla sayıda değişken etkilemektedir(4).

2.2. Hipertansiyonun Epidemiyoloji

2.2.1. Hipertansiyon Prevalansı

Günümüzde hipertansiyon, erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da önemli bir halk sağlığı sorunudur ve prevalansı gittikçe artmaktadır(5). Pediatrik hipertansiyon prevalansındaki son yıllarda yaşanan artış ile ilgili önemli bir gözlem ise şudur; fazla kilo ve obezite sıklığında yaşanan artışla beraber, özellikle büyük çocuk ve adölesan çağda, primer hipertaniyon sıklığı artmıştır. Erişkinlere kıyasla çocuklarda sekonder hipertansiyon daha yaygın olmasına rağmen, primer hipertansiyon özellikle ergenler arasında daha yaygın bir tanı haline gelmiştir ve popülasyonun %85 kadarında primer hipertansiyon görülmektedir(6).

Çocukluk çağında, kan basıncı yüksekliğinin tek sefer ölçümüne bağlı prevalansı; erkeklerde (%15- 19), kızlardan (%7-12) daha fazla saptanmıştır(7). Ancak, tekrarlanan ölçümlerde hipertansiyon sıklığının azaldığı gösterilmiş ve klinik hipertansiyonun gerçek prevalansı, yaklaşık %3,5 olarak belirlenmiştir(8,9).

İki bin yedi yılında yapılan bir çalışmada; rutin sağlık bakımı için görülen 14.000'den fazla çocuğun geriye dönük bir incelemesinde, nüfusun %3,6'sının üç ölçüm seansı boyunca hipertansif ölçümleri sürdürdüğü, diğer %3,4'ünün ise tekrarlayan ölçümlerle hipertansiyon sınırının altında kaldığı görülmüştür(10). Büyük bir sağlık hizmeti planı aracılığıyla sağlık hizmeti alan 6-17 yaşları arasındaki 230.000'den fazla gencin katıldığı benzer bir çalışmada ise, nüfusun %2.1'inde sürekli hipertansiyon saptanmıştır(11). Aşırı kilolu ve obezitesi olan gençlerde ise, hipertansiyon prevalansı %3.8 ile %24,8 arasında değişmektedir. Artan yağlanma ile orantılı olarak hipertansiyon görülme sıklığı da artmaktadır(8,12).

2.2.2. Hipertansiyon İçin Risk Faktörleri

2.2.2.1. Obezite

Pediyatrik popülasyonda obezite ve hipertansiyon arasındaki ilişki, birçok ortamda ve yaş gruplarında iyi bir şekilde gösterilmiştir(13). Hem prehipertansiyon hem de hipertansiyon prevalansı, vücut kitle indeksi 85. persentil aşıldığında dramatik olarak artar(14). Normal kilolu çocuklar ve ergenlerle karşılaştırıldığında, şiddetli obezitesi olanlarda (vücut kitle indeksi 99 persentilin üzerinde olanlar), kan basıncında dört kat artış varken; obezitesi olanlarda (vücut kitle indeksi 95-98 persentil aralığında olanlar) iki kat artış saptanmıştır(15). Obezitenin hipertansiyona katkıda bulunduğu mekanizmalar karmaşıktır ve hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Artmış sempatik sinir aktivitesi, bozulmuş sodyum homeostazı, hemodinamik değişiklikler, renal disfonksiyon, endokrin anormallikler, oksidatif stres, inflamasyon ve vasküler hasar, obezite ile ilişkili hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan faktörlerdir; ancak bu çeşitli bileşenler arasındaki etkileşimler belirsizliğini korumaktadır(16).

Obezite, aynı zamanda, kan basıncının sirkadiyen değişkenliğini de olumsuz etkilemektedir(17,18). Obezitesi olan çocukların yaklaşık yarısında, beklenen gece kan basıncı düşüşü yaşanmadığı saptanmıştır(19,20). Tüm bu çalışmalar, obezite ile yüksek kan basıncı ilişkisini kesin olarak ortaya koymuş ve klinik izlemde, obez veya fazla kilolu çocuklarda kan basıncı ölçümünün önemini göstermiştir.

2.2.2.2. Cinsiyet

Kan basıncındaki cinsiyet farkı, yaklaşık 12-13 yaşlarında gelişir. Daha küçük çocukların kan basıncı seviyeleri benzer olsa da; hem sistolik, hem de diyastolik kan basıncı, yaşamın ikinci on yılının başlarından itibaren, erkeklerde kızlara göre önemli ölçüde daha hızlı yükselir(21). Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, dişilerin, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin daha düşük aktivitesine ve ayrıca düşük tuz duyarlılığına sahip olduğunu göstermektedir. Bu, en azından kısmen östradiolün koruyucu etkilerine katkıda

bulunurken; folikül uyarıcı hormon, lüteinize edici hormon ve testosteronun katkılarıyla birlikte, X kromozomunun doğrudan etkilerinin de muhtemelen belirleyici rol oynadığı düşünülmektedir(22). Ayrıca, genel olarak kadınların, insanlarda kan basıncının belirtilen cinsiyet farklılıklarına katkıda bulunabilecek sağlıklı yaşam tarzı davranışları (örneğin, sağlıklı beslenme, daha fazla hareket etme) sergileme olasılıklarının daha yüksek olduğu öne sürülmüştür(23).

2.2.2.3. Irk ve Etnik Köken

Kardiyovasküler risk faktörü için ırksal ve etnik farklılıklar yetişkinlerde iyi tanımlanmıştır. Afrika- Amerikalı'lar daha fazla hipertansiyon, obezite ve diyabet yüküne sahipti.(24). Bu ırksal farklılıkların, yaşamın erken dönemlerinde daha belirgin olduğu gösterilmiştir(25,26). Kesitsel araştırmalar; hem Afrika kökenli Amerikalı, hem de Hispanik gençlerde, genellikle daha yüksek hipertansiyon oranlarının bulunduğunu bildirmektedir(26,27). Tüm bunlara ek olarak; Afrika- Amerika'lının, başvuru sırasında sol ventrikül hipertrofisi veya diğer kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir(28). Hipertansiyona ırksal/etnik yatkınlık kesinlikle altta yatan genetik faktörlerle ilişkili olsa da, birçok azınlık obezite oranlarının daha yüksek olduğu ve diyet alımının tipik olarak daha az ideal olduğu daha düşük sosyoekonomik geçmişlerden geldiğinden, sosyoekonomik faktörlerin de bu eşitsizliklere katkıda bulunması muhtemeldir(29).

2.2.2.4. Genetik Belirleyiciler

Ailede, erken yaşta hipertansiyon ve/veya kardiyovasküler hastalık öyküsü varlığı, çocukluk çağı hipertansiyonu ile ilişkilendirilmiştir(30). Bugüne kadar, ekzon dizileme ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) yoluyla, bağımsız örneklerde çoğaltılan hipertansiyon ile ilişkili 43 genetik varyant tanımlanmıştır(31). Tanımlı genetik varyantların çoğu, sistolik kan basıncında ortalama 1 mmHg ve diyastolik kan basıncında ise 0,5 mmHg artış ile ilişkili

bulunabilmektedir. Ayrıca, bu tek nükleotid polimorfizmlerinden (SNP'ler) 29'unu içeren bir analizde; tüm bu SNP'ler, kan basıncındaki değişikliklerin sadece %1-2'sini oluşturmaktaydı(32). Bu nedenle, hipertansiyonun kalıtsallığının büyük bir kısmı, hala açıklanmayı beklemektedir. Tüm bunlara ek olarak, bu SNP'lerin her birinin, hipertansiyon gelişimine katkıda bulunma mekanizması aydınlatılmalıdır. Çünkü bu SNP'lerin çoğu, daha önce kan basıncı düzenlemesine katkıda bulunduğu düşünülmeyen genlerin yakınında yer almaktadır(33).

2.2.2.5. Diyet

Sodyum alımının kan basıncı yükselmesi üzerindeki etkisi iyi bilinmektedir. ABD'de çocuklar ve ergenler arasında ortalama sodyum alımının, günde 3387 mg olduğu tahmin edilmektedir. Bu miktar, sağlıklı yetişkinlerin maksimum günlük alımı için mevcut tavsiyelerin çok ötesindedir(34). Daha yüksek sodyum alımı, giderek daha yüksek sistolik kan basıncı seviyelerinin yanı sıra çocuklar ve ergenler arasında prehipertansiyon riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir(34). Benzer şekilde, sodyumdaki nispeten küçük azalmalar, kan basıncında, neredeyse ani bir düşüşe yol açar. Bu düşüş mütevazı olmasına rağmen (sırasıyla sistolik ve diyastolik KB için 1.17 mmHg ve 1.29 mmHg), bir ömür boyu sürdürülürse, genel kardiyovasküler morbidite ve mortalitede önemli bir azalmaya yol açacaktır(35). Tuz duyarlılığı sergileyen ergenlerin, yetişkin dönemde hipertansiyon geliştirmesi daha olası bulunmuştur(36).

2.2.2.6. Fiziksel Aktivite

Artan fiziksel aktivitenin, kilo alımı ve obezite üzerinde açık bir etkisi vardır. Aynı zamanda; sodyum dengesini ve uyku kalitesini iyileştirerek hipertansiyonla ilgili bazı koruyucu etkiler de sağlayabildiği gösterilmiştir. Böylece, yüksek kan basıncının gelişiminden korunmada yer alan çeşitli metabolik mekanizmaları dolaylı olarak etkileyebilir(37).

Hipertansiyon ile patofizyolojik ilişkisi kesin olarak kurulmuş bir diğer durum ise, kronik böbrek hastalığıdır. Kronik böbrek hastalığı olan çocuk ve ergenler arasında % 50'sinin hipertansiyonu olduğu gösterilmiştir(38–40).

Anormal doğum öyküsü, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı da yetişkin dönemde gelişecek hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır(41). Ayrıca; erken doğumun da tıpkı obezitede olduğu gibi, kan basıncının anormal sirkadyen ritmine neden olup hipertansiyon açısından risk oluşturabileceği gösterilmiştir(42).

Çocukluk çağında görülen kan basıncı yüksekliğinin, erişkin dönemde artmış hipertansiyon ve metabolik sendrom riski ile ilişkili olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir(43,44). Buna ek olarak, hipertansiyonlu genç hastaların, hızlanmış vasküler yaşlanma yaşaması da muhtemeldir. Bu da artmış kardiyovasküler etkilenme demektir(45). Hipertansif çocukların %40'ından fazlasında, sol ventrikül hipertrofisi gelişir ve erken ateroskleroz belirteci olarak da karotis intima ve media kalınlığı artmıştır(46).

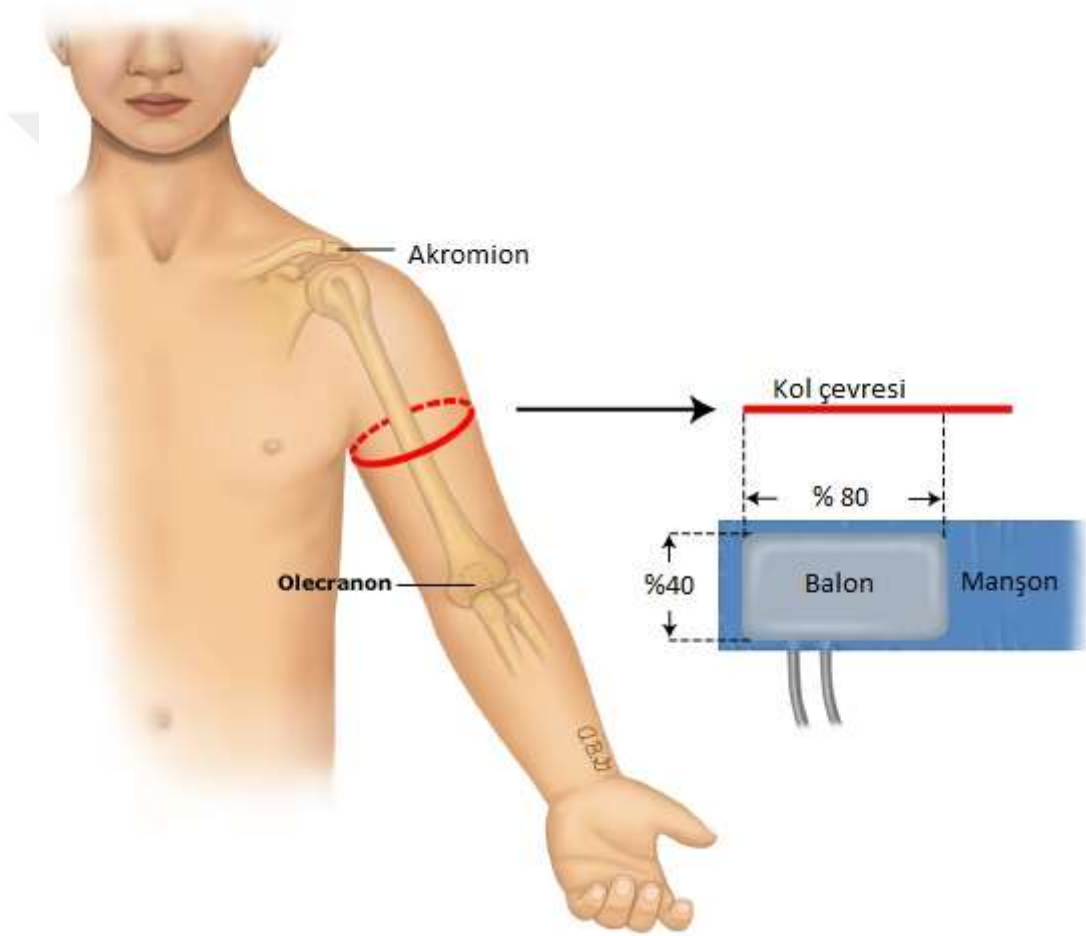
2.2.3. Kan Basıncı Ölçüm Yöntemi

Kan basıncı, farklı günlerde ve hatta aynı ziyaret sırasında farklı ölçümlerle dahi önemli ölçüde değişebilir. Çocuklarda ve ergenlerde kan basıncını; anksiyete ve yakın zamanda kafein alımı gibi birçok faktör etkileyebilir(47). Hatta, aynı anda birden fazla ölçümle farklı sonuçların elde edilebildiği de gösterilmiştir(48). Bu nedenle, hipertansiyonu teşhis etmeden önce, farklı zamanlarda birden fazla ölçüm elde edilmelidir.

Kan basıncı ölçümü pediatrik popülasyonda kullanmak üzere kalibre edilmiş osilometrik bir cihazda veya civalı veya aneroid sfingomanometre kullanılarak oskültasyon ile yapılabilir(49,50). Çocuğun aort ark anomalisi olmadığı sürece kan basıncı ölçümü sağ koldan yapılmalıdır. En az 5 dakikalık istirahat sonrasında, hasta ayakları yere değer ve sırtı desteklenmiş şekilde otururken, kol kalp hizasında tutularak ölçüm yapılmalıdır.(51) Kan basıncı

cinsiyet, yaş ve boya göre $\geq 90p$ saptanırsa 2 kez daha ölçülmeli ve ortalama değeri alınmalıdır.

Çocuğa uygun manşon kullanımı çok önemlidir. Uygun boyutu belirlemek için öncelikle olecranon ile akromion arasındaki mesafe ölçülmeli ve orta noktası bulunmalıdır. Bu orta noktada kol çevresi ölçülmelidir. Kullanılacak tansiyon manşonunun balonunun eni, kol çevresinin en az %40'ı uzunluğunda olmalı, uzunluğu ise kol çevresinin en az %80'ini sarmalıdır.(51,52)



Şekil 2.1 Çocuklarda kan basıncı ölçümü için uygun manşon özellikleri

2.2.4. Kan Basıncı Ölçüm Sıklığı

Üç yaşından itibaren, sağlıklı çocuklarda kan basıncı ölçümü yıllık yapılmalıdır. Bununla birlikte; altta yatan obezite, böbrek hastalığı, diyabet, aort ark anomalisi, aort koarktasyonu gibi hastalıkları olan veya kan basıncını yükselttiği bilinen ilaçları (oral kontraseptifler, santral sinir sistemi uyarıcıları, kortikosteroidler ve reçetesiz satılan dekonjestan içeren soğuk algınlığı ilaçları) kullanan çocuklarda ise her karşılaşmada kan basıncı ölçülmelidir(1).

2.3. Hipertansiyon Etiyolojisi

Hipertansiyon, primer (esansiyel) ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Çocuklarda görülen hipertansiyon tipi yaşa göre değişkenlik göstermektedir(1). Sekonder hipertansiyon, ergenlere ve yetişkinlere kıyasla küçük çocuklarda daha sık bulunur. Yapılan bir çalışmada, üçüncü basamak bir pediatri kliniğinde takipli, yüksek kan basıncı olan çocukların özellikleri değerlendirilmiştir. Klinikte takip edilen 423 çocuktan 275'ine hipertansiyon teşhisi konmuştur. Bu hastaların, %43'ü primer hipertansiyon ve %57'si sekonder hipertansiyon tanısı almıştır. Esansiyel hipertansiyon tanısı alan çocukların yaşının daha büyük olduğu, ailede güçlü bir hipertansiyon öyküsü varlığı saptanmıştır(53). Bu durumu tamamlayıcı bir başka çalışmada ise; sekonder hipertansiyonu olan çocukların daha sık olarak 6 yaşından küçük olduğu gösterilmiştir(54). Hipertansif hasta çocukların olduğu bir çalışmada, yaşamın ilk 12 yılındaki tüm çocukların yaklaşık %70-85'i ve 12-18 yaş arasındaki tüm ergenlerin %10-15'i hipertansiyon için tanımlanabilir ikincil bir nedene sahip olduğu saptanmıştır(55).

Sekonder hipertansiyon için, her zaman kolay tanımlanabilir bir neden bulunamayabilir. Bazı hastalarda, tanı koymaya yardımcı öykü ve fizik muayene bulgularına rastlanırken, bazı hastalar asemptomatik olabilir. Amerika Pediatri Akademisi kılavuzuna göre; eğer çocuk 6 yaş ve üzeri ise, fazla kilolu ve obez ise, aile öyküsü varsa, fizik muayene ve öyküde sekonder hipertansiyon düşündürecek bulgu yoksa ayrıntılı tetkik yapılmasına gerek olmadığı bildirilmiştir(2).

Hipertansiyon evresi, primer ve sekonder hipertansiyon arasında ayrım yaptırmamakla birlikte; bazı çalışmalar diyastolik kan basıncı yüksekliğinin sekonder hipertansiyon için, sistolik kan basıncı yüksekliğinin ise primer hipertansiyon için daha öngördürücü olduğunu göstermektedir(56,57).

2.3.1. Primer (Esansiyel) Hipertansiyon

Kan basıncı yüksekliğini açıklayabilecek etiyolojik bir nedenin ortaya konamadığı durumda primer hipertansiyondan bahsedilir. Primer hipertansiyon gelişmesinde; genetik, diyet, stres, obezite rol oynayabilir. Altta yatan ve hipertansiyona neden olan hastalık net olarak ortaya konamamıştır. Primer hipertansiyonu olan çocukların ortak özelliklerinde; 6 yaşından büyük olmaları(54,58), ailede (ebeveyn veya ebeveynin anne-babası) hipertansiyon öyküsü(56,58,59) ve tartı fazlalığı yer almaktadır(54,56,59).

2.3.2.Sekonder Hipertansiyon

Sekonder hipertansiyon ise, bir başka hastalık sürecinin sonucu olarak ortaya çıkan kan basıncı yüksekliğidir. Küçük yaş gruplarında sekonder nedenler daha fazla görülmekte olup bunların başında renal parankim hastalıkları ve renovasküler nedenler gelmektedir. Aort koarktasyonu küçük çocuklarda, hipertansiyona yol açan bir diğer önemli nedendir.

2.3.2.1. Renal/Renovasküler

Renal ve renovasküler hastalıklar çocuklarda görülen sekonder hipertansiyonun en sık sebeplerinden birisidir. Renal parankim hastalıkları ve yapısal anomaliler, bu hasta grubunun %34-79'unu oluşturmakta ve bu hastaların da %12-13'ünde renovasküler hastalık görülmektedir(58,60,61). Güncel literatür, yaşı daha küçük olan çocuklarda renal etiyolojinin daha sık sebep olduğunu

desteklemektedir. Özellikle 6 yaşından küçük çocuklarda kan basıncı yüksekliği saptanması, renal ve renovasküler hastalıklar açısından uyarıcı olmalıdır(57).

Kronik böbrek hastalığı(KBH) da hipertansiyon etiyoloji ve takibinde önem arz etmektedir. KBH olan çocukların çoğu hipertansiftir ve kan basıncı kontrolü için farmakolojik tedavi gerektirirler. Bu hastalarda hipertansiyon prevalansı, glomerül filtrasyonun azalmasıyla artar(62). KBH'li çocuklarda kardiyovasküler komplikasyonlar; kardiyomiyopati ve ateroskleroz belirteçleri olan ventriküler hipertrofi ve karotis arter kalınlaşmasını içerir. Destekleyici veriler sınırlı olsa da, çocuklarda hipertansiyonun uygun tedavisinin, KBH gelişen çocuklarda uzun vadeli kötü kardiyovasküler sonuçları kısmen de olsa iyileştirmesi beklenir(63). Proteinüri, glomerüler hasarın bir belirtidir. Ancak, proteinürinin kendi başına renal tübüler hasarı daha da ileri götürebileceği ve fibrozisi teşvik edebileceği gösterilmiştir. Ve yapılan çalışmada, katı 24 saatlik kan basıncı kontrolünün, çocuklarda KBH ilerlemesini önemli ölçüde yavaşlattığı gösterilmiştir(64).

2.3.2.2. Kardiyovasküler Nedenler

Aort koarktasyonu, kardiyovasküler kaynaklı hipertansiyonun en sık nedenidir; ve , aort arkının sıklıkla aortik istmus düzeyinde discrete yada segmenter daralmasına sebep olan konjenital hastalığın ismidir. Sağ koldaki kan basıncı ile alt ekstremiteler kan basınçları arasındaki fark eşit yada daha yüksektir(65). Yenidoğan döneminde cerrahi ön planda olmakla birlikte, riskli ve seçilmiş uygun vakalarda balon uygulanır. Adolesanlarda stent kullanımı ile tedavi yapılabilir. Koarktasyonu olan hastalar, erken ve başarılı girişimsel tedavi ya da cerrahi onarımdan sonra bile hipertansif kalabilir veya sonradan hipertansiyon geliştirebilir. Bildirilen prevalans %17 ile %77 arasında değişmektedir(66).

Abdominal aortun uzun segment darlığı da alt ve üst ekstremiteler arasından kan basıncı farkına sebep olan dirençli hipertansiyon nedenlerindendir. Bu hastalığa nörofibromatozis, Williams sendromu, Alagille sendromu, Takayasu arteriti eşlik edebilmektedir.

2.3.2.3. Endokrin Nedenler

Endokrin sebepler sekonder hipertansiyon etiyolojisinde görece düşük orana sahiptir. Nadir görülmesiyle birlikte, tanı konması halinde hastanın cerrahi ile kür sağlanmasını veya farmakolojik tedavi ile dramatik yanıt alınmasını sağlayabilir(67). En sık görülen nedenler arasında; katekolamin fazlalığı, paragangliomalar, mineralokortikoid fazlalığı, konjenital adrenal hiperplazi sayılabilir(2).

2.3.2.4. Çevresel Maruziyet

Çocukluk çağı kan basıncı yüksekliği ile ilişkileri gösterilmiş de olsa çoğu küçük vaka serileri şeklindedir. Önde gelenleri kurşun, kadmiyum, civa ve fitalat maruziyetidir(68–71).

2.3.2.5. İlaçlar

Çocuklarda kan basıncı yüksekliği ilaç kullanımı ile ilişkili olabilir. Kullanılması halinde kan basıncı yüksekliği yapan ilaçlar **Tablo 2.2**'de gösterilmiştir. İlaç ilişkili kan basıncı yüksekliği, sıklıkla, daha ılımlıdır ve ilaç kesilmesiyle geri dönüşlüdür(2). Bununla birlikte yüksek dozlarda ilaç kullanımında veya ilaç aşırı duyarlılığına bağlı olarak ciddi kan basıncı yükseklikleri görülebilir. Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçların, ACE inhibitörleri başta olmak üzere antihipertansif ilaçlar üzerinde antagonistik etkisi olabileceği bildirilmiştir(2).

Tablo 2.2 Kan basıncını yükselten ilaçlar (2)

Reçetesiz satılan ilaçlar	Dekonjestanlar
	Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
	Kafein
	Bitkisel takviyeler
Reçeteli ilaçlar	Steroidler
	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ilaçları
	Oral kontraseptifler
	Trisiklik antidepresanlar
Yasadışı ilaçlar	Amfetamin
	Kokain

2.3.2.6. Monogenik Hipertansiyon

Monogenik hipertansiyon sık görülmemekle birlikte kesin insidansı bilinmemektedir. Etiyolojisi bilinmeyen hipertansif çocuklarla yapılan bir çalışmada, hastaların %3'ünde ailesel hiperaldosteronizm tip-1 genetik mutasyonu saptanmıştır(72).

Diğer monogenik hipertansiyon formları Liddle Sendromu, psödohipoaldosteronizm tip-2, mineralokortikoid fazlalığı, ailesel glukokortikoid direnci, mineralokortikoid reseptör aktive edici mutasyon ve konjenital adrenal hiperplazi sayılabilir(73). Bu hastalıkların hepsinde baskılanmış plazma renin aktivitesi ve distal tübülde artmış sodyum Emilimi mevcuttur. Bu hastalıkların diğer bulguları arasında serum potasyum düzeyi değişiklikleri, asit-baz bozuklukları ve plazma aldosteron düzeyi anormallikleri sayılabilir. Özellikle ailede genç yaşta hipertansiyon öyküsü olan hastalarda baskılanmış plazma renin aktivitesi veya artmış aldosteron/renin oranı saptanması durumunda monogenik hipertansiyondan şüphelenilmelidir.

2.4. End-organ hasarı

Hipertansiyonda subklinik end-organ hasarı çok yaygındır; ancak en azından bir kısmının geri dönüşlü olması yüz güldürücüdür. Bu nedenle end-organ hasarının mümkün olduğunca erken fark edilmesi, erişkin dönem kötü sonuçları önlemesi açısından önemlidir. End-organ hasarı; Sol ventrikül hipertrofisi(74), carotis intima-media kalınlığında artış(75), mikroalbuminüri/proteinüri(75,76), retinopati(77), santral sinir sistemi iskemisi ve hemorajisi olarak ifade edilebilir. Sol ventrikül hipertrofisi, hipertansif gençler arasında en sık bildirilen hedef organ hasarı tipidir. Hipertansiyonda görülen en erken kardiyak değişiklik ise, sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğudur. İlk olarak, mitral erken diyastolik dalganın (E) geç diyastolik dalgaya (A) oranında azalma ve izovolümetrik gevşeme zamanında uzama görülür(78). Sonrasında hipertrofi gelişir ve ardından; düşük koroner vazodilatatör kapasite, bozulmuş sol ventrikül hareketleri, anormal diyastolik dolum paterni gibi çeşitli fonksiyonel bozukluklar sol ventrikül hipertrofisine eşlik eder (79). Antihipertansif ilaçlarla yapılan tedavinin, sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesine neden olduğu gösterilmiştir. Gerileme ile birlikte sol ventrikül fonksiyonları genellikle düzelir ve kardiyovasküler morbidite azalır (80).

Kan basıncı kontrol altına alınmazsa, sol ventrikül hipertrofisinde görülen sistolik-diyastolik fonksiyon değişiklikleri belirgin biçimde kalp yetersizliğine ilerler. Framingham kohortunda, sistolik kan basıncında 20 mmhg'lik yükselme, kalp yetersizliği riskinde %56'lık bir artışa işaret etmiştir (81).

2.4.1 Sol ventrikül hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi(LVH); sol ventrikül(LV) duvar kalınlığında, kavitesinde veya her ikisinin birden artışa bağlı olarak, sol ventrikül kütlesindeki

artış olarak tanımlanır. LV çaplarındaki bu değişiklikler, hipertansiyon, obezite veya kalp kapakçığı hastalığına bağlı patolojik bir iş yüküne adaptif yanıtları temsil eder. Bununla birlikte, LVH, miyokardın infiltratif hastalıkları veya bazı genetik bozukluklarla da ilişkili olabilir. Aynı zamanda, günümüzde obez çocuklarda yapılan birçok çalışmada da hipertansiyon olmaksızın sol ventrikül kitlesinde artış olduğu saptanmıştır(82). Bu durum, son dönemde önemli derecede artan obezite ilişkili hipertansiyon hastalarının EKO parametrelerini yorumlamada dikkat edilmesi gereken bir durumdur.

Kardiyovasküler hastalığın öncüllerinin gençlikte başladığı artık iyi bilinmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi gelişmiş olan yetişkinlerde, kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir(83).

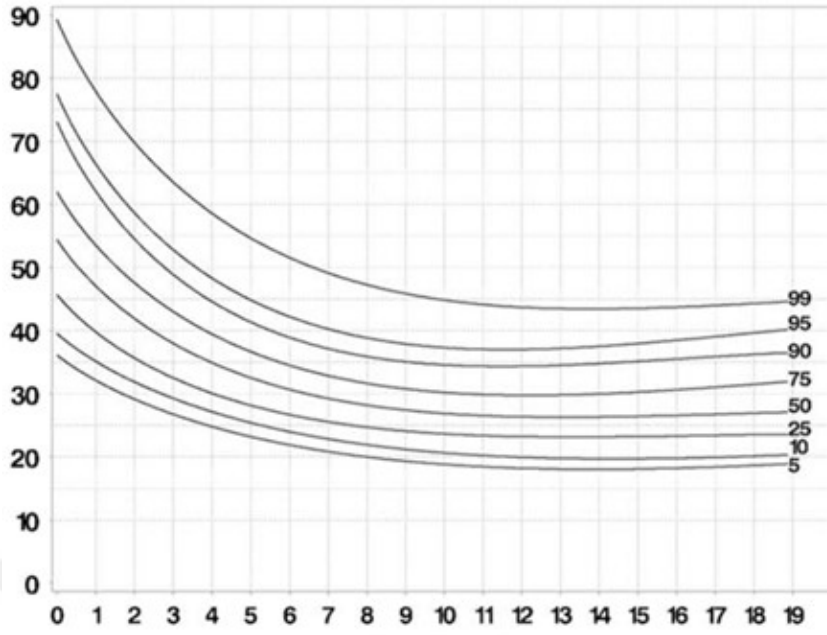
Çalışılan popülasyona ve LVH'yi tanımlamak için kullanılan yönteme bağlı olarak, tanı anında, çocukların yaklaşık %40'ında mevcuttur(84). Çocuklarda hipertansiyonun neden olduğu LVH, genellikle boşluk boyutunda bir artış (eksantrik hipertofi) olmaksızın duvar kalınlığında bir artış (konsantrik hipertofi) ile kendini gösterir.

Sol ventrikül kütlesi(LVM) için beklenen değerlerin, normal kilolu ve normotansif çocukları mı, yoksa aşırı kilolu veya obezitesi olan normotansif çocukları mı içermesi gerektiği açık değildir. Çocuklarda LV kütlesini indekslemenin en iyi yöntemi, hala, aktif bir araştırma alanıdır. Bir çalışmada, sol ventrikül kütlesindeki her 50 gr'lık artış için göreceli kardiyovasküler mortalite riski erkeklerde 1.73 ve kadınlarda 2.12 olarak saptanmıştır(85).

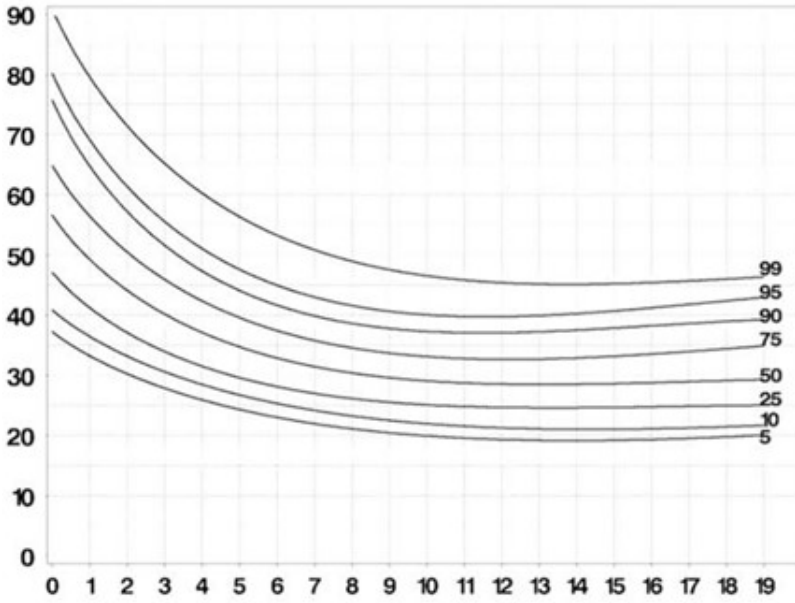
Sol ventrikül kütlesi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme(cMRG) ve ekokardiyografi(EKO) ile belirlenebilir. cMRG ile belirlenen LVM daha doğru ve tekrarlanabilir olmasına rağmen; EKO, cMRG'ye kıyasla daha düşük maliyetli ve daha erişilebilir bir testtir. EKO,yüksek frekanslı ultrason dalgalarını kullanarak kalbin resimlerini oluşturan bir görüntüleme tekniğidir. EKO, üç boyutlu veya M modu ile, hipertansiyona bağlı kardiyak etkilenimi değerlendirmek ve LVM'yi ölçmek için kullanılır. Ekokardiyografik çalışmalar, karşılık gelen epikardiyum

hacminden LV boşluk hacmini çıkararak, miyokardiyal hacmi belirler. Miyokardiyal hacmin ve miyokardiyal yoğunluğun çarpımı ise LVM ile sonuçlanır(86). LVH diyebilmek için; erkek çocuklarda LV kütlesinin yüzey alanı başına > 115 gram, kız çocuklar içine yüzey alanı başına >95 gram olması gerekmektedir(87).





YAŞ



YAŞ

Şekil 2.2 Koenker ve Bassett'in kantil regresyon yöntemi ile hesapladığı yaşlara göre LVM İndeks persentilleri. Üstteki grafik kız çocuklar, alttaki grafik ise erkek çocuklar içindir(88).

Primer HTN'li çocuklarda LVH prevalansı %4.8 ila %50 arasında değişirken; böbrek nakli sonrası çocuklarda %55 ve diyalize giren çocuklarda %85 olarak rapor edilmiştir (88–93). Hipertansiyon dışında, sol ventrikül hipertrofisine

katkıda bulunan durumlar ise şunlardır; erkek cinsiyet, anemi, sıvı yüklenmesi, uzun süreli inflamasyon varlığı ve artmış vücut kitle indeksi(94).

Hipertansiyon tarafından indüklenen konsantrik LVH, zamanla LV dilatasyonuna yol açar ve bu da LV ejeksiyon fraksiyonunun(EF) azalmasına neden olur ve nihayetinde “dilate kalp yetmezliği” ile sonuçlanabilir(95). Hastalarda, henüz EF azalmamış ve sistolik fonksiyonlar azalmamışken, diyastolik disfonksiyon gözlenebilir ve erken belirteç olarak takip açısından kıymetlidir.

Sistol terimi kalbin kasılması anlamına gelirken diyastol terimi kalbin gevşemesi olarak adlandırılır. Kalbin gevşemesinde yetersizlik oluşu diyastolik disfonksiyon olarak adlandırılır. Diyastolik disfonksiyon, genellikle, sistolik disfonksiyon gelişmeden başlayıp klinik oluşturabilir. Hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada sol ventrikül hipertrofisi ve semptomu olmayan hastaların %25’inde, sol ventrikül hipertrofisi olanların ise %90’ında diyastolik disfonksiyonun eşlik ettiği gösterilmiştir(96).

Diyastolik kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi doku doppler(DD) ile mümkün olur. Bu metodta ses dalgalarının hedefinde kanın şekilli ve en bol bulunan elemanı olan eritrositler vardır. Eritrositlerden geri yansıyan dalgalar cihazda yorumlanır. Ölçüm sırasında proba yaklaşan akımlar pozitif dalga oluştururken, probtan uzaklaşan akımlar negatif dalga oluşturur. Akım hızları da rahatlıkla ölçülebilmektedir. Ses dalgaları aralıklı gönderilerek ölçüm yapılır ise kısa aralıklı (pulsed wave doppler, PW) adını alır. PW doppler ile transmitral akım değerlendirmesi yapılarak kalbin diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi edinilir(97).

2.5. Hipertansiyon Tedavisi

Çocuklarda primer ve sekonder hipertansiyon tedavisinde esas amaç, yalnız hedef organ hasarı gelişmesini önlemek değil; aynı zamanda, erişkin yaşlarda ortaya çıkabilecek hipertansiyon ve ilişkili kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktır.

Bazı çalışmalar göstermektedir ki, hipertansif çocuklarda uygulanan tedavi seçenekleri, ortaya çıkmış olan hedef organ hasarını bile geri döndürebilmektedir(98,99).

Hipertansiyon tedavisinde hedef kan basıncı, cinsiyet, yaş ve boya göre 90 persentilin altı veya 130/80 mmHg olarak tanımlanmış olup, hangi değer daha düşük ise o tercih edilmelidir(100,101).

2.5.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Non-Farmakolojik Tedavi

Erişkin çalışmaları, beslenme düzeni ile ilgili değişikliklerin, kan basıncı düşüşünü sağlayabildiğini göstermektedir. Özellikle diyetle sodyum kısıtlamasının kan basıncında ve kardiyovasküler mortalite riskinde düşüş sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur(102). Zeytinyağının içinde bulunan polifenollerin de kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir(103,104).

Çocuklarda yapılan çalışmalar da, beslenme, fiziksel aktivite ve kan basıncı arasındaki ilişkinin erişkinlerdekine benzer olduğunu göstermektedir.

2.5.2. Beslenme

The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) yaklaşımı ve bu beslenme şeklinin belirli parçaları, literatürde esas olarak değerlendirilen beslenme stratejisidir. Bu diyetin genel özellikleri; meyve, sebze, düşük yağlı süt ürünleri, tam tahıllar, balık, kümes hayvanları, yağsız kırmızı et ve yemişlerden zengin; şeker ve sodyum kısıtlı beslenmedir(105). Yüksek miktarda meyve, sebze ve baklagil alımı, daha düşük kan basıncı ile ilişkilendirilmiştir(106).

2.5.3. Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitede artışın kan basıncında düşüş sağladığı gözlemsel çalışmalarla desteklenmekle birlikte veriler yetersizdir(107).

2.5.4. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavi adayı olan hastalar; yaşam tarzı değişikliklerine rağmen hipertansif olmaya devam eden hastalar, semptomatik hipertansiyonu olan hastalar, belirgin değiştirilebilir bir faktör (örn: obezite) olmadan evre 2 hipertansiyonu olan hastalar veya kronik böbrek hastalığı veya diabetes mellitus ile ilişkili herhangi bir evrede hipertansiyonu olan hastalardır. Bu hastalara tek bir ajanla düşük dozda antihipertansif tedavi başlanmalıdır. Tedavi altında 4-6 hafta aralıklara hasta takip edilmelidir. Kullanılan ilacın dozu, hastanın kan basıncı hedef değer altına düşene veya ilaç maksimum dozuna ulaşılan veya ilaç ilişkili yan etkiler görülene kadar bu periyotlarda arttırılabilir. Tek ilaçla hipertansiyonu kontrol altına alınamayan hastalarda, tedaviye ikinci bir ajan eklenebilir ve aynı önceki ilaç gibi dozu ayarlanabilir. Çoğu antihipertansif ilacın su ve tuz tutucu etkileri nedeniyle sıklıkla tercih edilen ikinci ilaç tiazid diüretikleri olmaktadır. Farmakolojik tedavi alırken hastaların yaşam tarzı değişikliklerine uymaya devam etmesi önem taşımaktadır(2).

Tedavinin başlangıcında tercih edilen ajanlar ACE inhibitörleri, ARB'ler, uzun etkili kalsiyum kanal blokerleri veya tiazid diüretikleri olmalıdır. Daha geniş yan etki profilleri ve erişkin çalışmalarında diğer antihipertansiflere üstünlük sağlamamaları nedeniyle beta-blokerler ilk basamak tedavi için tercih edilmemektedir(2,108).

Kronik böbrek hastalığı, proteinüri veya diabetes mellitus olup hipertansif olan çocuklarda, kati kontraendikasyon olmadığı sürece ilk tercih edilecek ajan ACE inhibitörleri veya ARB'ler olmalıdır(109,110).

Alfa-blokerler, beta-blokerler, kombine alfa-beta-blokerler, santral etkili ajanlar, potasyum tutucu diüretikler ve direkt vazodilatörler gibi antihipertansif ilaçlar, iki veya daha fazla ilaçla kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülebilir(2).

2.6. Hipertansiyon Genetiği

Kan basıncı; renal, endokrin, vasküler ve diğer mekanizmaları da içeren karmaşık bir ağ tarafından düzenlenir. Bu sistemlerin her birindeki çoklu genler, kan basıncı düzenlenmesine katkıda bulunur. Bu genlerdeki varyantların tanımlanması kan basıncı ve hipertansiyonun genetik çalışmalarının hedefi olmuştur. Hipertansiyonun dünya çapında en büyük ölüm nedeni ve halk sağlığı sorunu olması yeni keşifleri gerekli kılmıştır. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, hipertansif hasta grubunun çocukluk çağında da sıklıkla karşılaşılır olması sebebiyle, bazı erişkin çalışmalarından yola çıkılarak, hipertansiyon için risk faktörleri olabilecek gen değişikliklerinin incelenmesi önem arz etmektedir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları 2007’de başlamış olup, hipertansiyon ve kan basıncını içeren geniş bir poligenik özellik yelpazesi ile sonuçlanmıştır. Halihazırda kan basıncı ve hipertansiyon ile ilişkili, 500’den fazla tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tanımlanmıştır(111).

Aday genler, genom düzeyinde bağlantı analizleri ve genomik varyasyonları tanımlamak için yapılan tüm genom analizleri, esansiyel hipertansiyonun altında yatan kompleks genetik yapıya ilişkin görüş sağlamıştır.

2012 yılında yayınlanmış bir derlemede, hipertansiyon genetiğinde yer alan 30 aday genden söz edilmektedir. Bu çalışmada, Avrupa kökenli 86.588 kişiden oluşan, iki aşamalı meta-analizde, yaygın kullanılan antihipertansif ilaçlar tarafından hedeflenen proteinleri kodlayan 30 gen araştırılmıştır(112).

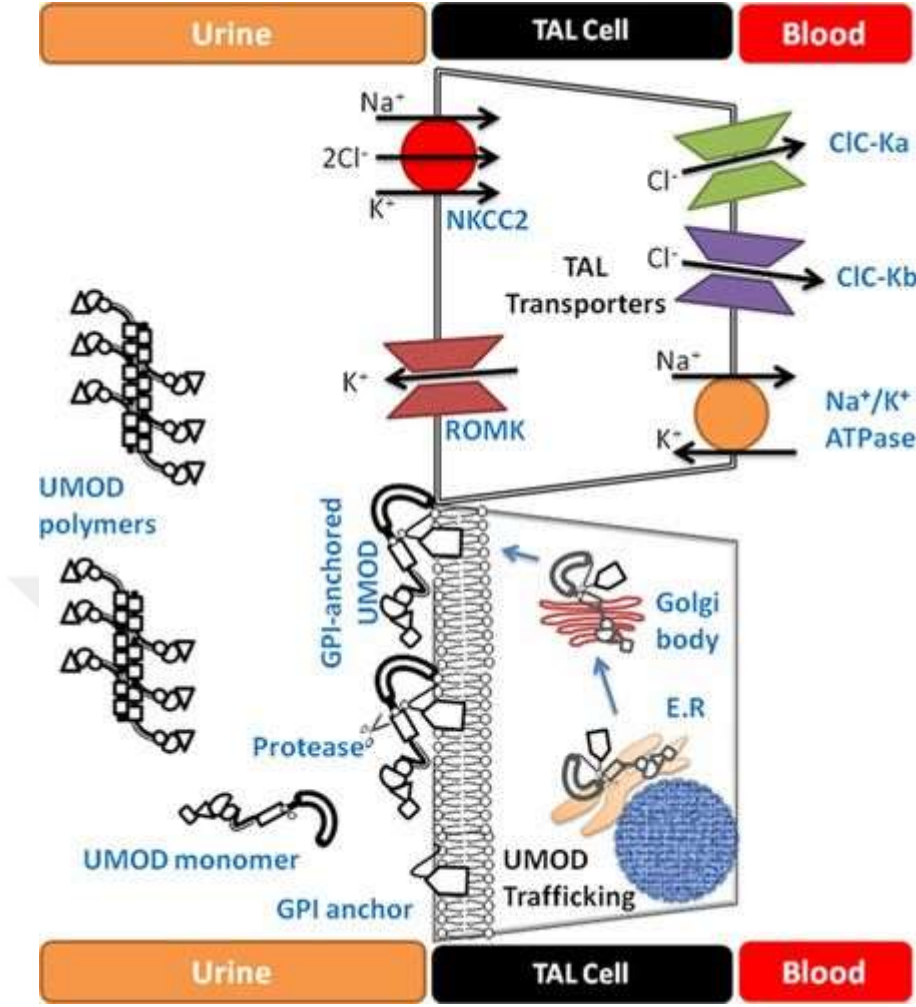
Tablo 2.3 Esansiyel Hipertansiyon Genetiği [92]

Renal İyon Kanalı	Aldosteron Sinyali	Katekolamin Yolağı	İyon Kanal Regülasyonu	Vazokonstriksiyon	İnflamasyon
SLC12A3	REN	TH	WNK1	NOS3	TGFβ
SLC12A1	AGT	COMT	WNK4	EDN1	
KCNJ1	ACE	DBH	SGK1	EDNRA	
SCNN1A	AGTR1	DRD1	ADD1	CYP2C8	
SCNN1B		DRD2	ADD2		
SCNN1G		ADRB1-2-3	GRK4		
CLCNKB		ADRA1A			

Hipertansiyon ile ilişkilendirilmiş bir diğer ve en önemli varyant ise üromodülin(UMOD) gen varyantlarıdır. Üromodülin, Tamm Horsfall proteini olarak da bilinmektedir. Üromoduline olan ilgi, 2009-2010 yıllarında, üromodülin kodlayan UMOD geninde saptanan tek nükleotid polimorfizmlerinin, böbrek fonksiyon ve hipertansiyon ile aralarında ilişki olduğunu gösteren genom çapında ilişkilendirme çalışmaları(GWAS) ile daha da artmıştır.

Tamm Horsfall proteini, 1950 yılında, Igor Tamm ve Frank Horsfall tarafından ilk kez tanımlandı(113). Muchmore ve Decker, 1985’de, hamile kadınların idrarında üromodulin adını verdikleri bir glikoprotein izole ettiler(114). 1987’de ise Pennica ve arkadaşları, c DNA analizi ile bu iki proteinin özdeş olduğunu kanıtladılar(115).

Üromodülin, Henle kulpunun çıkan kalın kolunun TAL hücrelerinin luminal yüzeyinde bulunan epitel hücrelerinden salgınır(116).



Şekil 2.3. Henle kulbunun çıkan kolunda üromodülin salınımı[93].

Sadece böbrek tarafından üretilen bir protein olan üromodulin, fizyolojik koşullarda idrarda en fazla bulunan proteindir. Üromodülin atılımı, günlük, 20 ila 100 miligram arasında değişir(117,118). Doğumdan erişkinliğe kadar günlük atılımı artar ve 60 yaşından sonra düşüşe geçene kadar sabit bir miktarda atılmaya devam eder(119,120). Tavşanlarda yapılan bir çalışmada, üromodulin yarı ömrünün 9 saat olduğu gösterilmiş ve insanlarda yarı ömrün 16 saat olduğu tahmin edilmiştir(121).

Üromodülinin idrarla atılması, üropatojen bakterilerin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarına karşı koruyucu etki gösterir. Ayrıca, idrarda kalsiyum kristalizasyonunu inhibe ederek, taş oluşumunu önlemede rolü olduğu bilinmektedir(122,123).

Üromodulin atılımı, aynı zamanda, renal tübüler fonksiyonun da bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Akut tübüler nekroz (124), diyabetik nefropati, hiperprostoglandin E sendromu(125) ve aktif lupus nefriti (126) gibi durumlarda idrar üromodulin düzeyinde belirgin azalma, yapılan farklı klinik çalışmalarla tespit edilmiştir. Üromodülin ekspresyonunu veya atılımını; anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (127), hipotroidi (128) ve üriner obstrüksiyonların [7] azalttığı, klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır.

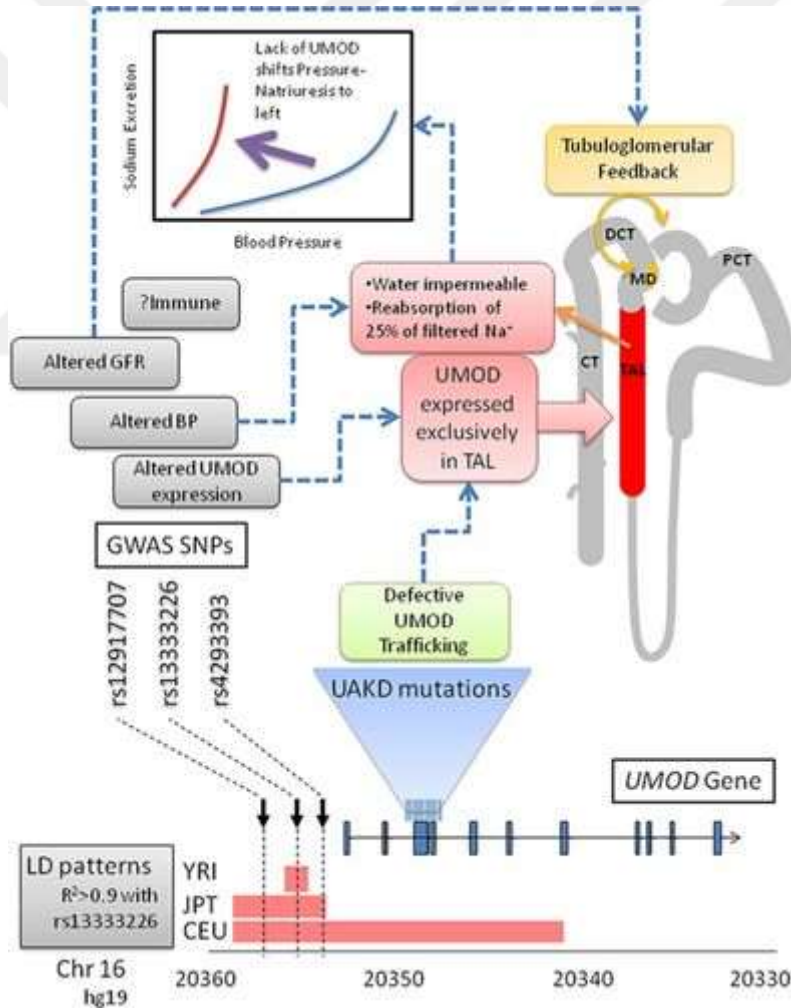
UMOD gen varyantları incelendiğinde, kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyon ile ilişkisi yüksek gen varyantları tanımlanmıştır(130).

Son dönemde Avrupa kökenli 200.000'den fazla bireyi barındıran, yetişkin hasta gruplarında yapılan bazı araştırmaları içeren metaanaliz çalışmasında , UMOD geninin promotor bölgesinde; böbrek fonksiyonu, kistik böbrek hastalığı ve hipertansiyon için duyarlılık varyantları tanımlanmıştır(131). Bu metanaliz göstermiştir ki; 16. kromozomda bulunan rs13333226(UMOD 13) alelin, üromodülin üzerinden hipertansiyon ile ilişkilidir. Bu alel; daha düşük hipertansiyon riski, daha yüksek GFR ve daha düşük idrar üromodülin atılımı ile ilişkili bulunmuştur. UMOD 13 polimorfizmi olan bireylerde, idrarda UMOD atılımı daha düşük tuz içeren diyetlerde daha fazla, daha yüksek tuz içeren diyetlerde ise daha az saptanmıştır(131). Bu da olası gen-çevre ilişkisini göstermiştir.

UMOD gen varyantlarının sıklığının %80 olduğu saptanmıştır. Bu gen varyantlarının; kronik böbrek hastalarında %20, hipertansiyon hastalarında ise %15 risk artışına neden olduğu saptanmıştır. UMOD gen varyantlarını daha yüksek içeren transgenik farelerde kan basıncı daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda; total kalp kitlesi, sol ventrikül kitlesi, kronik hipertansiyon ile ilişkisi ve bu hipertansiyonun tuz duyarlı olduğu diyet değişikliği ile gösterilmiştir(132).

Yapılan çalışmalardan bazılarıysa, sodyum homeostazında ve dolayısıyla kan basıncı düzenlemesinde üromodulinin yer aldığına dair kanıtlar ortaya atmıştır(133,134). Üromodülin risk varyantlarının, UMOD ekspresyonunu artırdığı invitro ve invivo olarak gösterilmiştir. Bu etki transgenik farelerde modellenmiş ve UMOD aşırı ekspresyonunun, tuz duyarlı hipertansiyon ve yaşa bağlı renal lezyonlara yol açtığı gösterilmiştir. Bu veriler, kan basıncını düşürmek ve böbrek

fonksiyonunu korumak için yeni terapötik hedef olarak üromodüline işaret etmektedir. Bu çalışmalardan ilki; UMOD ekspresyonu baskılanmış farelerde, normal UMOD gen ekspresyonu olan farelerden, önemli ölçüde daha düşük sistolik kan basıncına sahip olduğunu, tuz kaynaklı kan basıncı değişikliklerine dirençli olduklarını ve basınç-natriürez eğrisinin soluna bir kayma sergilediklerini gösterirken(133); birbirini tamamlayıcı nitelikte olan diğer çalışmada ise, UMOD aşırı ekspresyonunun, kan basıncında belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir(134). Bu çalışmalar bize, üromodulin ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin TAL'de sodyum taşınması ile ilişkili olduğunu göstermiştir.



Şekil 2.4. UMOD ilişkili fenotiplerin fonksiyonel yolları.

Bir başka çalışma ise, UMOD ve hipertansiyon arasında tanımlanan bu ilişkinin renal sodyum kotransporter(NKCC2) aktivasyonundan kaynaklandığını göstermiştir(135). Yapılan bu kısıtlı çalışmalar bize, üromodülün ilişkili transgenik farelerde diyet tuzu ile kan basıncı arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiş ve hipotez ile tutarlı olarak, bu çalışmalarda kontrol grubuna göre, transgenik farelerde NKCC2 fosforilasyonunda önemli artış saptanmıştır(135).

Ayrıca furosemid tedavisinin hem transgenik farede hem de üromodulin arttırıcı alel için homozigot hipertansif bireylerde natriüresi önemli ölçüde arttırdığını ve kan basıncı düzeylerini düşürdüğü yapılan klinik çalışmalar ile gösterildi(136).

Sıçanlarda yapılan bir deneyde, diyet tuzunun artmasının, m RNA düzeyinde, üromodulin protein seviyesinde artışa neden olduğu ve bu durumda idrara atılımdan ziyade artmış intrarenal üretimin olduğu gösterildi(137).

İn vivo olarak, rs12917707 ve rs4293393(UMOD 42) üst varyantlarında, risk ve koruyucu aleller için homozigot bireylerden nefrektomi örneklerinde UMOD transkript seviyeleri ölçülmüş. UMOD 42 risk haplotip taşıyıcı böbrek numunelerinde, UMOD transkriptinde 2 kat artış göstermiştir. Bu araştırmalar sonunda UMOD 42 allelinin kan basıncı regülasyonunda önemli yeri olduğu ortaya konmuş ve bu risk aleli için homozigot olan bireylerde, diyastolik kan basıncında anlamlı yükseklik bulunmuştur(138). Retrospektif ve nispeten küçük boyutlu kohort çalışmaları olmasına rağmen bu sonuçlar, transgenik farelerde hipertansiyona neden olan mekanizmaların insanlarda rol alabileceği ve yeni bir terapötik hedefi temsil edebileceğini düşündürmektedir.

2017 yılında yayınlanan bir çalışmada, rs12917707 ve rs11864909(PDILT) gen varyantlarının kronik böbrek hastalığı ile ilişkisi incelenmiştir. Kronik böbrek hastalığı olan 109 hasta ve ebeveynleri ile yapılan çalışmaya dahil edilmiştir ve çalışma sonucunda; rs12917707 gen varyantı ile kronik böbrek hastalığı arasında bir ilişki saptanmazken, PDILT gen varyantı için, özellikle tübülointerstisyel nefrit tanılı hastalar açısından anlamlı ilişki saptandığı raporlanmıştır(139).

Bu çalışmalara göre üromodülin ekspresyon veya fonksiyonunu hedefleyen tedaviler, kan basıncının kontrol edilmesi ve bu sayede end organ hasarından kaçınmayı olanaklı kılmak adına önemli bir aşamadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Tanımı ve Sayısı

Çalışmamıza, Ocak 2019- Ocak 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Nefroloji Bilim Dalı polikliniklerinde hipertansiyon tanısı ile izlenmekte olan veya yeni tanı konan, 5-18 yaş aralığında 120 çocuk hasta rutin poliklinik kontrolü sırasında gönüllülük esasına göre araştırmaya dahil edildi. İzlem sırasında renal transplantasyon hastası olduğu görülen veya izlemde transplantasyonu yapılan hastalar ve takibe devam etmeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmadan dışlanan hastalar sonrası, vaka grubunda 109 hasta ile çalışmaya devam edildi. Hastaların çalışmaya dahil edildiği sırada sistemde var olan ekokardiyografi bulguları ile ilk verileri kaydedilip çalışmaya alındı; ancak, sonrasında doku doppler verilerini de içerecek detaylı ekokardiyografi değerlendirmesi için hastalara randevu oluşturuldu. Vaka grubundan yalnızca 66 hasta randevulu ekokardiyografi kontrolüne geldi ve detaylı analizlere dahil oldu. Kontrol grubuna ise; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine rutin sağlıklı çocuk izlemi için başvuran; kendisinde ve ailesinde herhangi bir kalp hastalığı, böbrek hastalığı, hipertansiyon bulunmayan 5-18 yaş aralığında 41 sağlıklı çocuk dahil edildi.

Hastaların ek hastalık öyküsü, aile öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, beyanı esas alınarak kaydedildi. Hastaların aynı zamanda, antropometrik ölçümleri yapılarak boy ve vücut ağırlığı ölçümleri kaydedilip; vücut kitle indeksi, boy ve kilo persentilleri hesaplandı ve kaydedildi. Hastanın demografik bilgileri ve hastalık süreci ile ilgili verileri, poliklinik muayenesi sırasında daha önceden oluşturulmuş formlar kullanılarak toplandı. Bu süreçte hastalara kod numarası verilerek hasta mahremiyetini korumak amaçlandı. Demografi bilgileri, tanı tarihi, izlem süresi,

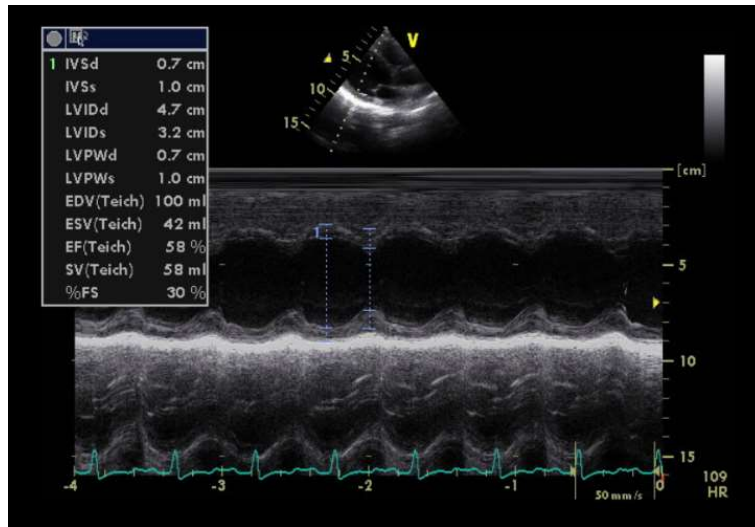
aldığı tedaviler, obezite varlığı ve obezitenin sınıflaması, eşlik eden hastalıklar not edildi.

Çalışmamız için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.06.2019 tarihli 532 numaralı kararı ile onay alınmıştır.

3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme

Hasta ve kontrol grubunun standart ve doku doppler EKO görüntüleri deneyimli tek kişi tarafından Vivid 7 Pro, Horten, Norveç EKO cihazının 3 MHz probu kullanılarak, hasta sol yan pozisyonunda yatarak alındı. İlk olarak standart EKO değerlendirmesi yapıldı, iki boyutlu ve M-mode EKO, bölgesel kontraktıl anormallikleri, sistolik ve diyastolik çap ve volümleri, ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma ve kalp boşluklarının çapları açısından değerlendirildi.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları parasternal uzun eksen pozisyonunda, M-mode papiller kas düzeyinden geçerek, sol V arka duvarı ve septum dik olarak kesilmişken Simpson yöntemi kullanılarak değerlendirildi(140) (Şekil 3.1).



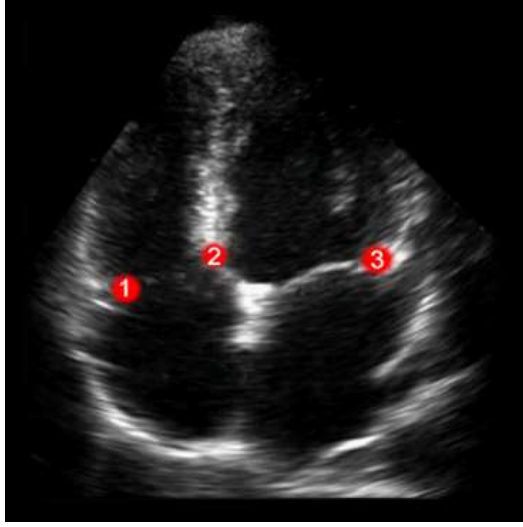
Şekil 3.1. Sol ventrikülün kalbin parasternal uzun eksen pozisyonunda sistolik fonksiyonunun St EKO ile değerlendirilmesi.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları ise apikal dört boşluk pozisyonunda transmitral PW doppler hız kayıtları ile ölçüldü. Mitral kapak tamamen açık olduğunda, PW doppler kaydı kapakçıkların uçlarına konularak diyastolik dolumda maksimum akım hızları kaydedildi. Sol V dolumu sırasında kaydedilen ilk yüksek akım dalgası E dalgası olup, sol ventrikülün diyastol sırasında erken ve pasif dolumu olarak alındı. Mitral kapaktan diyastol sırasında kaydedilen ikinci akım dalgası ise A dalgası olup, sol atriyumun kasılmasına bağlı olarak sol ventrikülün geç dolumu olarak alındı (Şekil 3.2). Sistolik ve diyastolik fonksiyonlar ardışık olarak en az üç kez kaydedildi ve bulunan değerlerin ortalamaları alındı.



Şekil 3.2 PW doppler ile transmitral E ve A dalgaları

Doku Doppler EKO yöntemi ile diyastolik fonksiyonların ve her iki ventrikülün MPI'nin değerlendirilmesi için gerekli zaman aralıkları ölçümleri; PWDD modu kullanılarak yapıldı. Bunun için apikal uzun eksen de imleç mitral kapak düzeyinde lateral, triküspit kapak düzeyinde lateral, interventriküler septum düzeyinde bazalden olmak üzere toplam üç bölgeden kayıtlar alındı(140)(Şekil 3.3).

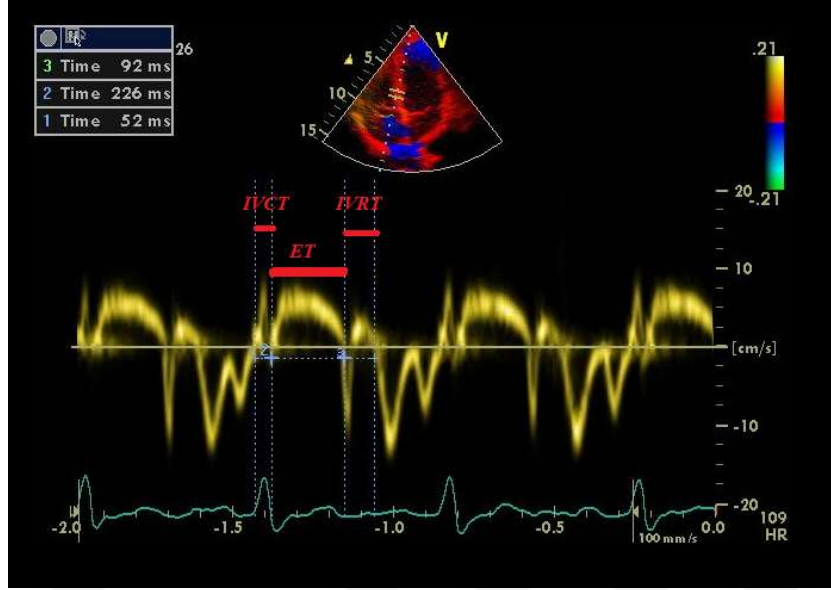


Şekil 3.3 DD EKO yöntemi ile kayıtları alınan bölgeler temsili. (Kırmızı nokta ile işaretli numaralar kayıt alınan; 1: Triküspid lateral, 2: İnterventriküler septum, 3: Mitral lateral noktaları göstermektedir)

Doku Doppler EKO yöntemi ile üç farklı akım dalgası kaydedildi(140,141) (Şekil 3.4);

- S dalgası, sistol sırasında apekse doğru gelen pozitif dalgadır, ventrikül ejeksiyonunu gösterir.
- E' dalgası, hızlı ve pasif diyastolik dolumu gösteren negatif dalgadır. St EKO parametresi ile karışmaması için literatürde “üssü (‘)” işareti ile birlikte tanımlanır.
- A' dalgası, atrium kasılmasını tanımlayan yine aynı şekilde üssü işareti ile kodlanan diyastolik dalgadır.

Doku doppler görüntüleri alınan tüm karelerden MPI hesaplandı (Şekil 3.4). Bu işlem sırasında izovolümetrik kontraksiyon zamanı sistolde, mitral kapak veya triküspit kapanmasından (A' dalgası sonu) aort veya pulmoner kapağın açılmasına kadar geçen süre (Sol V ejeksiyonu başlangıcı-S dalgası başlangıcı) olarak; izovolümetrik relaksasyon zamanı ise aort ve pulmoner kapağın kapanmasından, mitral veya triküspit kapağın açılmasına kadar geçen süre olarak alındı. Ejeksiyon time (ET) ise S dalgasının başlangıcından sonuna kadar geçen süre olarak alındı(140,141). Ölçümler birbirini izleyen en az üç döngüde yapıldı ve bulunan değerlerin ortalamaları alındı.



Şekil 3.4 Örnek bir DD EKO görüntü alma ve IVS bazal segmentte MPI hesaplama. $(IVCT+IVRT)/ET = MPI$

3.3. Laboratuvar Değerlendirmesi

Hasta ve kontrol grubunun hedef gen bölgelerindeki DNA varyantlarının incelenmesi ve tanımlanması, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyeleri eşliğinde Hastanemiz Sağlık Bilimleri Araştırma Uygulama Merkezi (SBAUM) ve Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi (GHDM) altyapısı kullanılarak gerçekleştirildi.

3.3.1. Kan Örneği Alınması ve DNA Eldesi:

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarından, rutin poliklinik kontrolleri sırasında 5 ml periferik venöz kan örneği etilendiamin tetra asetik asit (EDTA)'lı tüpe alındı ve genetik çalışma yapılncaya kadar +4°C'de saklandı. Kan örneklerinden silika kolon yöntemi ile genomik DNA eldesi yapıldı, DNA kalitesi ve miktarı spektrofotometrik yöntemle belirlendi.

3.3.2. Varyant Analizi:

DNA örneklerinde UMOD (NM_003361.4, HGNC: 12559) geninde iki hedef varyant incelendi; NG_008151.1:g.3384T>C (rs13333226) değişimi ve NG_008151.1:g.4450T>C (rs4293393) değişimi. Ayrıca PDILT (NM_174924.2, HGNC: 27338) geninde NC_000016.10:g. 20389517C>T (rs11864909) hedef varyantı incelendi. Bu varyantların analizinde, allellere özgül floresan işaretli probların kullanıldığı kantitatif PCR ile amplifikasyon sonrasında erime eğrisi (melting curve) analizi yöntemi kullanıldı. Kantitatif PCR işlemleri işlemleri için SBAUM ve GHDM altyapısında mevcut cihazlar (LightCycler 2.0, Roche) kullanıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizinde; tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS) ve minimum-maximum değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare test ve Fisher's Exact test ile incelenmiştir. Kikare karşılaştırmalarında farklılığa yol açan grubun hangisi olduğunu bulmak amacıyla post-hoc test olarak Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Analizlerde 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza; hipertansiyon tanısı ile izlenen 109 vaka ve 41 kontrol olmak üzere toplam 150 kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen vaka grubunun demografik verileri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Vaka grubunun tanımlayıcı özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	33	30,3
Erkek	76	69,7
Obezite durumu		
Yok	53	50,5
Fazla kilolu	24	22,9
Obez	13	12,4
Morbid obez	15	14,3
Ek Hastalık		
Primer Hipertansiyon	68	62,4
Renovasküler Hastalık	25	22,9
Diğer	16	14,7
SVH Varlığı		
Var	50	47,6
Yok	55	52,4

Vaka grubundaki katılımcıların 33’ü (%30,3) kadın, 76’sı (%69,7) erkektir. Katılımcıların 53’ü (%50,5) normal kiloda iken, 24’ü (%22,9) fazla kilolu, 13’ü (%12,4) obez, 15’i (%14,3) morbid obezdir. Katılımcıların 68’i (%62,4) primer hipertansiyona, 25’i (%22,9) renovasküler hastalığa, 16’sı (%14,7) başka ek hastalıklara sahiptir. Katılımcıların 50’sinde (%47,6) sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştır.

Tablo 4.2 Vaka grubunun genotip dağılımları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
UMOD13		
Wild type (TT)	71	65,1
Heterozigot (TC)	33	30,3
Mutasyon (CC)	5	4,6
UMOD42		
Wild type (TT)	71	65,1
Heterozigot (TC)	33	30,3
Mutasyon (CC)	5	4,6
PDILT		
Wild type (CC)	65	59,6
Heterozigot (TC)	38	34,9
Mutasyon (TT)	6	5,5

Vaka grubundaki katılımcıların incelenen UMOD13 genotiplerinin 71'i (%65,1) Wild Type (TT), 33'ü (%30,3) Heterozigot (TC), 5'i (%4,6) Mutasyon (CC) grubundadır. Vaka grubundaki katılımcıların incelenen UMOD42 genotiplerinin 71'i (%65,1) Wild Type (TT), 33'ü (%30,3) Heterozigot (TC), 5'i (%4,6) Mutasyon (CC) grubundadır. Vaka grubundaki katılımcıların incelenen PDILT genotiplerinin 65'i (%59,6) Wild Type (CC), 38'i (%34,9) Heterozigot (TC), 6'sı (%5,5) Mutasyon (TT) grubundadır.

Tablo 4.3 Kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	24	58,5
Erkek	17	41,5
Obezite Durumu (n=39)		
Yok	29	74,4
Fazla Kilolu	7	17,9
Obez	1	2,6
Morbid Obez	2	5,1
EKO sonucuna göre SVH varlığı		
Var	1	2,4
Yok	40	97,6

Kontrol grubundaki katılımcıların ise; 24'ü (%58,5) kadın, 17'si (%41,5) erkektir. Katılımcıların 29'u (%74,4) normal kiloda iken, 7'si (%17,9) fazla kilolu,

1'i (%2,6) obez, 2'si (%5,1) morbid obezdir. Katılımcıların 1'inde (%2,4) sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştır.

Tablo 4.4 Kontrol grubunun genotip dağılımları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
UMOD13		
Wild type (TT)	27	65,9
Heterozigot (TC)	13	31,7
Mutasyon (CC)	1	2,4
UMOD42		
Wild type (TT)	27	65,9
Heterozigot (TC)	13	31,7
Mutasyon (CC)	1	2,4
PDILT		
Wild type (CC)	27	65,9
Heterozigot (CT)	11	26,8
Mutasyon (TT)	3	7,3

Kontrol grubundaki katılımcıların incelenen genotip dağılımlarına bakıldığında; UMOD13 genotiplerinin 27'si (%65,9) Wild Type (TT), 13'ü (%31,7) Heterozigot (TC), 1'i (%2,4) Mutasyon (CC) grubundadır. UMOD42 genotiplerinin; 27'si (%65,9) Wild Type (TT), 13'ü (%31,7) Heterozigot (TC), 1'i (%2,4) Mutasyon (CC) grubundadır. PDILT genotiplerinin 27'si (%65,9) Wild Type (CC), 11'i (%26,8) Heterozigot (TC), 3'ü (%7,3) Mutasyon (TT) grubundadır.

Vaka grubundaki katılımcıların yaş ortalaması $14,3 \pm 3$ yıl olup, en düşüğü 5,2 en yükseği 18,7 yaşındadır. Boy ortalaması $160,7 \pm 17,1$ santimetre olup, en düşüğü 95 en yükseği 190 santimetredir. Kilo ortalaması $69,7 \pm 27,5$ kilogram olup, en düşüğü 17 en yükseği 145 kilogramdır.

Kontrol grubundaki katılımcıların yaş ortalaması $13 \pm 3,6$ yıl olup, en düşüğü 6 en yükseği 19 yaşındadır. Boy ortalaması $153 \pm 19,1$ santimetre olup, en düşüğü 115 en yükseği 193 santimetredir. Kilo ortalaması $50,9 \pm 25,5$ kilogram olup, en düşüğü 18,60 en yükseği 160 kilogramdır.

Tablo 4.5 Katılımcıların sayısal değişkenlerinin tanımlayıcı özellikleri

	YAŞ		BOY		KİLO	
	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	Min-Max
VAKA	14,3±3	5,2-18,7	160,7±17,1	95-190	69,7±27,5	17-45
KONTROL	13±3,6	6-19	153±19,1	115-193	50,9±25,5	18,6-160
p: >0,05						

Tablo 4.6 . Çalışma grubu ve UMOD13 genotip dağılımının karşılaştırması

UMOD13	Çalışma grubu					
	Vaka		Kontrol		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	71	65,1	27	65,9	98	65,3
HET	33	30,3	13	31,7	46	30,7
MUT	5	4,6	1	2,4	6	4,0
Toplam	109	100,0	41	100,0	150	100,0
x²: 0,366 p: 0,833						

Çalışma gruplarına göre UMOD13 genotip dağılımlarının karşılaştırıldığı analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.7 Çalışma grubu ve UMOD42 genotip dağılımının karşılaştırması

UMOD42	Çalışma grubu					
	Vaka		Kontrol		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	71	65,1	27	65,9	98	65,3
HET	33	30,3	13	31,7	46	30,7
MUT	5	4,6	1	2,4	6	4
Toplam	109	100	41	100	150	100
x²: 0,366 p: 0,833						

Çalışma gruplarına göre UMOD42 genotip dağılımlarının karşılaştırıldığı analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.8 Çalışma grubu ve PDILT genotip dağılımının karşılaştırması

PDILT	Çalışma grubu					
	Vaka		Kontrol		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	65	59,6	27	65,9	92	61,3
HET	38	34,9	11	26,8	49	32,7
MUT	6	5,5	3	7,3	9	6
Toplam	109	100	41	100	150	100
x²: 0,940 p: 0,625						

Çalışma gruplarına göre PDILT genotip dağılımlarının karşılaştırıldığı analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.9 Çalışma grubu ve UMOD13 genotip dağılımının sol ventrikül hipertrofisi varlığı açısından karşılaştırması

UMOD13	Sol Ventrikül Hipertrofisi					
	Vaka		Kontrol		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	33	66,0	62	64,6	95	65,1
HET	13	26,0	32	33,3	45	30,8
MUT	4	8,0	2	2,1	6	4,1
Toplam	50	100	96	100	146	100
x²: 3,384 p: 0,184						

Sol ventrikül hipertrofisine sahip olma durumuna göre UMOD13 genotip dağılımlarının karşılaştırıldığı analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.10 Çalışma grubu ve UMOD42 genotip dağılımının sol ventrikül hipertrofisi varlığı açısından karşılaştırması

UMOD42	Sol Ventrikül Hipertrofisi					
	Vaka		Kontrol		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	33	66	62	64,6	95	65,1
HET	13	26	32	33,3	45	30,8
MUT	4	8	2	2,1	6	4,1
Toplam	50	100	96	100	146	100
x²: 3,384 p: 0,184						

Sol ventrikül hipertrofisine sahip olma durumuna göre UMOD42 genotip dağılımlarının karşılaştırıldığı analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.11 Çalışma grubu ve PDILT genotip dağılımının sol ventrikül hipertrofisi varlığı açısından karşılaştırması

PDILT	Sol Ventrikül Hipertrofisi					
	Vaka		Kontrol		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	34	68	55	57,3	89	61
HET	11	22	37	38,5	48	32,9
MUT	5	10	4	4,2	9	6,2
Toplam	50	100	96	100	146	100
x²: 5,170 p: 0,075						

Sol ventrikül hipertrofisine sahip olma durumuna göre PDILT genotip dağılımlarının karşılaştırıldığı analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.12 Vaka ve kontrol grubu içerisinde riskli UMOD13 allel dağılımı

Riskli UMOD13 alleleline sahip olma durumu	Çalışma Grubu					
	Vaka		Kontrol		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	71	65,1	27	65,9	98	65,3
HT veya MUT	38	34,9	14	34,1	52	34,7
Toplam	109	100	41	100	150	100
x²: 0,007 p: 0,935						

Çalışma gruplarına göre riskli UMOD13 allel frekansları karşılaştırıldığında, analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.13 Vaka ve kontrol grubu içerisinde riskli UMOD42 allel dağılımı

Riskli UMOD42 alleleline sahip olma durumu	Çalışma Grubu					
	Vaka		Kontrol		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	71	65,1	27	65,9	98	65,3
HT veya MUT	38	34,9	14	34,1	52	34,7
Toplam	109	100	41	100	150	100
x²: 0,007 p: 0,935						

Çalışma gruplarına göre riskli UMOD42 alleleline sahip olma durumunun karşılaştırıldığı analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.14 Vaka ve kontrol grubu içerisinde riskli PDILT allel dağılımı

Riskli PDILT alleleline sahip olma durumu	Çalışma Grubu					
	Vaka		Kontrol		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	65	59,6	27	65,9	92	61,3
HET veya MUT	44	40,4	14	34,1	58	38,7
Toplam	109	100	41	100	150	100
x²: 0,486 p: 0,486						

Çalışma gruplarına göre riskli PDILT alleleline sahip olma durumunun karşılaştırıldığı analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.15 Sol ventrikül hipertrofisine sahip olma durumu ve riskli UMOD13 alleleline sahip olma durumunun karşılaştırması

Riskli UMOD13 alleleline sahip olma durumu	Sol Ventrikül Hipertrofisi					
	Var		Yok		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	32	65,3	36	64,3	68	64,8
HET veya MUT	17	34,7	20	35,7	37	35,2
Toplam	49	100	56	100	105	100
x²: 0,012 p: 0,913						

Sol ventrikül hipertrofisine sahip olma durumuna göre riskli UMOD13 alleleline sahip olma durumunun karşılaştırıldığı analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.16 Sol ventrikül hipertrofisine sahip olma durumu ve riskli UMOD42 alleleline sahip olma durumunun karşılaştırması

Riskli UMOD42 alleleline sahip olma durumu	Sol Ventrikül Hipertrofisi					
	Var		Yok		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	32	65,3	36	64,3	68	64,8
HET veya MUT	17	34,7	20	35,7	37	35,2
Toplam	49	100	56	100	105	100
x²: 0,012 p: 0,913						

Sol ventrikül hipertrofisine sahip olma durumuna göre riskli UMOD42 alleleline sahip olma durumunun karşılaştırıldığı analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.17 Sol ventrikül hipertrofisine sahip olma durumu ve riskli PDILT alleleline sahip olma durumunun karşılaştırması

Riskli PDILT alleleline sahip olma durumu	Sol Ventrikül Hipertrofisi					
	Var		Yok		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	33	67,3	29	51,8	62	59
HET veya MUT	16	32,7	27	48,2	43	41
Toplam	49	100	56	100	105	100
x²: 2,617 p: 0,106						

Sol ventrikül hipertrofisine sahip olma durumuna göre riskli PDILT alleleline sahip olma durumunun karşılaştırıldığı analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.18 Hastalık grubu ve UMOD13 genotip dağılımının karşılaştırması

UMOD13	Hastalık Grubu							
	Primer HT		Renal HT		Diğer		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	45	66,2	17	68	9	56,3	71	65,1
HET	21	30,9	7	28	5	31,3	33	30,3
MUT	2	2,9	1	4	2	12,5	5	4,6
Toplam	68	100	25	100	16	100	109	100
x²: 2,897 p: 0,575								

Hastalık gruplarına göre UMOD13 genotip dağılımlarının karşılaştırıldığı analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.19 Hastalık grubu ve UMOD42 genotip dağılımının karşılaştırması

UMOD42	Hastalık Grubu							
	Primer HT		Renal HT		Diğer		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	45	66,2	17	68	9	56,3	71	65,1
HET	21	30,9	7	28	5	31,3	33	30,3
MUT	2	2,9	1	4	2	12,5	5	4,6
Toplam	68	100	25	100	16	100	109	100
x²: 2,897 p: 0,575								

Hastalık gruplarına göre UMOD42 genotip dağılımlarının karşılaştırıldığı analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.20 Hastalık grubu ve PDILT genotip dağılımının karşılaştırması

PDILT	Hastalık Grubu							
	Primer HT		Renal HT		Diğer		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	40	58,8	15	60	10	62,5	65	59,6
HET	28	41,2	7	28	3	18,8	38	34,9
MUT	0*	0	3	12	3	18,8	6	5,5
Toplam	68	100	25	100	16	100	109	100
x²: 13,096 p: 0,011								

Hastalık gruplarına göre PDILT genotip dağılımlarının karşılaştırıldığı analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 4.21 Primer hipertansiyon hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve UMOD13 genotip dağılımı karşılaştırması

UMOD13	Hastalık Grubu					
	Primer HT + SVH +		Primer HT+SVH-		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	18	64,3	25	67,6	43	66,2
HET	9	32,1	11	29,7	20	30,8
MUT	1	3,6	1	2,7	2	3,1
Toplam	28	100	37	100	65	100
x²: 0,095 p: 0,954						

Hasta gruplarında, primer hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofi birlikteliği olan hastalarda UMOD 13 genotip dağılımı açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.22 Primer hipertansiyon hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve UMOD42 genotip dağılımı karşılaştırması

UMOD42	Hastalık Grubu					
	Primer HT + SVH +		Primer HT+SVH-		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	18	64,3	25	67,6	43	66,2
HET	9	32,1	11	29,7	20	30,8
MUT	1	3,6	1	2,7	2	3,1
Toplam	28	100	37	100	65	100
x²: 0,095 p: 0,954						

Hasta gruplarında, primer hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofi birlikteliği olan hastalarda UMOD 42 genotip dağılımı açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.23 Primer hipertansiyon hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve PDILT genotip dağılımı karşılaştırması

PDILT	Hastalık Grubu					
	Primer HT + SVH +		Primer HT+SVH-		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	19	67,9	19	51,4	38	58,5
HET	9	32,1	18	48,6	27	41,5
MUT	0	0	0	0	0	0
Toplam	28	100	37	100	65	100
x²: 1,788 p: 0,181						

Hasta gruplarında, primer hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofi birlikteliği olan hastalarda PDILT genotip dağılımı açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.24 Renovasküler hipertansiyon hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve UMOD13 genotip dağılımı karşılaştırması

UMOD13	Hastalık Grubu					
	Renal HT+SVH+		Renal HT+SVH-		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	9	69,2	7	63,6	16	66,7
HET	3	23,1	4	36,4	7	29,2
MUT	1	7,7	0	0,0	1	4,2
Toplam	13	100	11	100	24	100
x²: 1,235 p: 0,539						

Hasta gruplarında, renovasküler kaynaklı hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofi birlikteliği olan hastalarda UMOD 13 genotip dağılımı açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.25 Renovasküler hipertansiyon hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve UMOD42 genotip dağılımı karşılaştırması

UMOD42	Hastalık Grubu					
	Renal HT+SVH+		Renal HT+SVH-		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	9	69,2	7	63,6	16	66,7
HET	3	23,1	4	36,4	7	29,2
MUT	1	7,7	0	0	1	4,2
Toplam	13	100	11	100	24	100
x²: 1,235 p: 0,539						

Hasta gruplarında, renovasküler kaynaklı hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofi birlikteliği olan hastalarda UMOD 42 genotip dağılımı açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.26 Renovasküler hipertansiyon hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve PDILT genotip dağılımı karşılaştırması

PDILT	Hastalık Grubu					
	Renal HT+SVH+		Renal HT+SVH-		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
WT	8	61,5	6	54,5	14	58,3
HET	2	15,4	5	45,5	7	29,2
MUT	3	23,1	0	0	3	12,5
Toplam	13	100	11	100	24	100
x²: 4,436 p: 0,109						

Hasta gruplarında, renovasküler kaynaklı hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofi birlikteliği olan hastalarda PDILT genotip dağılımı açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.27 Vaka grubuna ait pulsed Doppler, M-mod ve doku doppler ekokardiyografik veriler

		Minimum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma
	IVSd	6	13	9.7	1.6
	LVIDd	36	54	44.8	4.4
	LVPWd	5	13	8.5	1.7
	EF	63	83	70.5	4.9
	FS	34	52	39.8	4.1
	Mitral E	0.5	1.6	0.9	0.2
	Mitral A	0.2	1.1	0.5	0.1
	E/A	0.9	2.5	1.6	0.3
DOKU DOPPLER	MİTRALE'	9	23	16.4	3.5
	MİTRALE'z	-3	1.3	-0.9	0.9
	MİTRALA'	4	13	7.3	2
	MİTRALA'z	-1.6	3.9	0.4	1.2
	MİTRALS	5	16	9.4	2.6
	MİTRALSz	-2.5	1.7	-0.8	0.9
	IVSE'	6	19	13.0	2.9
	IVSE'z	-3.7	2.9	-0.7	1.2
	IVSA'	4	12	7.6	1.7
	IVSA'z	-1.4	3.8	0.9	1
	IVSS	5	14	8.7	1.8
	IVSSz	-2.6	3.3	0	1.2
	TRİKUSPİTE'	10	35	16.5	4.3
	TRİKÜSPİTE'z	-2.3	6.5	0	1.5
	TRİKUSPİTA'	7	24	12.8	4.0
	TRİKÜSPİTA'z	-1.1	5.3	1	1.5
	TRİKUSPİTS	9	26	14.9	3.1
	TRİKÜSPİTSz	-2	5.1	0.4	1.3
	MPİsağ	0.27	0.68	0.42	0.09
	MPİsol	0.29	0.65	0.43	0.06

Hastaların EF'si ortalama 70.5 ± 4.9 , FS ise ortalama 39.8 ± 4.1 saptandı. İnterventriküler diyastol çapları(IVSd) ortalama 9.7 ± 1.6 saptandı. Sol ventrikül diyastol sonu iç çapı ortalama 44.8 ± 4.4 , sol ventrikül arka duvar diyastol sonu iç çapı ise ortalama 8.5 ± 1.7 saptandı. Hastaların sağ ventrikül miyokard performans indeksleri ortalama 0.4 ± 0 , sol ventrikül miyokard performans indeksleri ise ortalama 0.4 ± 0 olarak saptandı. Hastalarda, Mitral E ortalama 0.9 ± 0.2 , Mitral A ise ortalama 0.5 ± 0.1 olup; E/A ise ortalama 1.6 ± 0.3 olarak tespit edildi.

Mitral anulus lateral segmentte, miyokardiyal E' hızı ortalama 16.4 ± 3.5 , A' hızı ortalama 7.3 ± 2 , ve S' hızı ortalama 9.4 ± 2.6 saptandı. İnterventriküler septum lateral segmentte miyokardiyal E' hızı ortalama 13 ± 2.94 , A' hızı ortalama 7.6 ± 1.70

ve S' hızı ise ortalama 8.7 ± 1.8 saptanmıştır. Son olarak da triküspit anulus lateral segmentten bakılan E' hızı ortalama 16.5 ± 4.3 , A' hızı ortalama 12.8 ± 4 ve S' hızı ortalama 14.9 ± 3.1 saptanmıştır.

Verilen EKO randevusuna gelen ve detaylı kardiyak incelemesi yapılan 66 hastadan 37'sinde diyastolik disfonksiyon saptandı. 37 hastanın 20 tanesi sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonuna sahip olarak belirlendi. Toplamda 4 hastada sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptandı. Toplam 22 hastada miyokard performans indeks bozukluğu mevcuttu. İki hastada mitral E/A oranı ters dönmüş olarak saptandı.

Diyastolik disfonksiyonu olan toplamda 37 hastanın 20(%54)'sinde en az bir allel için değiştirici mutasyon saptanmıştır. Bu popülasyon içinde ise; sağ ventrikül disfonksiyonu olan 20 hastanın 13(%65)'ünde, en az bir UMOD gen varyant allelinde değiştirici mutasyon saptandı. Bu mutasyonlardan 4 tanesi izole UMOD 13 ve UMOD 42 varyantlarında saptanmışken; 5 hastanın izole PDILT gen varyant mutasyonu mevcuttu. 4 hastada hem UMOD 13 ve UMOD 42, hem de PDILT gen varyantlarında değiştirici mutasyon mevcuttu.

Aynı zamanda; 66 hastanın 15(%24.2)'inde, diyastolik disfonksiyon gelişmiş olup, sol ventrikül hipertrofisi henüz gelişmemiştir.

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon dünya çapında en büyük ölüm nedeni ve halk sağlığı sorunudur. Günümüzde obezite artışı ile bu durum daha da belirgin hale gelmiştir. Kan basıncını; renal, endokrin, vasküler nedenler ve diğer bazı mekanizmalar kontrol eder ve bu mekanizmaların her biri ise, çoklu genler tarafından etkilenir. İşte bu genlerdeki varyantların tanımlanması hipertansif çocuk hastalar için takip ve tedavi açısından önem arz etmektedir.

Halihazırda kan basıncı ve hipertansiyon ile ilişkili, 500 den fazla tek nükleotid polimorfizmi(SNP) tanımlanmıştır(111). Bu ve dahası yapılmış çalışmalarda, hipertansiyon ile ilişkili tanımlanmış en güçlü gen varyantları ise UMOD gen varyantlarıdır. Çocuk hasta grubunda, günümüzde hala yapılmış çalışmaya rastlanmamış olmakla beraber, yetişkin çalışmalarından referansla, kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyon ile ilişkisi yüksek UMOD gen varyantları tanımlanmıştır(130). UMOD gen varyantlarının sıklığının %80 olduğu saptanmış. Bu gen varyantlarının; kronik böbrek hastalarında %20, hipertansiyon hastalarında ise %15 risk artışına neden olduğu saptanmıştır.

Son dönemde Avrupa kökenli 200.000'den fazla bireyi barındıran,yetişkin hasta gruplarında yapılan bazı araştırmaları içeren metaanaliz çalışmasında , UMOD geninin promotor bölgesinde; böbrek fonksiyonu, kistik böbrek hastalığı ve hipertansiyon için duyarlılık varyantları tanımlamıştır(131). Bu metanaliz göstermiştir ki; 16. kromozomda bulunan rs13333226(UMOD 13) alelin, üromodülün üzerinden hipertansiyon ile ilişkilidir. Bu alel; daha düşük hipertansiyon riski, daha yüksek GFR ve daha düşük idrar üromodülün atılımı ile ilişkili bulunmuştur(131).

UMOD gen varyantlarını daha yüksek içeren transgenik farelerde kan basıncı daha yüksek bulunmuş ve aynı zamanda; total kalp kitlesi, sol ventrikül kitlesi, kronik hipertansiyon ile ilişkisi ve bu hipertansiyonun tuz duyarlı olduğu diyet değişikliği ile gösterilmiştir(132).

İn vivo olarak rs4293393(UMOD 42) üst varyantlarında, risk ve koruyucu aleller için homozigot bireylerden nefrektomi örneklerinde UMOD transkript seviyeleri ölçülmüş. Bu araştırmalar sonunda UMOD 42 allelinin kan basıncı regülasyonunda önemli yeri olduğu ortaya konmuş ve bu risk aleli için homozigot olan bireylerde, diyastolik kan basıncında anlamlı yükseklik bulunmuştur(138).

Yapılan bir başka çalışmada, rs11864909(PDILT) gen varyantlarının kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyon ile ilişkisi incelenmiştir. Kronik böbrek hastalığı olan 109 hasta ve ebeveynleri ile yapılan çalışmaya dahil edilmiştir ve çalışma sonucunda; PDILT gen varyantı için, özellikle tübülointerstisyel nefrit tanılı hastalar açısından anlamlı ilişki saptandığı raporlanmıştır(139).

Bu bilgiler ışığında, UMOD promoter bölgesinde yer alan ve hipertansiyonla ilişkisi konusunda güçlü kanıtlar olan; rs4293393(UMOD42), rs13333226(UMOD13), rs11864909(PDILT) hedef varyantları ile kardiyovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki değerlendirildi.

Kit ve arkadaşları ile Rosner ve arkadaşlarının da literatüre aktardığı biçimde; hasta popülasyonumuzda kan basıncı yüksekliğinin prevalansı, erkeklerde (%69,7), kızlardan (%30,3) daha yüksek saptandı(7,142).

Robinson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; normalde çocuklarda sekonder hipertansiyon daha yaygın olmasına rağmen, primer hipertansiyon özellikle ergenler arasında daha yaygın bir tanı haline geldiği bildirilmeye başlanmış ve popülasyonun %70 kadarında primer hipertansiyon görüldüğü bildirilmiştir(6). Bu veriler ile uygun olarak, çalışmamızda primer hipertansiyon, tüm hasta popülasyonunda geniş bir yer tutmaktadır. Vaka grubumuzda, primer hipertansiyon oranı literatürle uyumlu biçimde, %68 olarak belirlenmiştir.

Böbrek hastalığı ve renovasküler hastalık, çocuklarda hipertansiyonun en sık görülen sekonder nedenleri arasındadır. Gupta-Malhotra ve arkadaşları, Rossana Baracco ve arkadaşları, Douglas M. Silversten ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif, tek merkezli 3 ayrı vaka serisinde; sekonder HTN'li hastaların %34 ila %79'undan renal parankimal hastalık ve renal yapısal anormalliklerin sorumlu olduğu gösterilmiş ve renovasküler hastalığın ise %12 ila %13 oranında

görüldüğü bildirilmiştir(53,58,61). Bizim çalışmamızda ise tüm renal parankim ve renovasküler hastalık oranı %22.9 olarak bulunmuştur.

Vaka grubunda obezite sıklığı yüksek bulunmuştur. Obezite ilişkili primer hipertansiyon prevalansındaki artışı destekleyen çalışmalar ile çalışmamız arasında korelasyon gözlenmiştir. Sorof ve arkadaşları ile McNiece ve arkadaşlarının yaptığı obezitesi olan gençlerde hipertansiyon prevalansı ile ilişkili çalışmalarda, sıklık %3.8 ile %24,8 arasında değiştiği saptanmıştır(8,12,143). Bizim çalışmamızda da benzer biçimde, obezite sıklığı %26,7 olarak saptanmıştır.

Hastaların, hipertansiyon etiyojisine yönelik yapılan hastalık gruplandırması(primer hipertansiyon, sekonder hipertansiyon ve diğer nedenlere bağlı hipertansiyon) ile UMOD genotip dağılımlarının karşılaştırıldığı analizlerde, PDILT genotip dağılımında anlamlı farklılık saptanmıştır(p: 0.011). Ancak, primer hipertansif gruptaki hastalarda, PDILT varyantında hiç homozigot mutasyon saptanmamış olması lehine çıkan bu sonucun, popülasyonun küçük olması sebebiyle ortaya çıktığı ve klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca, heterozigot mutasyona sahip olma durumunun, istatistiksel olarak anlamlı sonuç yaratmamış olmasına rağmen, diğer gruplardan belirgin yüksek olduğu fark edilmiştir.

Hipertansiyon, renal dinamikler ve UMOD gen varyantları arasındaki ilişkiyi inceleyen; BRIGHT, HERCULES ve GRECO erişkin çalışmalarında, UMOD 13 gen varyantında, en az bir alelde saptanan gen mutasyon sıklıkları bildirilmiştir. Buna göre sıklıklar sırasıyla; %44.9, %52.7, 37.5 olarak bildirilmiştir(144–148). Bizim çalışmamızda ise bu oran %34.9 olarak saptanmıştır.

Günümüzde, çocuklarda ve ergenlerde artan primer hipertansiyon insidansı, erişkin yaşamda hipertansif kalp hastalığından korunmak için subklinik değişikliklerin erken teşhisini ve uygun tedavi uygulanmasını önemli kılmaktadır. Miyokard kasındaki değişiklikler aşamalar halinde gerçekleşir ve genellikle, sistolik disfonksiyondan önce diyastolik disfonksiyon gözlenir. Arteriyel hipertansiyon izleminde sistolik ve diyastolik fonksiyonun birlikte değerlendirilmesinin önemi, çocuk yaş grubunda yapılmış ilk çalışmalardan birisi

olan Justyna Z. ve arkadaşlarının çalışmasında da vurgulanmıştır(149). Bizim çalışmamızda da, detaylı kardiyak değerlendirmesi yapılabilen 66 hastanın 16(%24.2)'sında sol ventrikül hipertrofisi ve sistolik disfonksiyon olmaksızın diyastolik disfonksiyon saptanmıştır.

Border ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da; hipertansiyon ile izlemde olan çocukların %36'sında diyastolik doluş anormallikleri saptandı(150). Verdecchia ve arkadaşlarının yaptığı bir yetişkin çalışmasında diyastolik disfonksiyon oranı %46 saptanmış olmakla beraber, yalnızca küçük bir kısmında(%14.5) sistolik fonksiyon bozukluğu olan sol ventrikül hipertrofisi gelişmişti(151). Fagard ve arkadaşları da, tüm bunlara ek olarak, LV diyastolik disfonksiyonunun, yetişkin dönemde komplike olmayan hipertansiyonda mortalite ve kardiyovasküler olayların önemli ve bağımsız bir belirleyicisi olduğunu öne sürdü(152).

Hastalara rutin poliklinik ziyaretlerinde yapılan M-mode EKO görüntülemesi ile hipertansif hasta izleminin yeterli olmayacağı ve kardiyak etkilenimin daha erken bulgusu olan diyastolik disfonksiyonu saptamak ve yakın takip ve önlem adına, bu hastalara doku doppler yapılması gerekliliği çalışmamızda çıkarımımız olmuştur.

Aynı zamanda, hastaların takip süresine bakıldığında; 66 hastadan 30(%45.4)'unun hipertansiyon tanısının ilk bir yılı içerisinde olduğu; ve bu hastaların da 17(%25.7)'sinin yeni tanı olduğu gözlemlendi.

Diyastolik disfonksiyon saptanan toplamda 37 hastanın 20(%54)'sinde en az bir allel için değiştirici mutasyon saptanmıştır. Bu popülasyon içinde ise; sağ ventrikül disfonksiyonu olan 20 hastanın 13(%65)'ünde, en az bir UMOD gen varyant allelinde değiştirici mutasyon saptandı. Literatürde diyastolik disfonksiyon ve UMOD gen varyant ilişkisini bildiren çalışmaya rastlanmamıştır; ancak, yaptığımız çalışma yüzdeleri göstermektedir ki aralarındaki ilişki anlamlıdır ve başka çalışmalarla desteklenmelidir.

Aynı zamanda; 66 hastanın 15(%24.2)'inde, diyastolik disfonksiyon gelişmiş olup, sol ventrikül hipertrofisi henüz gelişmemiştir. Bu durum; hastalarda, rutin izlemde yalnızca konvansiyonel EKO görüntüleme ile izlem yapılıyor olması sebebiyle, hastaların erken dönem diyastolik disfonksiyonlarının gözden kaçabileceği ve ilerleyen dönem komplikasyonlar açısından geri dönüşsüz olabileceği de göz önünde bulundurulmalı. Bu hastalara doku doppler görüntüleme yapıp diyastolik kardiyak fonksiyonların izleminin önemi, çalışmamızla da bir kez daha ortaya konmuş olması adına önem arz etmektedir.

Bizim çalışmamızda, hipertansif grupta UMOD gen varyantları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak yaptığımız çalışmanın daha geniş bir popülasyonda yapılması halinde anlamlı sonuçlarla karşılaşılma olasılığı vardır ve bu nedenle literatür daha fazla sayıda hastaya ulaşılarak yapılacak çalışmalarla desteklenmelidir.

6. SONUÇLAR

- 1- Çalışmamıza, Ocak 2019- Ocak 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde izlenmekte olan 109 hasta vaka grubuna ve 41 hasta ise kontrol grubuna dahil edildi; ve yalnızca 66 hasta randevulu ekokardiyografi kontrolüne geldi ve detaylı analizlere dahil oldu.
- 2- Vaka ($14,37 \pm 3,01$) ve kontrol ($13,07 \pm 3,69$) grubundaki katılımcıların yaş ortalaması benzer saptandı.
- 3- Vaka grubunda katılımcıların %26.7'si obezite ile izlemde olup, kontrol grubunda ise bu oran %7.7 olarak belirlendi.
- 4- Vaka grubunda, katılımcıların 49'unda (%46,7) sol ventrikül hipertrofisi saptanırken; kontrol grubunda yalnızca 1(%2.4) hastada sol ventrikül hipertrofisi saptandı. Ancak yapılan analizlerde, sol ventrikül hipertrofisine sahip olma durumuna göre genotip dağılımları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.
- 5- Çalışma gruplarına göre riskli UMOD allel frekans dağılımları incelendiğinde de, analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.
- 6- Hastaların, hipertansiyon etiyojisine yönelik yapılan hastalık gruplandırması(primer hipertansiyon, sekonder hipertansiyon ve diğer nedenlere bağlı hipertansiyon) ile UMOD genotip dağılımlarının karşılaştırıldığı analizlerde, PDILT genotip dağılımında anlamlı farklılık saptanmakla beraber(p: 0.011); hastalarda PDILT varyantında saptanan mutasyonun, primer hipertansiyon grubunda hiç saptanmamış olması lehine çıkan bu sonuç klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.
- 7- Çalışmaya alındığı an itibariyle sistemde kayıtlı EKO verilerine ek olarak detaylı kardiyak inceleme yapılmak üzere randevu oluşturulan ve planlı EKO randevusuna gelen 66 hastada yapılan detaylı incelemeler sonunda, hastaların 37'sinde diyastolik disfonksiyon saptandı. 37 hastanın 20 tanesi sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonuna sahip olarak belirlendi. Toplamda 4 hastada sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptandı. Toplam 22

hastada miyokard performans indeks bozukluğu mevcuttu. İki hastada mitral E/A oranı ters dönmüş olarak saptandı

- 8- Diyastolik disfonksiyonu olan toplamda 37 hastanın 20(%54)'sinde en az bir allel için değıştirici mutasyon saptandı. Bu popölasyon içinde ise; sağ ventrikül disfonksiyonu olan 20 hastanın 13(%65)'ünde, en az bir UMOD gen varyant allelinde değıştirici mutasyon saptandı. Aynı zamanda; 66 hastanın 15(%24.2)'inde, diyastolik disfonksiyon gelişmiş olup, sol ventrikül hipertrofisi henüz gelişmediğı belirlendi.
- 9- Tüm çalışmaya bakıldığında ise, UMOD gen varyantları ve sol ventrikül hipertrofisi ilişkisi açısından istatistiksel anlamlı farklılığa rastlanmadı.

7.ÖZET

Hipertansiyon dünya çapında en büyük halk sağlığı sorunlarından biridir. Günümüzde obezite artışı ile birlikte, bu durum çocuklarda da belirgin hale gelmiştir. Geçmişte, çocuklarda en sık renovasküler hastalıklara bağlı sekonder hipertansiyon görülmekteydi; ancak günümüzde, obezite sıklığındaki artışla beraber yerini primer hipertansiyona bırakmıştır.

Kan basıncını; renal, endokrin, vasküler nedenler ve diğer bazı mekanizmalarla kontrol edilir ve bu mekanizmaların her birinde ise, çoklu genler düzenleyici rol oynar. İşte bu genlerdeki varyantların tanımlanması hipertansif çocuk hastalar için takip ve tedavi açısından önem arz etmektedir.

Halihazırda kan basıncı ve hipertansiyon ile ilişkili, 500 den fazla tek nükleotid polimorfizmi(SNP) tanımlanmıştır. Yapılmış çok sayıda erişkin çalışmasında, hipertansiyon ile ilişkili tanımlanmış en güçlü gen varyantları ise UMOD gen varyantlarıdır. Çocuk hasta grubunda, günümüzde hala yapılmış çalışmaya rastlanmamış olmakla beraber, yetişkin çalışmalarından referansla, kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyon ile ilişkisi yüksek UMOD gen varyantları tanımlanmıştır. UMOD gen varyantlarının sıklığının %80 olduğu saptanmış. Bu gen varyantlarının; kronik böbrek hastalarında %20, hipertansiyon hastalarında ise %15 risk artışına neden olduğu saptanmıştır.

Bu bilgiler ışığında, UMOD promoter bölgesinde yer alan ve hipertansiyonla ilişkisi konusunda güçlü kanıtlar olan; rs4293393(UMOD42), rs13333226(UMOD13), rs11864909(PDILT) hedef varyantları ile kardiyovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki tarafımızca değerlendirildi. Aynı zamanda da takip ettiğimiz hasta popülasyonundaki tanımlayıcı analizler yapıldı.

Hasta popülasyonumuzda kan basıncı yüksekliğinin prevalansı, erkeklerde %69.7, kızlarda ise %30.3 olarak saptandı. Vaka grubunda obezite sıklığı %26.7 olarak belirlendi.

Hastaların %68'inde primer hipertansiyon, %22.9'unda renovasküler hastalığa bağlı sekonder hipertansiyon ve %9.1'inde ise diğer nedenlere bağlı sekonder hipertansiyon saptandı.

Detaylı kardiyak incelemesi yapılan 66 hastadan 37'sinde diyastolik disfonksiyon saptandı. Hastaların 16(%24.2)'sında sol ventrikül hipertrofisi ve sistolik disfonksiyon olmaksızın diyastolik disfonksiyon saptandı. Diyastolik disfonksiyon saptanan toplamda 37hastanın 20(%54)'sinde en az bir allel için değiştirici mutasyon saptanmıştır.

Hastalara rutin poliklinik ziyaretlerinde yapılan M-mode EKO görüntülemesi ile hipertansif hasta izleminin yeterli olmayacağı ve kardiyak etkilenimin daha erken bulgusu olan diyastolik disfonksiyonu saptamak ve yakın takip ve önlem adına, bu hastalara doku doppler yapılması gerekliliği çalışmamızda çıkarımımız olmuştur.

Bu durum; hastalarda, rutin izlemde yalnızca konvansiyonel EKO görüntüleme ile izlem yapılıyor olması sebebiyle, hastaların erken dönem diyastolik disfonksiyonlarının gözden kaçabileceği ve ilerleyen dönem komplikasyonlar açısından geri dönüşsüz olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalara doku doppler görüntüleme yapıp diyastolik kardiyak fonksiyonların izleminin önemi, çalışmamızla da bir kez daha ortaya konmuş olması adına önem arz etmektedir.

Bizim çalışmamızda, hipertansif grupta UMOD gen varyantları ile sol ventrikül hipertrofisi açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak yaptığımız çalışmanın daha geniş bir popülasyonda yapılması halinde anlamlı sonuçlarla karşılaşılacağı düşünülmektedir ve bu nedenle literatür daha fazla sayıda hastaya ulaşılarak yapılacak yeni çalışmalarla desteklenmelidir.

8. ABSTRACT

Hypertension is one of the biggest public health problems in the world. With the increasing frequency of obesity, this problem is more evident in children. While in the past, the most common type of hypertension in children was secondary to renovascular disease, today, we see primary hypertension as the most common type because of the increasing prevalence of obesity.

Specific renal, endocrine, vascular, and other mechanisms play a regulatory role in maintaining blood pressure, and each of those mechanisms is regulated by multiple genes. Identifying variants in these genes is essential in terms of follow-up and treatment for hypertensive pediatric patients.

Over 500 single nucleotide polymorphisms associated with blood pressure and hypertension are already discovered. Numerous studies on adult patients show that the strongest linked ones are UMOD gene variants. Despite the lack of studies that include pediatric patients, adult studies show UMOD gene variants closely related to chronic kidney disease and hypertension. UMOD gene variant frequency was found to be 80%. These mutations increase the risk of chronic kidney diseases by 20% and hypertension by 15%.

In light of this information, we evaluated the relationship between cardiovascular complications and three mutations located in the UMOD promoter region showing strong evidence of an increase in the risk of hypertension which were; rs4293393(UMOD42), rs13333226(UMOD13), and rs11864909(PDILT). At the same time, descriptive analyses were performed on our patient population.

The prevalence of increased blood pressure in our population was 69.7% for males and 30.3% for females. The prevalence of obesity in the case group was 26.7%.

When divided by the etiology, 68% had primary hypertension, 22.9% had hypertension secondary to renovascular disease, and 9.1% had hypertension secondary to other causes.

On detailed cardiac examination of 66 patients, 37 had diastolic dysfunction 16 of which did not have any evidence of left ventricular hypertrophy or systolic dysfunction. 20 (54%) of these 37 patients had a substitution mutation on at least one allele of the before-mentioned genes.

We concluded that the follow-up of hypertensive patients with M-mode echocardiographic imaging performed during routine outpatient clinic visits would be insufficient. Instead, these patients should be evaluated using tissue Doppler to detect diastolic dysfunction, an earlier marker for cardiac involvement.

Since conventional echocardiography is used for the routine follow-up of these patients, early diastolic dysfunction might be overlooked, which may be irreversible in terms of cardiac complications. Our study again showed the importance of using tissue doppler to investigate these patients's diastolic cardiac functions.

Our study did not find a statistically significant correlation between UMOD gene variants and left ventricular hypertrophy in the case group.

Since our study is the first to examine the relationship between genetics of hypertension and cardiovascular complications in pediatric population, it should be supported by studies involving larger patient groups.



9. KAYNAKLAR

1. 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 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-76. PMID: 15286277.

2. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al; Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904. *Pediatrics*. 2018 Sep 1;142(3).
3. Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatric Nephrology*. 2012 Jan 22;27(1):17–32.
4. Kent AL, Chaudhari T. Determinants of Neonatal Blood Pressure. *Current Hypertension Reports*. 2013 Oct 6;15(5):426–32.
5. Muntner P. Trends in Blood Pressure Among Children and Adolescents. *JAMA*. 2004 May 5;291(17):2107.
6. Robinson RF, Batisky DL, Hayes JR, Nahata MC, Mahan JD. Body mass index in primary and secondary pediatric hypertension. *Pediatric Nephrology*. 2004 Dec 21;19(12):1379–84.
7. Rosner B, Cook NR, Daniels S, Falkner B. Childhood Blood Pressure Trends and Risk Factors for High Blood Pressure. *Hypertension*. 2013 Aug;62(2):247–54.
8. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of Hypertension and Pre-Hypertension among Adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 2007 Jun;150(6):640-644.e1.
9. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of Hypertension in Children and Adolescents. *JAMA*. 2007 Aug 22;298(8):874.
10. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of Hypertension in Children and Adolescents. *JAMA*. 2007 Aug 22;298(8):874.
11. Koebnick C, Black MH, Wu J, Martinez MP, Smith N, Kuizon BD, et al. The Prevalence of Primary Pediatric Prehypertension and Hypertension in a Real-World Managed Care System. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2013 Nov 7;15(11):784–92.

12. Sorof J, Daniels S. Obesity Hypertension in Children. *Hypertension*. 2002 Oct;40(4):441–7.
13. Herouvi D, Karanasios E, Karayianni C, Karavanaki K. Cardiovascular disease in childhood: the role of obesity. *European Journal of Pediatrics*. 2013 Jun 23;172(6):721–32.
14. McNiece KL, Gupta-Malhotra M, Samuels J, Bell C, Garcia K, Poffenbarger T, et al. Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Adolescents. *Hypertension*. 2007 Aug;50(2):392–5.
15. Parker ED, Sinaiko AR, Kharbanda EO, Margolis KL, Daley MF, Trower NK, et al. Change in Weight Status and Development of Hypertension. *Pediatrics*. 2016 Mar 1;137(3).
16. Susic D, Varagic J. Obesity. *Medical Clinics of North America*. 2017 Jan;101(1):139–57.
17. Framme J, Dangardt F, Marild S, Osika W, Wahrborg P, Friberg P. 24-h Systolic blood pressure and heart rate recordings in lean and obese adolescents. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2006 Jul;26(4):235–9.
18. Török K, Pálfi A, Szelényi Z, Molnár D. Circadian variability of blood pressure in obese children. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008 Jul;18(6):429–35.
19. Westerståhl M, Hedvall Kallerman P, Hagman E, Ek AE, Rössner SM, Marcus C. Nocturnal blood pressure non-dipping is prevalent in severely obese, prepubertal and early pubertal children. *Acta Paediatrica*. 2014 Feb;103(2):225–30.
20. Westerståhl M, Marcus C. Association between nocturnal blood pressure dipping and insulin metabolism in obese adolescents. *International Journal of Obesity*. 2010 Mar 15;34(3):472–7.
21. Roberts J, Maurer K (1977) Blood pressure levels of persons 6–74 years. United States, 1971–1974. *Vital Health Stat* 203:1–103.

22. Sandberg K, Ji H. Sex differences in primary hypertension. *Biology of Sex Differences*. 2012;3(1):7.
23. de Moraes ACF, Lacerda MB, Moreno LA, Horta BL, Carvalho HB. Prevalence of High Blood Pressure in 122,053 Adolescents. *Medicine*. 2014 Dec;93(27):e232.
24. Jones DW, Chambless LE, Folsom AR, Heiss G, Hutchinson RG, Sharrett AR, et al. Risk Factors for Coronary Heart Disease in African Americans. *Archives of Internal Medicine*. 2002 Dec 9;162(22):2565.
25. Hardy ST, Holliday KM, Chakladar S, Engeda JC, Allen NB, Heiss G, et al. Heterogeneity in Blood Pressure Transitions Over the Life Course. *JAMA Cardiology*. 2017 Jun 1;2(6):653.
26. Rosner B, Cook N, Portman R, Daniels S, Falkner B. Blood Pressure Differences by Ethnic Group Among United States Children and Adolescents. *Hypertension*. 2009 Sep;54(3):502–8.
27. McNiece KL, Gupta-Malhotra M, Samuels J, Bell C, Garcia K, Poffenbarger T, et al. Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Adolescents. *Hypertension*. 2007 Aug;50(2):392–5.
28. Brady TM, Fivush B, Parekh RS, Flynn JT. Racial Differences Among Children With Primary Hypertension. *Pediatrics*. 2010 Nov 1;126(5):931–7.
29. Cheung EL, Bell CS, Samuel JP, Poffenbarger T, Redwine KM, Samuels JA. Race and Obesity in Adolescent Hypertension. *Pediatrics*. 2017 May 1;139(5).
30. Niiranen TJ, McCabe EL, Larson MG, Henglin M, Lakdawala NK, Vasan RS, et al. Heritability and risks associated with early onset hypertension: multigenerational, prospective analysis in the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2017 May 12;j1949.
31. Dodoo SN, Benjamin IJ. Genomic Approaches to Hypertension. *Cardiology Clinics*. 2017 May;35(2):185–96.

32. Ehret GB, Caulfield MJ. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. *European Heart Journal*. 2013 Apr 1;34(13):951–61.
33. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM et al (2011) Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 478(7367): 103–109.
34. Yang Q, Zhang Z, Kuklina E v., Fang J, Ayala C, Hong Y, et al. Sodium Intake and Blood Pressure Among US Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2012 Oct 1;130(4):611–9.
35. He FJ, MacGregor GA. Importance of Salt in Determining Blood Pressure in Children. *Hypertension*. 2006 Nov;48(5):861–9.
36. Mu J, Zheng S, Lian Q, Liu F, Liu Z. Evolution of blood pressure from adolescents to youth in salt sensitivities: a 18-year follow-up study in Hanzhong children cohort. *Nutrition Journal*. 2012 Dec 14;11(1):70.
37. Strambi M, Giussani M, Ambruzzi MA, Brambilla P, Corrado C, Giordano U, et al. Novelty in hypertension in children and adolescents: focus on hypertension during the first year of life, use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring, role of physical activity in prevention and treatment, simple carbohydrates and uric acid as risk factors. *Italian Journal of Pediatrics*. 2016 Dec 16;42(1):69.
38. Shatat IF, Flynn JT. Hypertension in Children with Chronic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2005 Oct;12(4):378–84.
39. Samuels J, Ng D, Flynn JT, Mitsnefes M, Poffenbarger T, Warady BA, et al. Ambulatory Blood Pressure Patterns in Children With Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2012 Jul;60(1):43–50.
40. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh RS, Furth SL, et al. Blood Pressure in Children With Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2008 Oct;52(4):631–7.

41. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990 Nov 17;301(6761):1111–1111.
42. Bayrakci US, Schaefer F, Duzova A, Yigit S, Bakkaloglu A. Abnormal Circadian Blood Pressure Regulation in Children Born Preterm. *The Journal of Pediatrics*. 2007 Oct;151(4):399–403.
43. Chen X, Wang Y. Tracking of Blood Pressure From Childhood to Adulthood. *Circulation*. 2008 Jun 24;117(25):3171–80.
44. Theodore RF, Broadbent J, Nagin D, Ambler A, Hogan S, Ramrakha S, et al. Childhood to Early-Midlife Systolic Blood Pressure Trajectories. *Hypertension*. 2015 Dec;66(6):1108–15.
45. Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and Vascular Consequences of Pre-Hypertension in Youth. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011 May;13(5):332–42.
46. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 1999 Jan 7;340(1):14–22.
47. SAVOCA M, MACKEY M, EVANS C, WILSON M, LUDWIG D, HARSHFIELD G. Association of ambulatory blood pressure and dietary caffeine in adolescents. *American Journal of Hypertension*. 2005 Jan;18(1):116–20.
48. Becton LJ, Egan BM, Hailpern SM, Shatat IF. Blood Pressure Reclassification in Adolescents Based on Repeat Clinic Blood Pressure Measurements. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2013 Oct;15(10):717–22.
49. Ma Y, Temprosa M, Fowler S, Prineas RJ, Montez MG, Brown-Friday J, et al. Evaluating the Accuracy of an Aneroid Sphygmomanometer in a Clinical Trial Setting. *American Journal of Hypertension*. 2009 Mar;22(3):263–6.

50. Ostchega Y, Prineas RJ, Nwankwo T, Zipf G. Assessing Blood Pressure Accuracy of an Aneroid Sphygmomanometer in a National Survey Environment. *American Journal of Hypertension*. 2011 Mar 1;24(3):322–7.
51. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. *Circulation*. 2005 Feb 8;111(5):697–716.
52. Prineas RJ, Ostchega Y, Carroll M, Dillon C, McDowell M. US demographic trends in mid-arm circumference and recommended blood pressure cuffs for children and adolescents: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988–2004. *Blood Pressure Monitoring*. 2007 Apr;12(2):75–80.
53. Gupta-Malhotra M, Banker A, Shete S, Hashmi SS, Tyson JE, Barratt MS, et al. Essential Hypertension vs. Secondary Hypertension Among Children. *American Journal of Hypertension*. 2015 Jan 1;28(1):73–80.
54. Flynn J, Zhang Y, Solar-Yohay S, Shi V. Clinical and Demographic Characteristics of Children With Hypertension. *Hypertension*. 2012 Oct;60(4):1047–54.
55. Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. *Am Fam Physician*. 2010 Dec 15;82(12):1471-8. PMID: 21166367.
56. Flynn JT, Alderman MH. Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center. *Pediatric Nephrology*. 2005 Jul 27;20(7):961–6.
57. Flynn J, Zhang Y, Solar-Yohay S, Shi V. Clinical and Demographic Characteristics of Children With Hypertension. *Hypertension*. 2012 Oct;60(4):1047–54.
58. Baracco R, Kapur G, Mattoo T, Jain A, Valentini R, Ahmed M, et al. Prediction of Primary vs Secondary Hypertension in Children. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012 May;14(5):316–21.

59. Gomes RS, Quirino IG, Pereira RM, Vitor BM, Leite AF, Oliveira EA, et al. Primary versus secondary hypertension in children followed up at an outpatient tertiary unit. *Pediatric Nephrology*. 2011 Mar 21;26(3):441–7.
60. Gupta-Malhotra M, Banker A, Shete S, Hashmi SS, Tyson JE, Barratt MS, et al. Essential Hypertension vs. Secondary Hypertension Among Children. *American Journal of Hypertension*. 2015 Jan 1;28(1):73–80.
61. Silverstein DM, Champoux E, Aviles DH, Vehaskari VM. Treatment of primary and secondary hypertension in children. *Pediatric Nephrology*. 2006 Jun 1;21(6):820–7.
62. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh RS, Furth SL, et al. Blood Pressure in Children With Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2008 Oct;52(4):631–7.
63. Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, Kaskel F, Mak R, Schwartz G, et al. Design and Methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Prospective Cohort Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006 Sep;1(5):1006–15.
64. Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. *New England Journal of Medicine*. 2009 Oct 22;361(17):1639–50.
65. Coleman DM, Eliason JL, Ohye RG, Stanley JC. Long-segment thoracoabdominal aortic occlusions in childhood. *Journal of Vascular Surgery*. 2012 Aug;56(2):482–5.
66. Hager A, Kanz S, Kaemmerer H, Schreiber C, Hess J. Coarctation Long-term Assessment (COALA): Significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical repair of isolated coarctation of the aorta, even in the absence of restenosis and prosthetic material. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007 Sep;134(3):738-745.e2.
67. Vargatu I. *Williams Textbook of Endocrinology*. Acta Endocrinologica (Bucharest). 2016;12(1):113–113.

68. Park JD, Zheng W. Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi* [Internet]. 2012 Nov [cited 2022 Jun 23];45(6):344–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23230464/>
69. Gallagher CM, Meliker JR. Blood and urine cadmium, blood pressure, and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2010 Dec [cited 2022 Jun 23];118(12):1676–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20716508/>
70. Gump BB, Reihman J, Stewart P, Lonky E, Darvill T, Matthews KA. Blood lead (Pb) levels: a potential environmental mechanism explaining the relation between socioeconomic status and cardiovascular reactivity in children. *Health Psychol* [Internet]. 2007 May [cited 2022 Jun 22];26(3):296–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17500616/>
71. Hara A, Thijs L, Asayama K, Gu YM, Jacobs L, Zhang ZY, et al. Blood pressure in relation to environmental lead exposure in the national health and nutrition examination survey 2003 to 2010. *Hypertension* [Internet]. 2015 Jan 20 [cited 2022 Jun 22];65(1):62–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25287397/>
72. Aglony M, Martínez-Aguayo A, Carvajal CA, Campino C, García H, Bancalari R, et al. Frequency of Familial Hyperaldosteronism Type 1 in a Hypertensive Pediatric Population. *Hypertension*. 2011 Jun;57(6):1117–21.
73. Vehaskari VM. Heritable forms of hypertension. *Pediatric Nephrology*. 2009 Oct 1;24(10):1929–37.
74. Lai CC, Sun D, Cen R, Wang J, Li S, Fernandez-Alonso C, et al. Impact of Long-Term Burden of Excessive Adiposity and Elevated Blood Pressure From Childhood on Adulthood Left Ventricular Remodeling Patterns. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Oct;64(15):1580–7.
75. Conkar S, Yılmaz E, Hacıkara Ş, Bozabalı S, Mir S. Is Daytime Systolic Load an Important Risk Factor for Target Organ Damage in Pediatric

- Hypertension? *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015 Oct;17(10):760–6.
76. Assadi F. Effect of Microalbuminuria Lowering on Regression of Left Ventricular Hypertrophy in Children and Adolescents with Essential Hypertension. *Pediatric Cardiology*. 2007 Feb 16;28(1):27–33.
 77. Skalina MEL, Annable WL, Kliegman RM, Fanaroff AA. Hypertensive retinopathy in the newborn infant. *The Journal of Pediatrics*. 1983 Nov;103(5):781–6.
 78. Aeschbacher B. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2001 Feb;14(2):106–13.
 79. Kozàková M, de Simone G, Morizzo C, Palombo C. Coronary Vasodilator Capacity and Hypertension-Induced Increase in Left Ventricular Mass. *Hypertension*. 2003 Feb;41(2):224–9.
 80. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic Significance of Serial Changes in Left Ventricular Mass in Essential Hypertension. *Circulation*. 1998 Jan 13;97(1):48–54.
 81. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, and Pulse Pressure as Predictors of Risk for Congestive Heart Failure in the Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine*. 2003 Jan 7;138(1):10.
 82. di Salvo G, Pacileo G, del Giudice EM, Natale F, Limongelli G, Verrengia M, et al. Abnormal myocardial deformation properties in obese, non-hypertensive children: an ambulatory blood pressure monitoring, standard echocardiographic, and strain rate imaging study. *European Heart Journal*. 2006 Apr 11;27(22):2689–95.
 83. de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: Assessment of

- allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Apr;25(5):1056–62.
84. Brady TM, Fivush B, Flynn JT, Parekh R. Ability of Blood Pressure to Predict Left Ventricular Hypertrophy in Children with Primary Hypertension. *The Journal of Pediatrics*. 2008 Jan;152(1):73-78.e1.
 85. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic Implications of Echocardiographically Determined Left Ventricular Mass in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine*. 1990 May 31;322(22):1561–6.
 86. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JAC. LV Mass Assessed by Echocardiography and CMR, Cardiovascular Outcomes, and Medical Practice. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012 Aug;5(8):837–48.
 87. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
 88. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-Specific Reference Intervals for Indexed Left Ventricular Mass in Children. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009 Jun;22(6):709–14.
 89. Pruetten CS, Fivush BA, Flynn JT, Brady TM. Effects of obesity and race on left ventricular geometry in hypertensive children. *Pediatric Nephrology*. 2013 Oct 24;28(10):2015–22.
 90. Hanevold C, Waller J, Daniels S, Portman R, Sorof J. The Effects of Obesity, Gender, and Ethnic Group on Left Ventricular Hypertrophy and Geometry in Hypertensive Children: A Collaborative Study of the International Pediatric Hypertension Association. *Pediatrics*. 2004 Feb 1;113(2):328–33.

91. Daniels SR, Loggie JMH, Khoury P, Kimball TR. Left Ventricular Geometry and Severe Left Ventricular Hypertrophy in Children and Adolescents With Essential Hypertension. *Circulation*. 1998 May 19;97(19):1907–11.
92. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Meyer RA, Khoury P, Strife CF. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatric Nephrology*. 2000 Aug 16;14(10–11):898–902.
93. Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, et al. Abnormal cardiac function in children after renal transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004 Apr;43(4):721–6.
94. Matteucci MC, Wühl E, Picca S, Mastrostefano A, Rinelli G, Romano C, et al. Left Ventricular Geometry in Children with Mild to Moderate Chronic Renal Insufficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006 Jan;17(1):218–26.
95. Frohlich ED, Apstein C, Chobanian A v., Devereux RB, Dustan HP, Dzau V, et al. The Heart in Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 1992 Oct;327(14):998–1008.
96. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8790072/>
97. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Tanouchi J, Masuyama T, Abe H, et al. Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease--a study by pulsed Doppler technique. *Jpn Circ J* [Internet]. 1982 [cited 2022 Jun 23];46(1):92–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6948118/>
98. Kupferman JC, Paterno K, Mahgerefteh J, Pagala M, Golden M, Lytrivi ID, et al. Improvement of left ventricular mass with antihypertensive therapy in children with hypertension. *Pediatric Nephrology*. 2010 Aug 15;25(8):1513–8.

99. Litwin M, Niemirska A, Śladowska-Kozłowska J, Wierzbicka A, Janas R, Wawer ZT, et al. Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension. *Pediatric Nephrology*. 2010 Dec 21;25(12):2489–99.
100. Stabouli S, Kotsis V, Rizos Z, Toumanidis S, Karagianni C, Constantopoulos A, et al. Left ventricular mass in normotensive, prehypertensive and hypertensive children and adolescents. *Pediatric Nephrology*. 2009 Aug 1;24(8):1545–51.
101. Falkner B, DeLoach S, Keith SW, Gidding SS. High Risk Blood Pressure and Obesity Increase the Risk for Left Ventricular Hypertrophy in African-American Adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 2013 Jan;162(1):94–100.
102. Chobanian A v. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure<SUBTITLE>The JNC 7 Report</SUBTITLE> JAMA. 2003 May 21;289(19):2560.
103. Moreno-Luna R, Muñoz-Hernandez R, Miranda ML, Costa AF, Jimenez-Jimenez L, Vallejo-Vaz AJ, et al. Olive Oil Polyphenols Decrease Blood Pressure and Improve Endothelial Function in Young Women with Mild Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2012 Aug 23;
104. Adler AJ, Taylor F, Martin N, Gottlieb S, Taylor RS, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Dec 18;
105. Barnes TL, Crandell JL, Bell RA, Mayer-Davis EJ, Dabelea D, Liese AD. Change in DASH diet score and cardiovascular risk factors in youth with type 1 and type 2 diabetes mellitus: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Nutr Diabetes* [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Jun 23];3(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24126768/>
106. Damasceno MMC, de Araújo MFM, Freire de Freitas RWJ, de Almeida PC, Zanetti ML. The association between blood pressure in adolescents and the consumption of fruits, vegetables and fruit juice--an exploratory study. *J Clin*

- Nurs [Internet]. 2011 Jun [cited 2022 Jun 23];20(11–12):1553–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21457378/>
107. Rebholz CM, Gu D, Chen J, Huang JF, Cao J, Chen JC, et al. Physical activity reduces salt sensitivity of blood pressure: the Genetic Epidemiology Network of Salt Sensitivity Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2022 Jun 23];176 Suppl 7(Suppl 7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23035134/>
 108. Blowey DL. Update on the pharmacologic treatment of hypertension in pediatrics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Jun 23];14(6):383–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22672092/>
 109. Webb NJA, Shahinfar S, Wells TG, Massaad R, Gleim GW, Santoro EP, et al. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children. *Kidney Int* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2022 Jun 23];82(7):819–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22739977/>
 110. Wühl E, Mehls O, Schaefer F. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jun 23];66(2):768–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15253732/>
 111. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002 Dec;360(9349):1903–13.
 112. Johnson AD, Newton-Cheh C, Chasman DI, Ehret GB, Johnson T, Rose L, et al. Association of Hypertension Drug Target Genes With Blood Pressure and Hypertension in 86 588 Individuals. *Hypertension*. 2011 May;57(5):903–10.
 113. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15430405/>

114. Muchmore A v., Decker JM. Uromodulin: a unique 85-kilodalton immunosuppressive glycoprotein isolated from urine of pregnant women. *Science* [Internet]. 1985 [cited 2022 Jun 23];229(4712):479–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2409603/>
115. Pennica D, Kohr WJ, Kuang WJ, Glaister D, Aggarwal BB, Chen EY, et al. Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. *Science* [Internet]. 1987 [cited 2022 Jun 23];236(4797):83–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3453112/>
116. Padmanabhan S, Graham L, Ferreri NR, Graham D, McBride M, Dominiczak AF. Uromodulin, an Emerging Novel Pathway for Blood Pressure Regulation and Hypertension. *Hypertension*. 2014 Nov;64(5):918–23.
117. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm–Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney International*. 2011 Aug;80(4):338–47.
118. Vyletal P, Bleyer AJ, Kmoch S. Uromodulin Biology and Pathophysiology – An Update. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2010;33(6):456–75.
119. Ollier-Hartmann MP, Pouget-Abadie C, Bouillie J, Hartmann L. Variations of Urinary Tamm-Horsfall Protein in Humans during the First Thirty Years of Life. *Nephron*. 1984;38(3):163–6.
120. Duława J, Kokot F, Kokot M, Pander H. Urinary excretion of Tamm–Horsfall protein in normotensive and hypertensive elderly patients. *Journal of Human Hypertension*. 1998 Sep 1;12(9):635–7.
121. Grant AMS, Neuberger A. The turnover rate of rabbit urinary Tamm–Horsfall glycoprotein. *Biochemical Journal*. 1973 Nov 15;136(3):659–68.
122. Bates JM, Raffi HM, Prasad K, Mascarenhas R, Laszik Z, Maeda N, et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection Rapid Communication. *Kidney International*. 2004 Mar;65(3):791–7.

123. Liu Y, Mo L, Goldfarb DS, Evan AP, Liang F, Khan SR, et al. Progressive renal papillary calcification and ureteral stone formation in mice deficient for Tamm-Horsfall protein. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2010 Sep;299(3):F469–78.
124. McLaughlin PJ, Alkawa A, Davies HM, Ward RG, Bakran A, Sells RA, et al. Uromodulin levels are decreased in urine during acute tubular necrosis but not during immune rejection after renal transplantation. *Clinical Science*. 1993 Feb 1;84(2):243–6.
125. Schröter J e. n. s., Timmermans G, Seyberth HW, Greven J, Bachmann S. Marked reduction of Tamm-Horsfall protein synthesis in hyperprostaglandin E-syndrome. *Kidney International*. 1993 Aug;44(2):401–10.
126. Tsai CY, Wu TH, Yu CL, Lu JY, Tsai YY. Increased Excretions of β_2 -Microglobulin, IL-6, and IL-8 and Decreased Excretion of Tamm-Horsfall Glycoprotein in Urine of Patients with Active Lupus nephritis. *Nephron*. 2000;85(3):207–14.
127. Guidi E, Giglioru A, Cozzi MG, Minetti EE. Which Urinary Proteins Are Decreased After Angiotensin Converting– Enzyme Inhibition? *Renal Failure*. 1998 Jan 7;20(2):243–8.
128. Schmitt R, Kahl T, Mutig K, Bachmann S. Selectively reduced expression of thick ascending limb Tamm-Horsfall protein in hypothyroid kidneys. *Histochemistry and Cell Biology*. 2004 Apr 1;121(4):319–27.
129. Storch S, Saggi S, Megyesi J, Price PM, Safirstein R. Ureteral obstruction decreases renal prepro-epidermal growth factor and Tamm-Horsfall expression. *Kidney International*. 1992 Jul;42(1):89–94.
130. Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak AF. Recent Findings in the Genetics of Blood Pressure: How to Apply in Practice or Is a Moonshot Required? *Current Hypertension Reports*. 2018 Jun 7;20(6):54.
131. Padmanabhan S, Melander O, Johnson T, di Blasio AM, Lee WK, Gentilini D, et al. Genome-Wide Association Study of Blood Pressure Extremes

- Identifies Variant near UMOD Associated with Hypertension. *PLoS Genetics*. 2010 Oct 28;6(10):e1001177.
132. Eddy AA. Scraping fibrosis: UMODulating renal fibrosis. *Nature Medicine*. 2011 May 5;17(5):553–5.
133. Graham LA, Padmanabhan S, Fraser NJ, Kumar S, Bates JM, Raffi HS, et al. Validation of Uromodulin as a Candidate Gene for Human Essential Hypertension. *Hypertension*. 2014 Mar;63(3):551–8.
134. Trudu M, Janas S, Lanzani C, Debaix H, Schaeffer C, Ikehata M, et al. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nature Medicine*. 2013 Dec 3;19(12):1655–60.
135. Mutig K, Kahl T, Saritas T, Godes M, Persson P, Bates J, et al. Activation of the Bumetanide-sensitive Na⁺,K⁺,2Cl[−] Cotransporter (NKCC2) Is Facilitated by Tamm-Horsfall Protein in a Chloride-sensitive Manner. *Journal of Biological Chemistry*. 2011 Aug;286(34):30200–10.
136. Hopkins PN, Hunt SC. Genetics of hypertension. *Genetics in Medicine*. 2003 Nov;5(6):413–29.
137. Ying WZ, Sanders PW. Dietary salt regulates expression of Tamm-Horsfall glycoprotein in rats. *Kidney International*. 1998 Oct;54(4):1150–6.
138. Trudu M, Janas S, Lanzani C, Debaix H, Schaeffer C, Ikehata M, et al. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nature Medicine*. 2013 Dec 3;19(12):1655–60.
139. Żywiec J, Kiliś-Pstrusińska K, Tomaszewski M, Grzeszczak W. Analysis of the association between rs12917707 and rs11864909 single nucleotide polymorphisms in the region of the uromodulin gene and chronic kidney disease – a family-based study. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2017 Sep 21;24(3):464–6.

140. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Guidelines and Standards for Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. 2006;
141. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016 Apr;17(4):412–412.
142. Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, Ostchega Y, Freedman DS, Ogden CL. Prevalence of and Trends in Dyslipidemia and Blood Pressure Among US Children and Adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatrics*. 2015 Mar 1;169(3):272.
143. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, Ethnicity, and the Prevalence of Hypertension in School-Aged Children. *Pediatrics*. 2004 Mar 1;113(3):475–82.
144. Caulfield M, Munroe P, Pembroke J, Samani N, Dominiczak A, Brown M, et al. Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension. *The Lancet*. 2003 Jun;361(9375):2118–23.
145. Visser FW, Muntinga JHJ, Dierckx RA, Navis G. Feasibility and Impact of the Measurement of Extracellular Fluid Volume Simultaneous with GFR by ¹²⁵I-Iothalamate. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008 Sep;3(5):1308–15.
146. Visser FW, Boonstra AH, Lely AT, Boomsma F, Navis G. Renal Response to Angiotensin II is Blunted in Sodium-sensitive Normotensive Men. *American Journal of Hypertension*. 2008 Mar 1;21(3):323–8.
147. Bochud M, Bovet P, Vollenweider P, Maillard M, Paccaud F, Wandeler G, et al. Association Between White-Coat Effect and Blunted Dipping of Nocturnal Blood Pressure. *American Journal of Hypertension*. 2009 Oct 1;22(10):1054–61.

148. Bochud M, Staessen JA, Maillard M, Mazeko MJ, Kuznetsova T, Woodiwiss A, et al. Ethnic differences in proximal and distal tubular sodium reabsorption are heritable in black and white populations. *Journal of Hypertension*. 2009 Mar;27(3):606–12.
149. Zamojska J, Niewiadomska-Jarosik K, Wosiak A, Lipiec P, Stańczyk J. Myocardial dysfunction measured by tissue Doppler echocardiography in children with primary arterial hypertension. *Kardiologia Polska* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 23];73(3):194–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25299400/>
150. Border WL, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury P, Daniels SR. Diastolic filling abnormalities in children with essential hypertension. *J Pediatr* [Internet]. 2007 May [cited 2022 Jun 23];150(5):503–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17452225/>
151. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Boldrini F, Gatteschi C, Benemio G, et al. Prevalence and determinants of left ventricular diastolic filling abnormalities in an unselected hypertensive population. *Eur Heart J* [Internet]. 1990 [cited 2022 Jun 23];11(8):679–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2144489/>
152. Fagard R, Pardaens K. Left ventricular diastolic function predicts outcome in uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens* [Internet]. 2001 [cited 2022 Jun 23];14(6 Pt 1):504–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11411728/>