



**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
Prof.Dr.Savaş KANSOY**

ÇOCUKLUK ÇAĞI PRİMER HİPERTANSİYONDA GENETİK FAKTÖRLERİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Yasemin ÖZDEMİR ŞAHAN

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sevgi MİR**

İzmir 2012

İÇİNDEKİLER

DİZİN-ÖNSÖZ

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1. TANIM.....	3
2. HİPERTANSİYON EPİDEMIYOLOJİSİ.....	3
3. HİPERTANSİYON ETYOLOJİSİ.....	7
4. KAN BASINCI ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	10
5. HİPERTANSİYON HASTASININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	14
6. HİPERTANSİYON PATOGENEZİ.....	20
7. HİPERTANSİYON TEDAVİSİ.....	25
GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
1. Hastaların seçimi	
2. Yöntemler	
2.1. Hipertansiyon değerlendirilmesi	
2.2. Obezite değerlendirilmesi	
2.3. Biyokimyasal değerlendirilmesi	
2.4. Hedef organ hasarı değerlendirilmesi	
2.5. İstatistiksel yöntem	
BULGULAR.....	35
TARTIŞMA.....	57
SONUÇLAR.....	71
ÖZET.....	73
ABSTRACT.....	76
KAYNAKLAR.....	79

TABLolar

Tablo 1: Çocuklarda hipertansiyon tanımlaması

Tablo 2: Erkek ve kız çocuklarda yaş ve boy persantillerine göre kan basıncı değerleri

Tablo 3: Çocuklarda yaş gruplarına göre hipertansiyonun en sık nedenleri

Tablo 4: Çocuklarda akut (geçici) ve kronik (kalıcı) hipertansiyon sebepleri

Tablo 5: 3 yaş altı kan basıncı ölçülmesi gereken durumlar

Tablo 6: Kan basıncı ölçümünde kullanılan manşon boyutları

Tablo 7: Kan basıncı ölçüm standartları

Tablo 8: Yaşam içi kan basıncı ölçümü yapılması gerekli durumlar

Tablo 9: 1-17 Yaş Hipertansiyonlu Hastada Ayaktan Tedavide Kullanılan İlaçlar

Tablo 10: Hasta-kontrol grubu demografik verileri

Tablo 11: Hasta grubunun demografik verileri

Tablo 12: Semptom varlığı ve kan basıncı evresi arasındaki ilişki

Tablo 13: Risk faktörlerinin ağır hipertansiyon gelişimi üzerine etkisi

Tablo 14: Hasta grubunda fizik bakı özellikleri

Tablo 15: Kan basıncı ve obezite karşılaştırması

Tablo 16: Obezite ve şeker metabolizması

Tablo 17: Kan basıncı şiddeti ve göz dibi etkilenmesi

Tablo 18: Hasta grubunda kardiyak değerlendirme (1-2)

Tablo 19: Kan basıncı şiddeti ve sol ventrikül hipertrofisi

Tablo 20: Kan basıncı şiddeti ve karotis intima media kalınlığı

Tablo 21: Kan basıncı şiddetine göre morfolojik ve fonksiyonel kardiyak değerlendirme

Tablo 22: Kan basıncı şiddetine göre nabız dalga hızı yüksekliği

Tablo 23: Kan basıncı şiddetine göre augmentasyon indeksi yüksekliği

Tablo 24: Kan basıncı şiddeti ve mikroalbüminüri

Tablo 25: Hasta grubunda biyokimyasal değerlendirmeler

Tablo 26: Kan basıncı evrelemesine göre hsCRP ve Lp(a) değerleri

Tablo 27: VKİ'ne göre hsCRP, Lp(a), ürik asit

Tablo 28: Hasta grubunda inflamasyon ve kardiyovasküler etkilenme

Tablo 29: Obez olmayan grupta KVS etkilenmesi ve inflamasyon-genetik yapı

- Tablo 30: KVS etkilenmesinin risk faktörleri ile ilişkisi
- Tablo 31: Kan basıncı evresi ve hiperürisemi
- Tablo 32: Obezite ve kan basıncı evrelerine göre ürik asit ilişkisi
- Tablo 33: Kan basıncı evrelemesine göre lipid değerleri
- Tablo 34: Hipertansif obez hastalarda lipid düzeyleri
- Tablo 35: Obez-nonobez grupta kan basıncı şiddetine göre lipid değerleri
- Tablo 36: Genotip ve allel sıklıkları
- Tablo 37: Kan basıncı şiddetine göre IL-6 genotip ve allel sıklıkları
- Tablo 38: Kan basıncı şiddetine göre eNOS genotip ve allel sıklıkları
- Tablo 39: Kan basıncı şiddetine göre VEGF+405 genotip ve allel sıklıkları
- Tablo 40: IL-6 genotip ve kan basıncı
- Tablo 41: IL6 genotipi ve fonksiyonel-morfolojik kardiyak etkilenme
- Tablo 42: IL6 genotipi ve hsCRP-lidipler
- Tablo 43: eNOS genotip ve kan basıncı
- Tablo 44: VEGF+405 genotipi ve fonksiyonel-morfolojik kardiyak etkilenme
- Tablo 45: SVH ve VEGF+405C allel ilişkisi
- Tablo 46: Göz tutulumu ve VEGF+405C allel ilişkisi
- Tablo 47: VEGF+405 genotipi ve hsCRP-lidipler
- Tablo 48: Kardiyovasküler sistem etkilenmesi ile geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri ilişkisi

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1: Çocuklarda Hipertansiyon Tanı ve Tedavisine Yaklaşım

ŞEKİL 2: SNP'lerin protein yapısına olası etkisi

KISALTMALAR

ACE: angiotensin converting enzyme (Anjiotensin dönüştürücü enzim)

Aix: Augmentasyon indeksi

CDC: Centers for Disease Control (Hastalık Kontrol Merkezleri)

cIMT: Carotid intima media thickness (Karotis intima media kalınlığı)

DKB: Diyastolik kan basıncı

eNOS: endotelial nitrik oksit sentetaz

hsCRP: yüksek sensitif C reaktif protein

HT: Hipertansiyon

HTR: Hipertansif retinopati

IL-6: Interlökin-6

Lp(a): Lipoprotein (a)

NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute (Ulusal Kalp Akciğer ve Kan enstitüsü)

NHBPEP: National High Blood Pressure Education Program (Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı)

NO: Nitrik oksit

NOS: Nitrik oksit sentetaz

PWV: Pulse wave velocity (Nabız dalga hızı)

sAix: Santral augmenatasyon indeksi

SKB: Sistolik kan basıncı

SNPs: Single nucleotid polimorphisms (tek nükleotit polimprfizmler)

SVH: Sol ventrikül hipertrofisi

SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi

VEGF: Vascular endothelial growth factor (Vasküler endotelial büyüme faktörü)

VKİ: Vücut kitle indeksi

YİKBİ: Yaşam içi kan basıncı izlemi

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta tez danışmanım, hocam, sayın Prof.Dr.Sevgi MİR olmak üzere tüm hocalarım ve uzmanlarıma,

Tezimin başlangıcından sonuna kadar her aşamasında ve istatistik çalışmalarında yanımda olan ve yardımını esirgemeyen ablam; Doç.Dr.Betül Sözeri'ye,

Laboratuvar çalışmalarını yapan başta hocam Prof.Dr.Afig BERDELi ve ekibi olmak üzere emeği geçen tüm laboratuvar çalışanlarına,

En sıkıntılı günlerimde bile benden desteğini ve şefkatini hiç esirgemeyen annem, babam ve zor zamanlarımda GÜÇ VE MORAL verici, gizli kahramanı eşime,

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM...

Dr.Yasemin ÖZDEMİR ŞAHAN

İzmir-2012

GİRİŞ:

Çocuklarda hipertansiyonun (kan basıncı yüksekliği) tanımı; kan basıncı değerinin yaş, boy ve cinsiyete göre 95.persantilde veya üzerinde olması durumudur. Son yapılan çalışmalarda çocukluk çağında hipertansiyon prevalansı %5 olarak bulunmuştur. 65 yaş üzerinde hipertansiyon %60'a ulaşmaktadır. Erken çocukluk çağında hipertansiyon etyolojisinde daha çok sekonder nedenler görülürken büyük çocuk ve ergen yaş grubunda ise %16-23 oranında esansiyel (primer) hipertansiyon görülmektedir. Çocukluk çağında primer hipertansiyon ve yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkisi son yıllarda ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiş ve giderek önem kazanmıştır. Çocukluk çağı hipertansiyonu erişkin yaş grubundaki son dönem böbrek yetmezliğinin yaklaşık %50 sinde etyolojik faktör olarak bulunmuştur. (1-6)

Hipertansiyonun komplikasyonları henüz çocukluk yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Çocukluk çağı hipertansiyonu erişkin dönemdeki kardiyovasküler sistem hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Primer hipertansiyonun ise obezite, uyku bozuklukları, bozulmuş glikoz toleransı, fiziksel aktivite azlığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir.(6-9,82) Hipertansiyonda hedef organ hasarının varlığı, tedaviye başlanması ve prognozun belirlenmesinde önemli bir belirteçtir. Endotelden salgılanan vazokonstriktör ve vazodilatör mediatörlerin dengesi ve bu dengeye etkisi olabilecek faktörler, hipertansiyonun kardiyovasküler sistem hasarında önemli bir rol üstlenmektedir. Enflamasyonun kardiyovasküler hastalıkların patogeneziindeki rolü bilinmektedir. Endotel inflamasyonu ise hipertansiyonda endotelial disfonksiyon oluşturarak hedef organ hasarı ve hipertansiyona bağlı mortalite ve morbiditeyi oluşturmaktadır. Ayrıca oluşan remodelling, hipertansiyonu ağırlaştırmakta ve kısır döngü yaratmaktadır.(10)

Çocukluk çağında primer hipertansiyonda hedef organ hasarı olarak kardiyovasküler sistem (kalp ve damarsal yapılar), böbrek ve göz etkilenmesi görülür. Çocuklarda primer hipertansiyon kardiyovasküler sistemde morfolojik

(karotis intima media kalınlığı artışı ve sol ventrikül hipertrofisi) ve fonksiyonel (endotelial disfonksiyon ve arteriyel katılık) etkilenme yaparak morbidite ve mortalite oluşturmaktadır. Kardiyovasküler hasarlanmada temel patoloji, arteriosklerosis gelişimidir. Hipertansiyon nedeniyle arter duvarında oluşan hemodinamik hasar ve inflamatuvar yanıtın artışı ile oluşan arteriyel katılık (stiffness), damar duvarındaki elastik doku kaybına bağlı olarak gelişen kan akımındaki sürekliliğin azalmasıdır. Arteriyel katılık, hem genel popülasyonda hem de hipertansif hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların ve kardiyovasküler hasarının güçlü bir belirteçidir. Hipertansiyonda oluşan vasküler remodeling ve vasküler resistansta artış sonucu karotis intima-media kalınlığı (cIMT) artışı ve sol ventrikül hipertrofisi gelişir. Hipertansiyonlu erişkinlerde cIMT ile hipertansiyon şiddeti ilişkili bulunmuştur. Hipertansif çocuklarda ise cIMT sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur.(11-20)

Hipertansif hastalarda kardiyovasküler hastalık geliştirme riski bireyler arasında farklılık göstermektedir. Bu da sadece geleneksel risk faktörleri ile değil bazı genetik faktörlerin etkisi ile açıklanabilir. Hipertansiyonun genetik temelini ise poligenik olduğu düşünülmektedir.(21-23) Alan Y. ve ark. tarafından yapılan çalışmada esansiyel hipertansiyondan sorumlu potansiyel genler (ACE, AGT, CYP11B2, MTHFR, NOS3) tanımlanmıştır ve bu durum birçok yeni çalışmaya konu olmuştur.(23) Hipertansiyon patogenezinde; endotel ve vasküler homeostazda görevli faktörlere ait tek nükleotid polimorfizmler (SNPs), haplotip ve genlerin etkili olduğuna; bunun da tek genlerle değil multipl loküslerin etkileşimi ile olduğuna inanılmaktadır. (24-34). Bu çalışmada amaç; primer hipertansiyonlu çocuklarda geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörlerinin (IL-6, VEGF, eNOS polimorfizmleri) kardiyovasküler etkilenme(morfolojik ve fonksiyonel anlamda) üzerine etkisinin araştırılmasıdır ve bu çalışma Türkiye’de yapılan ilk çalışmadır.

GENEL BİLGİLER:

1.HİPERTANSİYON TANIMI:

Çocuklarda hipertansiyonun (kan basıncı yüksekliği) tanımı; farklı zamanlarda üç kez yapılan kan basıncı ölçümünde, kan basıncı değerinin yaş, boy ve cinsiyete göre 95.persantilde veya üzerinde olması durumudur. Çocukluk çağı kan basıncı persantil eğrileri ile değerlendirilir. (Tablo 2) Bu amaçla 1977, 1987,1996 yıllarında NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) tarafından çalışma grupları oluşturulmuş, son olarak 2004 yılında NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program: The Fourth report on the diagnosis) çocuk ve adölesanlarda yüksek kan basıncı çalışma grubunun verileri dikkate alınarak, CDC büyüme eğrilerine göre çocukluk dönemi kan basıncı değerleri ve HT tanımlaması yapılmıştır. (48)(Tablo 1)

Tablo 1:Çocuklarda hipertansiyon tanımlaması:(48)

Normal	Sistolik ve diastolik basınç <90.p
Prehipertansiyon	Sistolik ve/veya diastolik basınç 90-95.p veya >120/80 mmHg
Evre 1 Hipertansiyon	Sistolik ve/veya diastolik basınç 95-(99.p+5) mmHg
Evre 2 Hipertansiyon	Sistolik ve/veya diastolik basınç \geq 99.p + 5mmHg

2. HİPERTANSİYON EPİDEMİYOLOJİSİ:

Dünyadaki çocukluk çağı hipertansiyon prevalansı aslında net olarak bilinmemekle birlikte değişik etnik gruplarda son yapılan çalışmalarda %5 olarak bulunmuştur. Yaşla beraber hipertansiyon prevalansı artarak 65 yaş üzerinde %60'a kadar ulaşmaktadır.(6) Türkiye'nin çeşitli yerlerinde yaşayan okul çağı çocuklarda HT prevalansı %6.25-12.3 olarak saptanmıştır. Çocukluk çağı hipertansiyon prevalansı açısından bölgesel varyasyonlar etnik grupların,diyet alışkanlıklarının,çevresel faktörlerin, ölçüm yöntemlerinin

TABLO 2:**ERKEK ÇOCUKLARDA YAŞ VE BOY PERSANTİLLERİNE GÖRE KAN BASINCI DEĞERLERİ**

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)								Diastolic BP (mmHg)							
		← Percentile of Height →								← Percentile of Height →							
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th		
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39		
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54		
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58		
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66		
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44		
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59		
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63		
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71		
3	50th	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48		
	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63		
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67		
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75		
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52		
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67		
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71		
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79		
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55		
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70		
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74		
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82		
6	50th	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57		
	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72		
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76		
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84		
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59		
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74		
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78		
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86		
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61		
	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76		
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80		
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88		
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62		
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77		
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81		
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89		
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63		
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78		
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82		
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90		

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50th	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

KIZ ÇOCUKLARDA YAŞ VE BOY PERSANTİLLERİNE GÖRE KAN BASINCI DEĞERLERİ

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

ve yaş gruplarının farklılığı gibi pek çok faktörden kaynaklanır.(49-50) Son yıllarda obezitede artma, beslenme alışkanlıklarındaki olumsuz değişiklikler sonucu yüksek kalori, yağ ve tuz içeren besinlerin tüketilmesi, fiziksel aktivitede azalma, uyku bozuklukları ve artan stres faktörüne bağlı olarak adölesanlarda hipertansiyon prevalansında artış saptanmış, özellikle obez çocuklarda oran %11-30'a kadar yükselmiştir. (51-52)

3. HİPERTANSİYON ETYOLOJİSİ:

Hipertansiyonun nedenleri yaşla değişir. Erken çocukluk çaığında hipertansiyon etyolojisinde daha çok sekonder nedenler görülürken büyük çocuk ve ergen yaş grubunda ise %16-23 oranında esansiyel (primer)

hipertansiyon görülmektedir. Yaş gruplarına göre en sık görülen nedenler görülme sırasına göre tablo 3 de belirtilmiştir.(1-5,53)

Tablo 3: Çocuklarda yaş gruplarına göre hipertansiyonun en sık nedenleri:

<i>YENİDOĞAN</i>	<i>0-1 YIL</i>	<i>1-6 YAŞ</i>	<i>7-12 YAŞ</i>	<i>13-18 YAŞ</i>
Renal arter trombozu	Aort koarktasyonu	Renal parankimal hastalık	Renal parankimal hastalık	Primer(birincil)
Renal arter stenozu	Renovasküler hastalık	Renovasküler hastalık	Renovasküler hastalık	İatrojenik
Renal ven trombozu	Renal parankimal hastalık	Aort koarktasyonu	Primer(birincil)	Renal parankimal hastalık
Konj. renal anomali		Endokrin nedenler	Aort koarktasyonu	Renovasküler hastalık
Aort koarktasyonu		Primer(birincil)	Endokrin nedenler	Aort koarktasyonu
Bronkopulmoner displazi			İatrojenik	Endokrin nedenler
Patent duktus arteriozus				
Kafa içi kanama				

3.1.Primer hipertansiyon:

Primer hipertansiyon terimi (esansiyel, idiopatik, birincil), etyolojisi net belirlenememiş hipertansiyon için kullanılır. Ergenler ve genç erişkinlerde kan basıncı yüksekliğinin en sık sebebidir. Vücudun sodyum içeriği ve kan basıncı arasında uygun dengeyi sürdüren böbrek mekanizmalarındaki anormallikler, glomerüler süzmede klinik olarak saptanamayan azalmalar, sempatik hiperaktivite, renin anjiyotensin sisteminde birincil işlev bozukluğu, insülin direnci ve mental stres gibi faktörlerin hepsi göreceli olarak sabit yüksek kan basıncının nedeni olabilir. Primer hipertansiyon sıklıkla aile öyküsü ile birlikte. Günümüzde obezite çocuklarda primer hipertansiyona eşlik eden önemli bir faktördür ve metabolik sendrom olarak bilinen hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi ve diabetes mellitus birlikteliği uzun dönemdeki kardiyovasküler morbidite sıklığındaki ana etkidir. (53-55)

Erişkin yaş grubunda en sık görülen hipertansiyon tipi primer hipertansiyon iken, çocukluk yaş grubunda ise 6-10 yaşından itibaren primer hipertansiyon tanımı başlamaktadır. Adölesan yaş grubunda ise erişkinde olduğu gibi primer hipertansiyon ilk sırayı almaktadır(13-15). Bu oran süt çocukluğu döneminde <%1 iken, okul çağı döneminde %15-30, adölesan yaş

grubunda bu oran %85-95 oranında karşımıza çıkmakta, sekonder hipertansiyon ise süt çocukluğu döneminde %99 iken, okul çağında %70-85 olup, adölesanda ise bu oran %5-15 olarak bildirilmektedir. (56-58). Genetik temeli poligenik olup pek çok patofizyolojik mekanizma ile ilişkilidir, aynı zamanda tek gen defektleri ile HT ilişkisi çocukluk döneminde tanımlanmıştır(57).

3.2.Sekonder hipertansiyon:

Sekonder hipertansiyon altta yatan başka bir hastalığa ikincil olarak gelişen hipertansiyon olarak tanımlanır. Etyolojide yer alan hastalıklar yaş gruplarına göre değişir.(Tablo 2 de sıklık sırasına göre belirtilmiştir.) Renal parankim hastalıkları(polikistik böbrek, multikistik displastik böbrek hastalığı, hidronefroz, kronik piyelonefrit, kronik böbrek yetmezliği) sekonder HT nin %75 ini oluşturur. Bunlar renovasküler anormallikler (renal arter stenozu veya trombozu ve renal ven trombozu) izler.(59,60) Çocuklarda akut-geçici ve kronik-kalıcı hipertansiyon sebepleri tablo 4 de sıralanmıştır.(61)

Tablo4: Çocuklarda akut ve kronik hipertansiyon sebepleri:

Kronik HT	
Renal	Kronik glomerulonefrit, interstisyel nefrit, kollagen vasküler hastalıklar, reflü nefropatisi, polikistik böbrek hastalığı, medüler kistik hastalık, hidronefroz, hipoplastik/displastik böbrek
Kalp/Damar	Aort koarktasyonu, renal arter stenozu, Takayasu arteriti
Endokrin	Hipertiroidizm, feokromositoma, primer aldosteronizm
İlaçlar	Kortikosteroidler, alkol, iştah kesiciler, anabolik steroidler, oral kontraseptifler, nikotin
Sendromlar	Alport sendromu, Williams sendromu, Turner's sendromu, nörofibromatozis, adrenogenital sendrom, Little sendromu
Akut HT	
Renal	Postenfeksiyöz glomerulonefrit, Henoch Schönlein vaskülit, hemolitik üremik sendrom, akut tubuler nekroz
Vasküler	Renal/renovasküler travma
Nörojenik	İntrakranial basınç artışı, Guillain Barré sendromu,
İlaçlar	Kokain, fensiklidin, amfetamin
Diğer	Yanık, ortopedik cerrahi, ürolojik cerrahi

4. KAN BASINCI ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ:

Ulusal Hipertansiyon Eğitim Programı'nın (NHBPEP) tavsiyelerine göre genel tarama ve rutin sağlıklı çocuk izleminde 3 yaşından sonra her çocuğun kan basıncının değerlendirilmesi yapılması önerilmektedir. Tablo 5'de belirtilen durumlarda ise 3 yaş altında fizik bakının bir parçası olarak KB ölçümünün yapılması önerilmektedir.(59-62)

Tablo 5: 3 yaş altı kan basıncı ölçülmesi gereken durumlar:

Prematüre,düşük doğum ağırlığı diğer yoğun bakım gerektiren yenidoğan komplikasyonları
Konjenital kalp hastalıkları
İdrar yolu enfeksiyonu, proteinüri
Bilinen böbrek hastalığı veya ürolojik malformasyon
Ailede konjenital böbrek hastalığı
Solid organ transplantasyonu
Kan basıncını yükselttiği bilinen ilaç kullanımı
Intrakraniyal basınç artışı
Sistemik hastalık varlığı

Uzun yıllardan beri KB ölçüm metotları ile ilgili tartışmalar sürmektedir. Fizyolojik prensipler çerçevesinde KB ölçüm yöntemleri direkt ve indirekt olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. En güvenilir sonuç direkt (intraarterial) KB ölçümü olduğu halde invaziv bir girişim gerektirdiğinden dolayı kullanımı kısıtlıdır. Bu nedenle indirekt ölçüm metodları geliştirilmiştir. Bunlar palpasyon, oskültasyon, doppler ve ossilometrik yöntemlerdir.(61-63)

Palpasyon yöntemi: Eski bir yöntemdir. Ölçüm için el yukarıya kaldırılıp avuç içi beyazlaşana kadar kol manşet ile sıkılır. Daha sonra saniyede 2-3 mmHg azaltılırken, avuç içinin ilk pembeleştiği basınç SKB olarak değerlendirilir. Bu yöntem ile sadece sistolik kan basıncı ölçülebilir. Palpasyon yöntemi ile elde edilen değer oskültasyon tekniğine göre bulunan değerden 10-12 mmHg daha düşüktür. Sık kullanılmaz.

Oskültasyon yöntemi: KB ölçümü en az 5-10 dakika dinlendikten sonra sandalyede oturur pozisyonda yüzü kan basıncını ölçen doktora

dönük, sağ koldan antekubital fossa kalp seviyesinde tutularak ölçülmelidir. Kullanılan manşonun uzunluğu sağ kolun çevresini tamamen saracak kadar, genişliği de omuzda akromion ile dirsekte olekranon arasında kalan kol mesafesinin 2/3'ünü kaplayacak biçimde olmalıdır. Manşon boyutları Tablo 6 da verilmiştir. Manşon şişirilirken radial nabız palpe edilmektedir. Radial nabız kaybolduktan sonra 20 mmHg daha şişirilerek 2-3 mm/sn hızla basınç azaltılırken steteskop ile brakial nabız dinlenerek ölçülmektedir. Sistolik kan basıncı değeri olarak Korotkoff -I, 12 yaşından küçük çocuklarda Korotkoff -IV, 12 yaşından büyük çocuklarda Korotkoff -V diastolik kan basıncı değeri olarak kabul edilmektedir. Bu ölçümde elde edilen sistolik kan basıncı, direk intraarterial sistolik kan basıncından 3 mmHg daha düşük, Korotkoff-V sırasındaki diastolik kan basıncı ise direkt intraarterial diastolik kan basıncından 9 mmHg daha yüksektir. Bu teknikte dikkat edilmesi gereken bir husus, ölçüm yapan kişinin işitme duyusunun sağlıklı olmasıdır. Sağlıklı bir KB ölçümü için dikkat edilmesi gereken kurallar Tablo 7 de verilmiştir.

Tablo 6: Kan basıncı ölçümünde kullanılan manşon boyutları: (61)

<u>Yas</u>	<u>Manşonun genişliği (cm)</u>	<u>Manşonun boyu (cm)</u>
Prematüre, yenidoğan	2,5- 4,0	5,0- 9,0
Süt çocuğu	4,0- 6,0	11,5- 18,0
Çocuk	7,5- 9,0	17,0- 19,0
Erişkin	11,5- 13,0	22,0- 26,0

Tablo 7: Kan basıncı ölçüm standartları: (61)

1. Ölçüme başlamadan önce kullanılacak aletlerin uygunluğu kontrol edilmelidir.
2. Ölçümü yapan kişi yeterli bilgi ve deneyime sahip olmalıdır.
3. Ölçüm rahat bir ortamda, dinlenmiş ve anksiyete bulguları olmaksızın yapılmalıdır.
4. Kişiye ölçümün içeriği, amacı ve ölçüm sırasında alacağı pozisyon anlatılmalıdır.
5. Ölçüm sırasında kişinin kolunu sıkkan hiçbir şey olmadan oturur pozisyonda ve ölçülen kol (sağ kol) kalp hizasında iken yapılmalıdır.
6. Ortostatik hipotansiyonu önlemek için kişi en az 3-5 dk kadar ölçümün yapılacağı pozisyonda tutulmalıdır.
7. Sistolik ve diastolik kan basınçları beraber kaydedilmelidir.
8. Üç değişik zamanda ve her defasında iki kez ölçüm yapılmalıdır.

Ossilometrik yöntem: Son yıllarda KB ölçümünde ossilometrik yöntemlerden yararlanma olanağı doğmuştur. Bu teknik özellikle ölçüm sırasında uyum sorunu yaşanan küçük çocuklarda ve yenidoğanlarda kullanılmaktadır. Ossilometrik ölçüm tekniklerinde sistolik kan basıncı ve ortalama arter basıncı, manşon şişirildikten sonra arterial pulsasyonların yansımaları ile belirlenir. Bu cihazlarla ortalama arterial basınç saptanır. Cihazı üreten firmanın yerleştirdiği algoritma ile SKB/DKB'nin öğrenilmesi sağlanır. Bu cihazlarla elde edilen kan basıncı değerleri oskültasyon tekniği ile ölçülen kan basıncı değerlerine yakındır. Ancak bu cihazlar sık kalibre edilmelidir.

Doppler yöntemi: Bu teknik ile ölçülen kan basıncı sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncına oranla çok daha doğru olarak saptanır. Gerek ossilometrik gerekse doppler tekniği ile elde edilen değerlerin karşılaştırılacağı yaşa, cinsiyet ve antropometrik boyutlara göre düzenlenmiş standart tablolar henüz tam olarak geliştirilememiştir. Bu durum söz konusu aletlerin kullanım ve güvenilirliğini sınırlamaktadır.

Yaşam içi kan basıncı izlemi (Ayaktan kan basıncı monitorizasyonu): Ayaktan kan basıncı izlemi, hastanın kendi ortamında 24 saat boyunca kan basıncı ölçümü sağlayan bir yöntemdir. Endikasyonları tablo 8 de sıralanmıştır. En sık kullanım alanı beyaz önlük hipertansiyonudur ki bu durum çocuk hastalardaki hipertansiyonun %45'ini oluşturur.(64) YİKBİ için kullanılan sistem, kola takılan uygun boyutta bir manşon, pilli kayıt ünitesi ve kayıtları değerlendiren bilgisayar sisteminden oluşur. YİKBİ cihazı ossilometrik yöntem ile ölçüm yapmaktadır. Ossilometrik yöntemde, manşonun şişirilmesiyle cihazdaki otomatik sensör arterdeki dalgalanmaları algılamaya başlar ve en yüksek dalgayı ortalama arterial KB olarak kaydeder. Dalgaların yükselirken ve alçalırken oluşturduğu eğim göz önüne alınarak programlanmış olan algoritma ile sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı hesaplanır. Ortalama kan basıncındaki gece %10'un üzerindeki düşüş (uyku/uyanıklık <0.9) dipper, daha altındaki düşüş non-dipper kabul edilir. Non-dipperlerdeki uç organ hasarı daha sık görülmektedir. Ölçüm sırasında Task Force kriterlerine göre hastaya uygun manşon boyutu seçildikten sonra dominant olmayan kola uygulanmaktadır. Uyanırken 20, uyurken de 30

dakikada bir ölçüm yapılmalı ve ölçüm sonucunu hasta görmemelidir. Cihaz çocuğun günlük aktivitesini kısıtlamamalıdır. Yaşam içi kan basıncı izlemi ile 24 saatlik veriler elde edildikten sonra çocuğun yaşı, cinsiyeti ve boyu dikkate alınarak yorumlanması gerekir. Değerlendirme için kan basıncı yükü ve hiperbarik indeks gibi farklı analiz yöntemleri geliştirilmiştir.

Kan basıncı yükü: Yaş, cinsiyet ve boya göre düzenlenmiş persantil tablosunda 90. persantil üzerindeki ölçüm sayısının, toplam ölçüm sayısına oranı (%) olarak tanımlanmıştır. Kan basıncı yükü %25 olanlar hipertansiyon olarak değerlendirilir. Yapılan çalışmalarda KB yükü %40'ın üzerinde olan olgularda ciddi hedef organ tutulumu gösterilmiştir.

Hiperbarik indeks: Yaş, cinsiyet ve boy persantiline göre 90. persantile uyan KB'den yüksek olan ölçümlerin oluşturduğu eğri ile 90. persantile uyan eğrinin altında kalan alanların oranı olarak tanımlanmaktadır. Bütün çalışmalara rağmen YİKBİ ile elde edilen verilerin yorumlanmasında güçlükler devam etmektedir. Çocuklarda YİKBİ yapılırken aktiviteleri göz önünde bulundurulmalıdır. Son yıllarda YİKBİ sırasında çocukların aktivitelerinin aktigraf ile kaydedilmesi önerilmektedir.(61-63)

Tablo 8: Yaşam içi kan basıncı ölçümü yapılması gerekli durumlar (48)

1. Beyaz gömlek hipertansiyonu
2. İlaç direnci
3. Hipertansiyon tedavisi esnasında hipotansiyon bulguları olanlar
4. Otonomik disfonksiyon
5. Gün içinde farklı değerler gösteren kan basıncı ölçümleri
6. Sınırdaki hipertansiyon olgularının tanımlanması
7. Hedef organ zedelenmesinin izlenmesi
8. Sekonder hipertansiyonda mevcut nondipper özelliğinin ortaya çıkarılması
9. Antihipertansif tedavi etkinliğinin izlemi

5.HİPERTANSİYONLU HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ:

5.1. KLİNİK YAKLAŞIM:

Çocuklardaki hipertansiyonun sıklıkla bir bulgu veya yakınmaya sebep olmaması nedeniyle her fizik bakıda 3 yaşından büyük çocukların kan basıncı ölçülmelidir. Bununla birlikte ciddi hipertansiyonu olan hastalar baş ağrısı, görme bozukluğu, bulantı-kusma ve burun kanaması yakınması ile hekime başvurabilirler. Hipertansif acil ise yaşamı veya hedef organı tehdit edici komplikasyonlara (ensefalopati: konvülsiyon, inme ve fokal defisitler; kalp yetersizliği, miyokard enfarktüsü, akciğer ödemi, dissekan aort anevrizması, akut böbrek yetersizliği vb) yol açan ciddi hipertansiyon olarak tanımlanır.(53)

Kan basıncında sadece hafif yükselmeler saptanan çocuk ve ergenlerde ilave incelemeler yapılmadan önce hipertansiyonun süregenliği kesinleştirilmelidir. Değerlendirmenin kapsamı çocuğun yaşı, hipertansiyonun ciddiyeti, hedef organ hasarının boyutu ve uzun dönem risk etmenlerinin varlığı ile ilişkilidir. Güncel yaklaşımlar 95. persantilin üzerinde sürekli hipertansiyonu olan tüm olguların tam olarak değerlendirilmesini önermektedir. (53-55)

Hipertansif çocukların değerlendirilmesi ayrıntılı bir anamnez ve tam fizik bakı ile başlar. Semptom ve/veya bulgular (kilo kaybı, ateş, solukluk, baş ağrısı, hirsutizm, üfürüm, nabız farklılığı) ek hastalık varlığı ayrıntılı değerlendirilmelidir. Geçmişte ve şu anda kullandığı ilaçlar (amfetamin, kafein, NSAİ, siklosporin, doping etkili ilaçlar) ve ek diyet destekleri (aşırı tuz alımı, aktif veya pasif sigara içiciliği, bitkisel ajanlar-mahuang vs.) sorgulanmalıdır. Özgeçmişte neonatal öykü (doğum kilosunu, neonatal asfiksi, umbilikal arter kateterizasyonu, bronkopulmoner displazi), obezite, beslenme alışkanlıkları, uyku bozuklukları, uykuda düzensiz solunum (horlama ve obstruktif uyku apnesi), soygeçmişte ise ailede hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık varlığı etyoloji açısından yol göstericidir. Ulusal Hipertansiyon Eğitim Programı (NHBPEP) hekime

yardımcı olması için çocukluk çağı hipertansiyonu tanı ve tedavisinde algoritma geliştirmiştir (şekil-1).

5.2.HEDEF ORGAN ETKİLENMESİ:

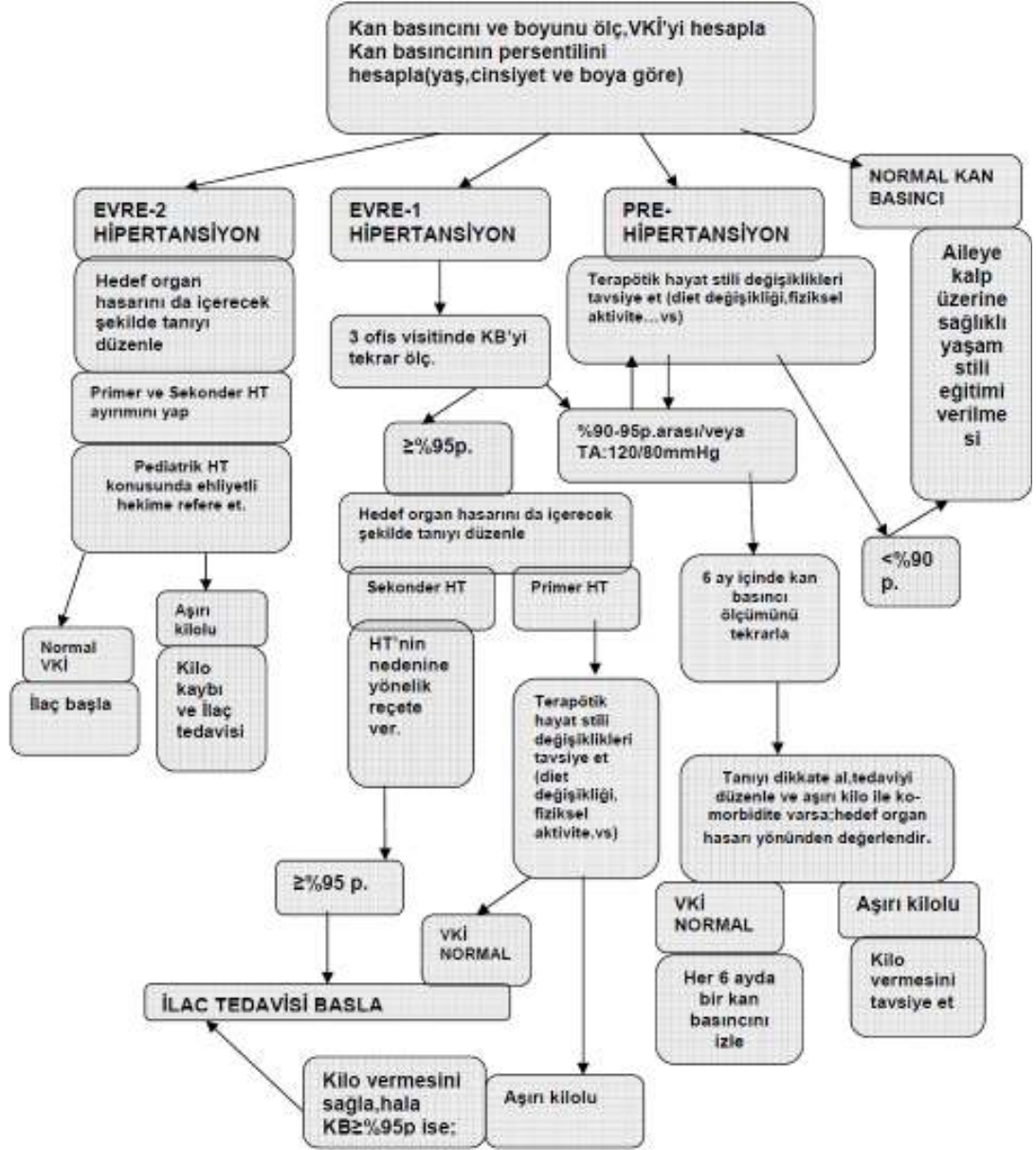
Hipertansiyona yaklaşımda hedef organ hasarının belirlenmesi tedavi kararında ve prognozun belirlenmesinde önemli bir faktördür. Ağır ve tedavisiz hipertansiyon olgularının %75inde en az bir hedef organ etkilenmesi mevcuttur.(65) Hipertansiyonun komplikasyonları henüz çocukluk yaşlarında ortaya çıkabilmektedir. Çocukluk çağı hipertansiyonu erişkin dönemdeki kardiyovasküler sistem hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. (6-9)

5.2.1 KARDİOVASKÜLER SİSTEM ETKİLENMESİ:

Ağır ve tedavisiz HT olan olguların %75' inde en az bir hedef organ hasarı saptanmaktadır. Hipertansiyonun tedavi kararında ve hastalığın prognozunda önemli bir faktör olan hedef organ hasarının non invaziv ve sensitif göstergesi gereklidir. Özellikle kardiyovasküler sistemde gelişen hasar, hastalığın mortalitesini arttırmaktadır. Bu açıdan bakıldığında özellikle kardiyovasküler sistem taraması hastalar için önem taşır.(69)

Hipertansiyon, endotel disfonksiyon aracılığı ile damar hastalığı oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir etki mekanizmasıdır. Hipertansiyonun yarattığı hemodinamik stres sonucu NO salınımında azalma, endotelin 1 ve ACE gibi mediatörlerde artış gerçekleşir. Bunların sonucunda vazodilatasyonda azalma, vazokonstriksiyon ve vasküler büyüme faktörlerinde artış oluşur. Oluşan vasküler remodeling ve vasküler resistansta artış hipertansiyonda temel patogenezi oluşturmaktadır. Endotel inflamasyonu ise hipertansiyonda endotelial disfonksiyon oluşturarak

Şekil1: Çocuklarda Hipertansiyon Tanı ve Tedavisine yaklaşım



kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi oluşturmaktadır. Ayrıca oluşan remodelling, hipertansiyonu ağırlaştırmakta ve kısır döngü yaratmaktadır.(10)

Hipertansiyonda kardiyovasküler hasarda temel patoloji, endotelial hasarlanma ile olan arteriosklerosis gelişimidir. Arterioskleroz, büyük ve orta boy elastik arterlerde diffüz kalınlaşma ve katılık olarak tanımlanmaktadır. Damar duvarının hem intima hem de media tabakasında oluşan patolojik

değişiklikler, arter duvar kalınlığında artışa neden olur. Atheroskleroz ise arteriosklerosisin bir formu olup, büyük ve orta boy arterlerin intima tabakasında fokal lezyonlar ile karakterizedir. Hipertansiyon hem arterioskleroz hem de ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyon nedeniyle arter duvarında oluşan hemodinamik hasar ve inflamatuvar yanıtın artışı bu patolojilerin oluşuma neden olur. Arteriyel katılık, hem genel populasyonda hem de hipertansif hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların ve kardiyovasküler hasarının güçlü bir belirteçidir.(69) Arteriyel katılık (stiffness), damar duvarındaki elastik doku kaybına bağlı olarak gelişen kan akımındaki sürekliliğin azalmasıdır. Arter duvarında oluşan hasar (ateroskleroz ve/veya arterioskleroz), arteriyel duvardaki elastin kollajen oranının azalmasına ve arteriyel katılığın (stiffness) artmasına neden olur.(15) Arteriyel katılığı ölçmek için kullanılan parametrelerden biri arttırma (augmentasyon) indeksidir (Alx). Bu indeks, nabız basıncıyla bölünmüş yansıyan dalga formlarına bağlı olan ilave basınç yükünün oranı olarak tanımlanır .(16) Arteriyel katılık ölçümü için üç farklı non invaziv yöntem mevcuttur. 1) arteriyel basınç dalga formlarının analizi, 2) sistolik basınç ile oluşan arterin uzunluklardaki değişiklik 3) nabız dalga hızının ölçümü (pulse-wave velocity –PWV). PWV ölçümü arteriyel katılığın değerlendirilmede en iyi yöntem olarak karşımıza çıkar.(69)

Hipertansiyon, arteriyel duvarda patolojik yeniden yapılanma (remodeling) oluşturarak hem intima hem de media tabakasında orantısız kalınlaşmaya yol açar. Bu durum erken aterosklerosisin ilk bulgusudur. Yapılan çalışmalarda karotis intima media kalınlığı (cIMT) artışının kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hipertansif çocuklarda ise cIMT sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur.(19,21) Sağlıklı çocuklarda normal cIMT değeri yaş gruplarına göre değişkenlik göstermekte olup ortalama 0.39 ± 0.04 olarak belirlenmiştir. (17-19,68) cIMT arteriyel hasarın ve hipertansif hastalarda kardiyovasküler hastalık değerlendirmesi için erken göstergedir. B-mod ultrason ile cIMT değerlendirilmesi kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk belirleyicidir.(69)

Hipertansiyonda artmış sistolik kan basıncı ve buna bağlı artış gösteren nabız basıncı, periferik rezistansta artışa ve arteriyal katılık artışına yol açmaktadır. Damar direncinde ortaya çıkan artış sol ventrikül iş yükünü önemli ölçüde arttırarak, kardiyak hipertrofiye yol açar.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hipertansiyonlu hastalarda uç organ etkilenmesi olarak kendini gösteren endotelial hasarlanmada birçok proinflamatuvar sitokin görev aldığı gösterilmektedir. Bunlardan biri olan İnterlökin-6 (IL-6), endotel ve düz kas hücreleri, lenfosit, monosit, fibroblast, hepatosit ve adipositten salgılanan, akut faz reaktanlarının sentezini uyaran bir sitokindir. Pek çok çalışmada vasküler inflamatuvar süreçle ilişkili rolü gösterilmiştir. Yine IL-6 polimorfizminin kronik periodontit, koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom, polikistik over sendromu, korioamnionit gibi inflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. (38-44)

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), bugüne kadar bilinen en potent anjiogenik faktörlerden biridir ve endotelial bütünlüğün bir endojen regülatörüdür. Hayvan çalışmaları, damar hasarı sonrası lokal VEGF salınımının endotelial rejenerasyonu teşvik ettiği ve endotel-bağımlı gevşemeyi hızlandırdığını göstermiştir. VEGF-A'nın anjiogeneizde major rol oynadığı, kapiller formasyon ve permeabilite üzerine etkileri bilinmektedir. Böylelikle yara iyileşmesi, tümör büyümesi, maküler dejenerasyon, diabetik vasküler hastalıklar, koroner ve periferik vasküler hastalıklar, inme patogenezindeki rolü açıklanabilir. (45-46)

Nitrik oksit sentetaz (NOS), L-argininden nitrik oksit sentezini katalizleyen enzimdir. Oluşan nitrik oksit ise vazodilatasyondan sorumludur, böylelikle damarsal inflamasyon (lökosit adhezyonu, düz kas migrasyonu ve proliferasyonu) ve trombosit agregasyonu engellenir. Dağılım, fonksiyon ve regülasyon olarak 3 farklı NOS geni bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda adı geçen NOS3 olarak bilinen, endotelial NOS (eNOS) genetik polimorfizmi, iskemik inme, ateroskleroz, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü gibi birçok damarsal hastalıkta rol oynamaktadır.(47)

Hipertansif hastalarda kardiyovasküler hastalık geliştirme riski bireyler arasında farklılık göstermektedir. Bu da sadece geleneksel risk faktörleri ile değil bazı genetik faktörlerin etkisi ile açıklanabilir. Hipertansiyonun genetik temelini ise poligenik olduğu düşünülmektedir.(21-22) Alan Y. ve ark. tarafından yapılan çalışmada esansiyel hipertansiyondan sorumlu potansiyel genler (ACE, AGT, CYP11B2, MTHFR, NOS3) tanımlanmıştır.(23) Hipertansiyon patogenezinde; endotel ve vasküler homeostazda görevli faktörlere ait tek nükleotid polimorfizmler (SNPs), haplotip ve genlerin etkili olduğuna; bunun da tek genlerle değil multipl loküslerin etkileşimi ile olduğuna inanılmaktadır. (24-34).

5.2.2.GÖZ ETKİLENMESİ

Altı-sekiz yaşındaki çocuklarda sistolik kan basıncının 10 mmHg artması her yıl için retinal arteriollerde 1.43-2.08 µm daraldığı bildirilmiştir. Dolayısıyla hipertansif retinopati bulguları hipertansiyonun hem süresi hem de hedef organ hasarı hakkında bilgi verir (53,66).

5.2.3.BÖBREK ETKİLENMESİ

Hipertansiyon nedeniyle böbreğin arteriyol ve arterlerinin etkilenmesi ile böbrek hastalığı ortaya çıkar. Başlangıçta arteriyoller etkilenirken zamanla kortekse yerleşmiş olan glomerüllerde hiyalinizasyon, tubülüs atrofisi, stromada artış görülür. Makroskopik olarak kortekste yer yer atrofik alanlar görülür. Böbrek yüzeyi düzgün değildir. Nefron kaybı az ise böbrek hafifçe küçülmüştür. Daha ilerlemiş olgularda renal arteriyol ve küçük arterlerde, aterosklerotik kalınlaşmalar, lümen tıkanması ve nefrosklerozun oluşumu ile böbrek yüzeyi granüler bir görünüm kazanır. Böbrek kan akımının azalması sonucu, glomeruler filtrasyon hızının azalması kanda üre ve kreatinin artışı, zamanla böbrek yetersizliği ortaya çıkar. Böbrek etkilenmesinin en erken göstergesi ise mikroalbuminüridir. (65)

6.HİPERTANSİYON PATOGENEZİ:

Hipertansiyon, bir kan basıncı regülasyonu bozukluğudur. Sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyondan sorumlu tek bir etiyoloji veya patofizyolojik mekanizma yoktur. Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel ve adrenal gland arasındaki karmaşık etkileşimle sağlanır. Bu etkileşim, kişinin kan basıncı fenotipine etki eden genetik bir altyapı üzerinde gerçekleşir. Bu genetik yatkınlık ise, kişinin kan basıncını düzenleyen ve kan basıncı üzerinde yükseltici veya düşürücü etkileri olan birçok genin birbirine olan üstünlüğü veya çekinikliği ile belirlenir. Bu genetik altyapı üzerinde kişinin yaşam tarzı, sosyoekonomik durumu, çevresel faktörleri, demografik ve metabolik özelliklerini belirleyen birçok faktörün etkileşimiyle kan basıncı değişiklikleri belirlenir.(67)

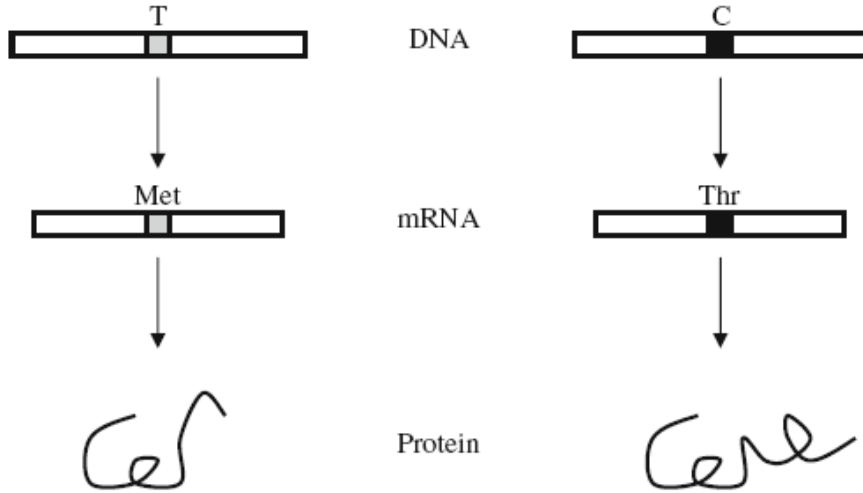
Kan basıncı, sistemik arteriyel dolaşımdaki kanın, damar duvarına yaptığı basıncı ifade eder. Kan basıncı, kalbin atım hacmi, ejeksiyon hızı, arteriyel sistemin diyastol sonucundaki hacmi, arter duvarının elastikiyeti, periferik damar direnci ve kanın vizkozitesi tarafından etkilenirse de esas belirleyici, kalp debisi ve periferik damar direncidir. Hipertansif hastaların tipik hemodinamik bulgusu, artmış periferik vasküler dirence eşlik eden normal kalp debisidir.(61,67)

Primer Hipertansiyon Patogenetik Faktörler:(50,67)

- 1-Hemodinamik Değişiklikler
 - a)Kardiyak değişiklikler
 - b)Periferik arter değişiklikleri
 - 2- Genetik Etkenler
 - 3- Aşırı Tuz Alımı
 - 4- Renal Sodyum Retansiyonu
 - 5- Renin-angiotensin sistem değişiklikleri
 - 6- Stres ve aşırı sempatik aktivite
 - 7- Hücre membran değişiklikleri
 - 8- Endotel disfonksiyonu
 - 9- İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi
 - 10-Obezite
 - 11-Diğer olası mekanizmalar
 - 12- Katkıda bulunan faktörler
- Sigara-Alkol-Fiziksel inaktivite

6.1.GENETİK YATKINLIK:

Hipertansiyon patogeneğinde genetik faktörlerin %30-50 oranında etkili olduğu bildirilmektedir.(70) Bu faktörler monogenik ve poligenik olarak ayrılır. Hipertansif hastaların küçük bir azınlığında Mendel kalıtımına uyan genetik bozukluk vardır. Bu monogenik mutasyonların sayısı az olmakla birlikte potansiyel olarak henüz bilinmeyen ve hipertansiyona yol açan mutasyonlar olabilir.(67) Bu monogenik hipertansiyon sendromları arasında Familial hiperaldosteronizm Tip 1 ve Tip 2, Konjenital adrenal hiperplazinin hipertansif formu,11-β-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği, Liddle sendromu, Mineralokortikoid reseptör mutasyon aktivasyonu sayılabilir. Hipertansiyonun multifaktöriyel bir antite olması nedeniyle birçok sistemi (böbrekler, kalp, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, vasküler sistem, otonomik sinir sistemi gibi) ilgilendiren poligenik temelinin olduğuna inanılmaktadır.(71) Ayrıca hipertansif hastalarda hedef organ hasarı geliştirme riski bireyler arasında farklılık göstermektedir. Bu da ancak klasik risk faktörleri ile değil poligenik faktörlerin etkisi ile açıklanabilir. Caulfield ve ark. tarafından yapılan çalışmada anjiyotensinojen (AGT) gen loküsündeki moleküler varyantın esansiyel hipertansiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) polimorfizminin, sempatik sistem aktivasyonu yapmadan primer hipertansiyona yol açtığı bulunmuştur. (72) Kumar ve ark. , ACE, AGT ve NOS3 gen polimorfizminin NO seviyeleri ve ACE aktivitesi üzerinden hipertansiyonla ilişkili olduğunu göstermiştir. (73) Alan Y. ve ark. tarafından yapılan çalışmada esansiyel hipertansiyondan sorumlu potansiyel genler (ACE, AGT, CYP11B2, MTHFR, NOS3) ve bunların genetik polimorfizmi tanımlanmıştır.(23) Genetik polimorfizm fenotiplerinin, genin kodladığı proteinde yapısal farklılıklar yaratarak veya gen ekspresyonunda değişiklikler yaratarak, değişik gen kesimleri yaparak, mRNA stabilitesini değiştirerek etkili olduğu düşünülür.(35) (ŞEKİL-2) Bu açıdan bakıldığında hipertansiyonlu hastalarda mutasyonların ve genetik polimorfizmlerin saptanması erken tanı ve hedef organ tutulumunun öngörülmesi açısından önem taşımaktadır.



ŞEKİL-2: SNP'lerin protein yapısına olası etkisi

Çalışmamıza konu olan mediatörlerden biri olan IL-6, 7. kromozomun kısa kolunda kodlanır. (7p21) Değişik etnik gruplarla yapılan pek çok çalışmaya göre IL-6 genetik polimorfizminin primer hipertansiyon ve kardiyovasküler sistem hastalıkları ile ilişkisi karmaşıktır. Bazı çalışmalarda promoter SNP -174 G/C polimorfizminin kardiyovasküler sistem komorbiditesi üzerine etkili olduğu bulunmuştur.(35-37) Aker S. ve ark. tarafından, Almanya'da, 463 yetişkin kronik diyaliz hastası ile yapılan çalışmada IL-6 geninde (-174G/C polimorfizmi) CC genotipi taşıyan hastalarda kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin daha fazla olduğu saptanmıştır.(89) Yine Tunus'ta, 418 koroner arter hastası ve 406 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada Avrupa'da daha sık saptanan bu polimorfizmin Tunus'ta daha az görüldüğünü ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırmadığı öne sürülmüştür.(90) Çin'de yapılan bazı çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. İspanya'da 106 obez Kafkas gönüllü ile yapılan çalışmada IL-6 -174 G/C polimorfizminin C allel baskınlığında obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların (hipertansiyon, insulin rezistansı, ateroskleroz) anlamlı olarak daha sık görüldüğü gösterilmiştir. (91) Letonya'da yapılan bir pilot çalışmada 606 erkek, obez, koroner kalp hastası ile çalışılmış ve IL-6 -174 G/C polimorfizminin ve C allel taşıyıcılığının insulin rezistansı ile belirgin

ilişkili olduğu bulunmuştur. (92) Bununla birlikte Çin'de 207 hipertansif, 217 normotansif gönüllü ile yapılan çalışmada ise GG fenotipinde hipertansiyon sıklığının daha fazla olduğu, ayrıca GG fenotipinde plazma plazminojen aktivatör inhibitör(PAİ) düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(93) Son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile hemodiyaliz yapılan hastalarla Londra'da yapılan çalışmaya göre; C allel taşıyan bireylerde hipertansiyon sıklığı ve sol ventrikül kitlesinde artış saptanmıştır.(94)

eNOS geni 7q35–7q36 gen loküsünde kodlanmaktadır.(26 ekzon) eNOS değişik genetik polimorfizleri ve bunların koroner arter hastalığı, inme, hipertansiyon ve preeklampsi üzerine etkileri konusunda birçok çalışma yürütülmüştür. Bunlardan en sık çalışmalara konu olan eNOS ekzon 7'de yerleşim gösteren 894G→T polimorfizmi Japon popülasyonunda artmış koroner spazm, miyokard enfarktüsü, plasental ayrılma ve esansiyel hipertansiyonla ilişkili bulunmuştur. Bunun aksini gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır.(95) Aynı genetik polimorfizm üzerinde çalışılan ve Türkiye'de, erişkin 69 hasta ve 73 kontrol ile yapılan çalışmada, G894T polimorfizminin her iki grup arasında anlamlı fark göstermediği bulunmuştur.(96) Hindistan'da 50 sağlıklı, 50 preeklampsili gebe ile yapılan çalışmada G894T(Glu298Asp) gen polimorfizminin hem genotip hem de allel sıklığı açısından fark yaratmadığı bulunmuştur.(97) eNOS'un en sık çalışılan 3 genetik polimorfizmini konu alan, 19284/26003 vaka/kontrol içeren bir meta-analiz çalışmasında Asya halkında G894T polimorfizminin hipertansiyonla ilişkili olduğu öne sürülmüştür.(98) Asya toplumu üzerinde yapılan çalışmalarda hipertansiyon ve G894T polimorfizmi, T allel sıklığı arasında anlamlı ilişki gösterilmekle birlikte Avrupa'da yapılan çalışmalarda anlamlı fark bulunmamıştır. Yine Brezilya'da obez-obez olmayan hipertansif ve normotansif çocuklar üzerinde yapılan çalışmada allel dağılımlarında kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır.(99-101)

VEGF-A geni, 6.kromozomda kodlanmaktadır. VEGF'nin vücuttaki anjiyogenik rolü ve önemi bilinmektedir. Bu açıdan patogeneizde vasküler endotelin yer aldığı birçok hastalık ile ilişkisi ve bu duruma yol açabilecek

genetik polimorfizmleri birçok çalışmaya konu olmuştur. Türkiye’de Altinkaya SO. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada endometriozisli kadınlarda -460C>T polimorfizminin genotip ve allel sıklığının kontrol grubuna göre değişmediği ancak +405C>G haplotiplerinin ve G allel sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandığı görülmüştür.(106) Churchill AJ. ve ark. tarafından 45 vaka/94 kontrol ile yapılan çalışmada VEGF polimorfizmlerinin yaşla ilişkili maküler dejenerasyondaki anlamlı rolü gösterilmiş ve özellikle -460C>T polimorfizminde T allel, +405C>G polimorfizminde C allelin yaşla ilişkili maküler dejenerasyonla kuvvetli beraberliğine değinilmiştir.(102) Chen Y. ve ark. tarafından 418 romatoid artritli hasta ile yapılan çalışmada -460C>T polimorfizmi anlamlı olarak iskemik kalp hastalığı ve/veya akut miyokard enfarktüsü ile ilişkili bulunurken +405C>G polimorfizmi etkisiz olarak saptanmıştır.(103) İran’da diyabetik hastalarla yapılan bir çalışmada ise +405C>G polimorfizmi ve proliferatif diyabetik retinopati birlikteliği gösterilmiştir.(104) Yine İran’da diyabetik hasta popülasyonu ile yapılan başka bir çalışmada +405C>G polimorfizminin albuminüri üzerine etkisi araştırılmış ve G allelinin diyabetik hastalarda albuminüri ile ilişkili olmadığı bulunmuştur.(105) Palmirotta ve ark. tarafından İtalya’da erişkin yaş grubu ile yapılan çalışmada esansiyel hipertansiyon ve VEGF promoter bölgedeki -152G/A ve -116G/A polimorfizmlerinin anlamlı birlikteliği gösterilmiştir.(107) Budapeşte’de preeklampsili hastalarla yapılan bir çalışmada VEGF+405 C allel taşıyıcılarında preeklampsi ve proteinüri daha yüksek oranda görülmüştür.(118)

6.2.ENDOTEL DİSFONKSİYONU:

Arteriyel hipertansiyon fonksiyonel ve morfolojik olarak vasküler anormalliklerle karakterizedir. Vasküler endotel, damar tonusunu ve yapısını düzenlemede çok önemli bir role sahiptir.(75) Bu açıdan, vasküler endotel disfonksiyonun primer hipertansiyon patogenezindeki rolü son yıllarda giderek önem kazanmıştır.

Vasküler endotelden salgılanan nitrik oksit (NO), vasodilatasyonu sağlayarak, hipertansiyon patogenezinin ilk basamağı olan trombosit agregasyonu ve inflamasyonu önleyip damarı tromboz ve aterosklerozdan korur. Defektif NO üretimi erken dönem primer hipertansiyonlu hastalarda görülür ve azalmış NO üretimine bağlı olarak artmış oksidatif stres ve vazokonstriksiyon ile ilişkilidir. Ayrıca hipertansiyonlu hastalar, kardiyovasküler risk göstergesi olan ve Avrupa kılavuzlarına göre hipertansiyonun tanı ve tedavisinde bir belirleyici olarak kullanılan artmış arteriyel katılık (stiffness) ile karakterizedir.(74-75) Damarsal yapıların kompliansını kaybetmesi olarak tanımlanan arteriyel katılık, 'pulse-wave velocity(PWV)' ve 'augmentation index' ile ölçülür.(69) Hipertansiyonun yarattığı hemodinamik stres sonucu NO salınımında azalma, endotelin 1 artışı ve ACE artışı gerçekleşir. Diğer bir kontrol yolağı da endotelden salınan adhezyon molekülleridir. (Vascular cell adhesion molecul-1, intercellular adhesion molecul, E-selectin) Bu moleküllerin artışı ile damar duvarına monosit adezyonu gerçekleşir. Bunun yanında birçok biyolojik aktif ajan adipöz doku ve damar endotelinden salgılanır.(Reaktif oksijen radikalleri, proinflamatuvar ve inflamatuvar moleküller [interlökin1 β , interlökin-6, tümör nekroz faktör, C-Reaktif protein], anjiogenik faktörler [vasküler endotelial büyüme faktörü], hemostaz modüle edici birleşenler [plazminojen aktivatör inhibitör-1, tromboksan A2], akut faz reaktan proteinleri [C-reaktif protein, serum amiloid A] gibi).(74) Bunların sonucunda vazodilatasyonda azalma, vazokonstriksiyon ve vasküler büyüme faktörlerinde artış oluşur. Oluşan vasküler remodeling ve vasküler resistansta artış hipertansiyonu ağırlaştırarak bir kısır döngü yaratır.

7.HİPERTANSİYON TEDAVİSİ:

Hipertansiyonlu hastaya yaklaşımda saptanan hipertansiyonun tipi, oluşturduğu semptomlar yanı sıra eşlik eden tıbbi sorun varlığı, hedef organ hasarı veya risk faktörleri bulunması, hastanın yaşı, hipertansiyonun evresi

ve önceden tedavi yapıldı ise alınan yanıt, tedavi başlanması ve yönlendirilmesinde etkin olmaktadır.

NHBPEP'in (National High Blood Pressure Education Program Working Group), en son önerileri doğrultusunda, prehipertansiyon ve evre I hipertansiyon aşamalarında bulunan her çocuğa ilaç dışı önlemler ile yaşam şekli değişiminin uygulanması önerilmektedir. Evre 2 hipertansiyon, semptomatik hipertansiyon, sekonder hipertansiyon, hipertansif hedef organ hasarı, Tip 1 ve 2 diyabet ile non-farmakolojik önlemlere rağmen hipertansiyonun devam eden hasta gruplarında ise ilaç tedavisi önerilmektedir.(48)

7.1.NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ:

HASTA VE AİLENİN EĞİTİMİ

Hipertansiyonlu hastanın genellikle yaşam boyu takibi ve tedavisi gerekeceğinden ailenin bilinçlendirilmesi, yaşam tarzının değiştirilmesi, tedaviye uyum açısından önem taşımaktadır. Kan basıncı kontrolü sağlanmayan hastaların %50'sinde tedaviye uyum sorunu bulunmaktadır.(53)

KİLO VERME VE EGZERSİZ:

Çocukluk yaş grubunda üç obez hastadan birine hipertansiyon eşlik etmektedir. Yapılan kontrollü çalışmalarda sadece vücut kitle indeksinde %10'luk azalma ile 8-10mmHg kan basıncında azalma saptanmıştır.(53) Son yayınlanan NHBPEP kılavuzuna göre yaşam tarzı değişikliği, egzersiz, tuz ve yağdan fakir-liften zengin beslenme ile de ek faydalar sağlanır.(48,76-77) Erişkin yaş grubunda normal diyetle alınan günlük 8-10 gr tuzun kısıtlama ile 4-5 gr/gün'e düşürülmesi ile anlamlı kan basıncı kontrolü sağlanmıştır. Çocuklarda önerilen tuz alımı 4-8 yaş arasında günde 1.2 gr, 4 yaş üzerinde 1.5 gramdır. Düzenli fizik aktivite (günde 30-60dk aerobik egzersiz) ile sedanter yaşamın kısıtlanması (günde 2 saatten daha az), alkol ve sigaradan

uzak durulması, uyku apne sendromu gibi uyku kalitesini bozan durumların düzeltilmesi ise önerilen diğer yaşam tarzı modifikasyonlarıdır. Müsabakalı sporların engellenmesi ise ancak kontrol altına alınamamış evre 2 hipertansiyonda endikedir.(48)

7.2.FARMAKOLOJİK TEDAVİ:

Sekonder hipertansiyon ve yaşam tarzı değişikliği ile kontrol altına alınamamış hipertansiyonda ilaç tedavisi endikedir. İlaç tedavisinin amacı, eşlik eden sorun olmaması halinde kan basıncını <95p altında tutmak olmalıdır. Ek sorun varlığında kan basıncı <90p tutulmalıdır.

JNC 7 raporunda erişkinler için bahsedildiği gibi, risk gruplarına göre antihipertansif ilaç belirlenmelidir. Örneğin Anjiotensin reseptör blokerleri veya Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diyabetli ve mikroalbuminürlü hipertansif hastalarda veya proteinürik böbrek hastalığı olan hasta grubunda öncelikli tercih edilmelidir. β adrenerjik bloker ve kalsiyum kanal bloker ilaçlar ise migrenli hastalarda ilk tercihtir.

Tüm antihipertansif ilaçlar başlangıç dozu ile başlanması, hedef kan basıncına ulaşana kadar artırılması, yan etki görülmesi durumunda ilacın terapötik dozuna inilerek yanına ikinci bir ilaç eklenmesi önerilmektedir. İlaçların tamamlayıcı mekanizmaları düşünülerek kombine tedavi verilebilir. Örneğin; ADEİ ile diüretik, vazodilatatör bir ajanla diüretik veya β adrenerjik bloker kullanılabilir. Çocuklarda kullanımının güvenli olduğu bilinen ilaçların bazıları tablo 9'da başlangıç ve maksimum dozları ile birlikte verilmiştir.(48)

Tablo 9: 1-17 Yaş Hipertansiyonlu Hastada Ayaktan Tedavide Kullanılan İlaçlar:(48)

Sınıf	İlaç	Başlangıç dozu	Maksimum doz
Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ)	Benazepril	0.2mg/kg/G, 10mg/G	0.6mg/kg,40mg/G
	Kaptopril	0.3-0.5 mg/kg/doz (2x1)	6mg/kg/G
	Enalapril	0.08mg/kg/doz, 5mg/G (1-2x1)	0.6mg/kg/G, 40 mg/G
	Lisinopril	0.07mg/kg/G, 5 mg/G	0.6mg/kg/G, 40mg/G
Anjiotensin reseptör blokeri (ARB)	İbresartan	6-12 yaş; 75-150mg/G (1x1) >13 yaş; 150-300mg/G	
	Losartan	0.7mg/kg/G, 50mg/G (1x1)	1.4mg/kg/G, 100mg/G
Kalsiyum kanal blokeri	Amlodipin	6-17 yaş; 2.5-5mg/G (1x1)	
	Felodipin	2.5mg/G	10mg/G
	İsradipin	0.15-0.2mg/kg/g (2-3x1)	0.8mg/kg/g,20mg/G
	Nifedipin	0.25-0.5mg/kg/G (1x1)	3mg/kg/g,120mg/G
α ve β adrenerjik bloker	Labetalol	1-3mg/kg/G (2x1)	10-12mg/kgG,1200mg/G
β adrenerjik bloker	Atenalol	0.5-1mg/kg/G (1-2x1)	2mg/kg/G,100mg/G
	Metoprolol	1-2mg/kg/G (2x1)	6mg/kg/G,200mg/G
	Propranolol	1-2mg/kg/G (2-3x1)	4mg/kg/G,640mg/G
Santral α bloker	Klonidin	>12yaş; 0.2mg/G (2x1)	2.4mg/G
Vazodilatatör	Hidralazin	0.75mg/kg/G (4x1)	7.5mg/kg/g, 200mg/G
Diüretik	Furosemid	0.5-2mg/kg/G (1-2x1)	6mg/kg/G
	Spironolakton	1mg/kg/G (1-2x1)	3.3mg/kg/G,100mg/G
	Hidroklorotiazid	1mg/kg/G (1x1)	3mg/kg/G,50mg/G

GEREÇ VE YÖNTEM:

1.HASTA SEÇİMİ:

Çalışmaya Eylül 2010-Eylül 2011 tarihleri arasında EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Pediatri polikliniği ve Nefroloji Bilim Dalı polikliniğine hipertansiyon nedeniyle başvurarak takibe alınan ve primer hipertansiyon tanısı alan, 3-18 yaş arasındaki hastalar alındı.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu Kararları'na, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu (Ek 1), Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak düzenlendi.

Çalışmaya alınma kriterleri;

Kan basıncı yüksekliği saptanmış ve yapılan tetkiklerinde sekonder nedenler dışlanmış olan 3-18 yaş arası hastalar çalışmaya alındı. 3-18 yaş arası sağlıklı, rutin kontrolleri sırasında veya başka nedenle EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, kan basıncı normotansif olarak saptanan, bilinen sistemik hastalığı olmayan olgular kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

Hipertansiyonu sekonder nedenlere bağlanan hastalar ve bilgilendirme sonrası onamı olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Gönüllülerin Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri:

İzlem süresince hipertansiyon nedeni olabilecek sekonder hastalığın tanısının konması ve hastanın kendi isteği ile çalışmadan çekilmesi, hastanın tedavi ve takip reddi.

2.YÖNTEMLER:

2.1.HİPERTANSİYON DEĞERLENDİRMESİ:

Hastaların kan basınçları aneroid kan basıncı ölçüm cihazları ile yapıldı. Beş dakika istirahat sonrası yapılan üç farklı ölçüm sonrası ortalama değerleri alındı. Son olarak 2004 yılında NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program: The Fourth report on the diagnosis) çocuk ve adölesanlarda yüksek kan basıncı çalışma grubunun verileri dikkate alınarak, CDC büyüme eğrilerine göre çocukluk dönemi kan basıncı değerleri doğrultusunda yaş, boy ve cinsiyetine göre kan basıncı 95 p ve üzeri değerler hipertansiyon olarak kabul edildi. Hastalar, ulusal sağlık ve beslenme muayene izlem (NHANES) grubu tarafından belirlenen dördüncü raporda tanımlanan hipertansiyon evrelerine göre sınıflandırıldı; prehipertansif terimi kan basıncının 90-95 p arasında, evre 1 hipertansif terimi, 95-99. persantil değerinden 5mm/Hg fazla olması, evre 2 hipertansif terimi ise kan basıncının 99. persantilden 5 mm/Hg daha fazla olması olarak tanımlanmıştır. Yaşam içi kan basıncı izlemi (YİKBİ) bütün hastalara uygulandı ve günlük ortalama arteriyel basınç ölçümü değerlendirildi. 24 saatlik kan basıncı monitorizasyonu SPACELABS HEALTHCARE cihazı kullanılarak hastane ortamında yapıldı.

2.2.OBEZİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) için $Ağırlık / Boy^2$ formülü ile hesaplandı. Cinsiyete göre VKİ persantili 95 p'in üzerinde olan hastalar obez, 85 p üzerinde olanlar kilolu olarak değerlendirildi.

2.3.BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRMELER:

Hastaların 12 saatlik açlık sonrası kan lipidleri değerlendirildi. İnflamatuvar sürecin göstergesi olarak Lipoprotein(a) ve yüksek sensitif CRP çalışıldı. 30mg/dl'nin altı Lp(a) için, 0.3mg/dl'nin altı ise hsCRP için normal kabul edildi.

2.4.HEDEF ORGAN HASARI DEĞERLENDİRMESİ:

Hedef organ hasarına yönelik olarak tüm hastalar göz dibi bakısı ile hipertansif retinopati açısından değerlendirildi. 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ve proteinüri değerlendirildi. 20mcg/dk değerinin üzeri mikroalbuminüri olarak değerlendirildi. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirme amacıyla kan üre, kreatinin, iyonlar, ürik asit değerlerine bakıldı. Kardiyak etkilenme, morfolojik etkilenme ve fonksiyonel etkilenme olarak ayrılır. Morfolojik etkilenmenin araştırılması amacı ile bakılan sol ventrikül hipertrofisi ve cİMT ölçümü tek Pediatrik Kardiyoloji Uzmanı tarafından, Ekokardiyografi ile değerlendirildi. İnterventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, arka duvar kalınlığı kullanılarak sol ventrikül kitle indeksi hesaplandı. Kullanılan cihazdaki kontrol değerleri olarak 38,6 gr/m^{2.7} cut off değeri kabul edilerek üzeri sol ventrikül hipertrofisi olarak değerlendirildi. Fonksiyonel etkilenmenin belirlenmesi amacı ile tek Pediatrik Nefroloji Uzmanı tarafından Vi-corder® ile arteriyel katılık değerlendirildi.

Arteriyel katılık;

Arteriyel katılık karotis-femoral nabız dalga hızı (pulse wave velocity-PWVcf) ve augmentasyon indeksi (Aix) ile değerlendirildi. Ölçümler 2007 yılında FDA onayı almış yeni bir cihaz olan Vicorder® ile yapıldı. Vicorder ile ossilometrik yöntem kullanılarak karotisten femorale doğru olan nabız dalgalarının kaydını yaparak otomatik hesaplama yöntemi ile sonuç elde edilmiştir. Çocukluk çağındaki normal PWV değerleri kullanılan tekniğe bağlı olmakla birlikte ortalama 5-10 m/s arasında değiştiği bildirilmekte olup bizim kullandığımız teknikle 100 sağlıklı kontrolde belirlenen ortalama değer 5,3±0,7 m/s referans olarak alınmıştır. Augmentasyon indeksi ise periferik ve santral olarak değerlendirildi. Sağlıklı kontrollerde hesaplanan santral Aix değeri ortalama %9,41±8,54 değeri referans olarak kabul edildi.

İntima media kalınlığı ölçümü;

Karotis arter ultrasonu lineer prob ile common karotis arterinin 2 cm altından duvar kalınlığı en az 3 ölçümün ortalaması alınarak değerlendirildi. Sağlıklı çocuklarda normal cİMT değeri yaş gruplarına göre değişkenlik göstermekte olup ortalama cİMT değeri sağlıklı kontrollerde 0,404±0,041 mm olarak belirlenmiştir.

Ekokardiyografi;

Tüm ölçümler 2 boyutlu M mode EKO (Vivid7) kullanılarak Amerikan EKO Birliği kurallarına uygun olarak aynı pediatrik kardiyolog tarafından yapıldı. Sol ventrikül end-diastolik kalınlık(LVED), interventriküler septal kalınlık(İVS), posterior duvar kalınlığı ölçülerek sol ventrikül kitlesi(LVM) hesaplandı. Sol ventrikül kitle indeksi için; $LVMl = LVM/m^{2.7}$ formülü kullanıldı. Sol ventrikül hipertrofisi $LVMl > 38.6 \text{ gr}/m^{2.7}$ değeri kullanıldı.

Moleküler Analizler:

IL-6

EDTA'lı tüpe 1 ml periferik kan alındı. Bu kandan 200mcL alınarak genomik DNA elde edildi. Bu amaçla DNA ekstraksiyon yöntemi uygulandı. Bu yöntem için QIAGEN (QIAGEN, Ontario Kanada,) kandan DNA izolasyon mini kiti kullanıldı. Ekstraksiyon işlemleri kit prospektüsüne göre yapıldı. Elde edilen genomik DNA, 280 nm dalga boyunda spektrofotometrede ölçülerek kantitasyonu yapıldı. IL6 geninin promotor bölgesindeki – 174 G/C polimorfizmi için Polimeraz zincir reaksiyonu(PCR) yapıldı. Bu amaçla; Forward primer (F)- 5'-TGACTTCAGCTTTA 3'-Revers primer (R) -5' CTGATTGGAACCC 3' kullanıldı. **IL6 geni için PCR koşulları;**

1.95°C – 5'

2. 95°C –30''

3.50 °C –30''

4.72 °C-90'' (2-3-4 aşamaları 32 cycles olarak tekrarlanır)

5.72 °C - 7'

PCR ürünleri(PCR bandı 198bp) SfaNI restriksiyon enzimi kullanılarak 37 °C de gece boyu inkübasyona bırakıldı. SfaNI restriksiyon enziminin C allelleri içindeki CATG dizisini tanıyarak; 140 ve 58 baz çiftlik olmak üzere 2 fragmana ayrışır, alınan PCR ürünü %3'lük Agaroz jelde elektroforez uygulandı. C ve G bandları homozigot; CG heterozigot olarak görüntüldü.

eNOS

Elde edilen genomik DNA, kullanılarak eNOS geni için PCR işlemi yapıldı. Forward primer 5'-TCC CTG AGG AGG -3' ve reverse primer, 5'-TGAGGG TCA CAC -3' kullanıldı. **eNOS geni için PCR koşulları;**

PCR işlemi için toplamda 25 µl olacak şekilde karışım hazırlandı(1µl genomik DNA, GeneAmp Gold Buffer(15 mmol/l Tris-HCl,pH 8.0, 50 mmol/l KCl), 1.5 mmol MgCl₂ , 50 µmol/l dGTP,dATp,dTTP ve dCTP, 5 pmol forward ve reverse primer ve 0.5 U AmpliTaq Gold polymerase) Gene Amp PCR System 9700(Applied Biosystems)

1.95°C -10'

2. 95°C -30''

3.61°C -1'

4.72 °C-45'' (2-3-4 aşamaları 35 cycles olarak tekrarlanır)

5.72 °C -7'

PCR örnekleri %2lik jel hazırlanarak görüntülendi.(PCR bandı 248bp). PCR ürünleri BanII restriksiyon enzimi kullanılarak 37 °C'de en az 20 saat inkübasyona bırakıldı. %3lük agaroz jelde görüntülendi. (G allel 163 ve 85 bp, T allel 248 bp)

VEGF

a) DNA Estraksiyon Yöntemi

EDTA'lı tüpe 1 ml periferik kan alındı. Bu kandan 200 µl alınarak genomik DNA elde edildi. Bu amaçla DNA ekstraksiyon yöntemi uygulandı. Bu yöntem için QIAGEN (QIAGEN, Ontaria Kanada,) kandan DNA izolasyon mini kiti kullanıldı. Ekstraksiyon işlemleri kit prospektüsüne göre yapıldı.

POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU-RESTRİKSİYON FRAGMENT UZUNLUK POLİMORFİZMİ (PCR-RFLP) METODU

b) PCR:

Elde edilen genomik DNA'dan öncelikle VEGF geni PCR amplifikasyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Bu amaçla 100 ng genomik DNA, 1X PCR Buffer (10mM Tris-HCl, 50mM KCl, pH 8,3) ve 1,5 mM MgCl₂ (Applied Biosystems, Foster City CA), 200 mM her bir deoxynucleotide triphosphate (dNTP) (Promega, Madison, WI), 1µM sense ve 1µM antisense primerleri 1U AmpliTaq DNA Polymerase (Applied Biosystems, Foster City CA) olmak üzere ve deionize su ile toplam 25 µL'ye tamamlanan karışım PCR işlemine tabi tutuldu.

Primer setleri:

VEGF geni -460 C/T polimorfizmi için:

Sense: 5'-TGTGCGTGTGGG GTTG-3'

Antisense: 5'-TACGTGCGGACAGGGC-3'

VEGF geni +405 G/C polimorfizmi için:

5-CGACGGCTTGGGGAGA-3 (forward)

5-GGGCGGTGTCTGTCTG-3 (reverse)

Amplifikasyon GeneAmp 9700 Termal Cycler makinesinde aşağıdaki koşullarda yapıldı; 94° C'de 10 dk'yı takiben 35 siklüs 94 °C'de 30 sn, 55 °C'de 30 sn ve 72 °C'de 30 sn daha sonra 72 °C'de 7 dakika son uzatma işlemi uygulandı. PCR sonrası yapılan agaroz jel elektroforezinde (SinGene Dijital Jel Görüntüleme sistemi).

c) RFLP:

VEGF geni -460 C/T polimorfizmi için BstU1 enzimi (TT-homozigot, kesilen: 175 bp. TC-heterozigot: 175+155+20 bp. CC-homozigot, kesilmeyen: 155+20 bp); VEGF geni +405G/C polimorfizmi için ise BsmF1 restriksiyon enzimi (CC: 304 bp. CG: 304+203+101 bp. GG: 203+101 bp) kullanıldı.

2.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER:

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS v15.0 kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma, frekans tabloları tanımlandı. İleri istatistiksel analizde oranlar arası farkın anlamlılığı testi (Kikare; Fisher Exact test) ile iki ortalama arası farkın anlamlılığı testi (Mann Whitney U) kullanılmıştır, tüm istatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR:

Toplamda 50 hasta (35 erkek, 15 kız), 100 sağlıklı kontrol (46 erkek, 54 kız) çalışmaya alındı. Hasta grubunda ortalama yaş $13,1 \pm 3,2$ yıl, kontrol grubunda $13,06 \pm 2,7$ yıl; hastaların ortalama boyu $156,7 \pm 19,3$ cm, kontrol grubunda $153,6 \pm 13,8$ cm ($p > 0,05$); ortalama ağırlığı $64,1 \pm 24,9$ kg, kontrol grubunda $50,9 \pm 14,2$ kg ($p < 0,05$) olarak saptandı.(Tablo 10)

Tablo 10: Hasta-kontrol grubu demografik verileri

HASTA-KONTROL	Hasta n(%):	Kontrol n(%):	p
CİNSİYET	50 (100)	100(100)	
Erkek	35(70)	46 (46)	>0.05
Kız	15(30)	54(54)	
YAŞ (ortalama):	$13,1 \pm 3,2$ yıl	$13,06 \pm 2,7$ yıl	>0.05
BOY(ortalama):	$156,7 \pm 19,3$ cm	$153,6 \pm 13,8$ cm	>0.05
VÜCUT AĞIRLIĞI(ortalama):	$64,1 \pm 24,9$ kg	$50,9 \pm 14,2$ kg	<0.05
KAN BASINCI(ortalama)			
Sistolik	$138,48 \pm 12,45$ mmHg	$106 \pm 9,6$ mmHg	<0.05
Diyastolik	$78,6 \pm 13,77$ mmHg	$65,3 \pm 8,2$ mmHg	<0.05

Hasta grubunda kan basıncı ortalaması sistolik $135 \pm 15,4$ mmHg, diyastolik $76 \pm 13,9$ mmHg olarak saptandı. Kan basıncı evrelemesi yapıldığında 4 hasta (%8) prehipertansif, 14 hastada (%28) evre 1 hipertansiyon, 32 hastada (%64) evre 2 hipertansiyon saptandı. (Tablo 11)

Tablo 11: Hasta grubunun demografik verileri

DEMOGRAFİK VERİLER	Hasta (n)	Hasta %:
---------------------------	------------------	-----------------

CİNSİYET		
Erkek	35	%70
Kız	15	%30
YAŞ (ortalama)	13,1±3,2 yıl	
BOY(ortalama):	156,7±19,3 cm	
VÜCUT AĞIRLIĞI(ortalama):	64,1±24,9 kg	
KAN BASINCI(ortalama)		
Sistolik	135±15,4 mmHg	
Diyastolik	76±13,9 mmHg	
KAN BASINCI EVRESİ:		
1	14	%28
2	32	%64
Prehipertansiyon	4	%8
ÖZGEÇMİŞ		
Prematürite(≤37 GH)	5	%10
Geçirilmiş İYE	6	%12
İntrauterin büyüme geriliği	3	%6
Horlama/uyku bozukluğu	5	%10
SOYGEÇMİŞ(AİLEDE)		
Hipertansiyon	36	%72
Obezite	12	%24
Kardiyavasküler hastalık	16	%32
Dislipidemi	18	%36
Diabetes mellitus	20	%40
Böbrek hastalığı	9	%18
Endokrinolojik hastalık	4	%8
BAŞVURU YAKINMASI:		
Yok	26	%52
Baş ağrısı/Baş dönmesi	19	%38
Burun kanaması	1	%2
Bayılma	1	%2
Göğüs ağrısı	1	%2
Terleme	1	%2
Çarpıntı	1	%2

HİPERTANSİYONDA YAKINMA VARLIĞI:

Hasta grubu retrospektif olarak değerlendirildiğinde 50 hastanın 26'sında (%52) başvuru sırasında yakınma yokken rastlantısal olarak hipertansiyon saptanmıştır. 19'unda (%38) ilk başvuruda başağrısı/baş dönmesi yakınması mevcuttu. 1 hasta bayılma,1 hasta burun kanaması, 1 hasta göğüs ağrısı, 1 hasta terleme, 1 hasta da çarpıntı yakınması ile başvurdu (büyük Tablo). Evre 2 hipertansiyonlu 32 hastanın 15'i, evre 1 hipertansiyonlu 14 hastanın ise 9'u semptomsuzdu. Diğer bir deyişle hipertansif semptomu olmayan 26 hastadan 15'i evre 2 (%58), 9'u evre 1 (%35), 2'si prehipertansif (%7) olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 12)

Tablo 12: Semptom varlığı ve kan basıncı evresi arasındaki ilişki

YAKINMA VARLIĞI	Kan Basıncı evresi			Total
	1	2	pre	
Var	5	17	2	24
Yok	9	15	2	26
Total	14	32	4	50

HİPERTANSİYONDA ÖZGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİ:

Hasta grubunda perinatal öyküde 5 hastada (%10) prematürite (≤ 37 gestasyonel hafta), 3 hastada (%6) intrauterin gelişme geriliği eşlik etmekteydi. Özgeçmişte ise 3 hastada (%6) geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsü alındı. 50 hastadan 5'inde(%10) ise değişik derecelerde uyku bozukluğu ve horlama, 31'inde ise(%62) obezite mevcuttu.(Tablo 11)

HİPERTANSİYONDA SOYGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİ:

Ailede kronik hastalık varlığı sorgulandığında 36 hastanın (%72) 1. ve 2. derece akrabalarında hipertansiyon öyküsü alındı. Hastaların 16'sında (% 32) ailede koroner arter hastalığı,18'inde (%36) ailede dislipidemi, 20'sinde (%40) ailede diabetes mellitus, 9'unda (%18) ise ailede böbrek hastalığı saptandı. (Tablo 11)

Tablo13: Risk faktörlerinin ağır hipertansiyon gelişimi üzerine etkisi

AĞIR HT VARLIĞI İLE RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ(n:32)	n:	%:	OR(%95 GÜVEN ARALIĞI):
PREMATÜR DOĞUM	3	%9,3	0,871 (0,16-4,73)
GEÇİRİLMİŞ İYE	3	%9,3	0,58 (0,131-2,57)
İUBG	2	%6,2	1,61 (0,13-11,9)
HORLAMA/UYKU BOZUKLUĞU	4	%12,5	2,32 (0,28-19,21)
OBEZİTE	25	%78,1	1,007 (0,608-1,66)
AİLEDE HİPERTANSİYON	26	%81,2	1,87 (0,91-3,8)
AİLEDE OBEZİTE	6	%18,7	0,69 (0,24-1,96)
AİLEDE KVS HASTALIĞI	12	%37,5	2,32 (0,75-7,1)
AİLEDE DİSLİPİDEMİ	12	%37,5	1,16 (0,52-2,55)
AİLEDE DM	14	%43,7	1,62 (0,70-3,76)
AİLEDE BÖBREK HASTALIĞI	6	%18,7	1,16 (0,33-4,08)
AİLEDE ENDOKRİN HASTALIK	2	%6,2	0,581 (0,89-3,77)

Hastaların öz-soygeçmişteki risk faktörlerinin ağır hipertansiyon geliştirme açısından odds oranlarına bakıldığında, hastada horlama/uyku

bozukluğunun ve obezitenin olması, aile öyküsünde hipertansiyon ve KVS hastalığının olması risk açısından anlamlı yüksek saptandı.(Tablo13)

HİPERTANSİYON VE OBEZİTE:

Hastaların ilk başvuru sırasında 31'i (%62) obez (VKİ persantili >%95), 8'i (%16) ise kilolu (VKİ persantili >%85) olarak değerlendirildi. VKİ ortalaması 25,14±6,2kg/m², VKİ persantil ortalaması %83,7±29,2 olarak bulundu. Fizik bakılarında 50 hastanın 12'sinde (%24) özellikle ense ve koltuk altında olmak üzere akantozis nigrikans görüldü. (Tablo14)

Tablo 14: Hasta grubunda fizik bakı özellikleri

FİZİK BAKI	Hasta n:	Hasta %:
VÜCUT AĞIRLIĞI		
Obezite	31	%62
Kilolu	8	%16
Normal	11	%22
VKİ(ortalama)	25,14±6,2 kg/m ²	
VKİ PERSANTİLİ (ortalama)	%83,7±29,2	
AKANTOZİS		
Var	12	%24
Yok	38	%76

Hastalar kan basıncı evreleri ve VKİ'lerine göre sınıflandığında evre 2 hipertansiyonlu hastaların %78'i (25/32), evre 1 hipertansiyonlu hastaların %79'u (11/14) obez ve kilolu olarak bulundu. Obez hastaların %90'ında(28/31) ise evre 1 ve 2 hipertansiyon saptandı. (Tablo15)

Tablo 15: Kan basıncı ve obezite karşılaştırması

Kan Basıncı evresi	Durum			Toplam
	Kilolu	Normal	Obez	
EVRE 1	2	3	9	14
EVRE 2	6	7	19	32
PREHİPERTANSİYON	0	1	3	4
Toplam	8	11	31	50

OGTT yapılan 27 hastadan 15'inde (%56) insulin direnci, 3'ünde (%11) bozulmuş glikoz toleransı saptandı. (Tablo 16) Aile öyküsü olması nedeni ile OGTT yapılan normal kilolu 3 hastanın 2'sinde ise insulin direnci saptandı.

Tablo 16: Obezite ve şeker metabolizması

OGTT	BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI	İNSULİN DİRENCİ	NORMAL	Total
Durum kilolu	0	2	0	2
N	0	2	1	3
obez	3	15	9	27
Total	3	19	10	32

HİPERTANSİYONDA HEDEF ORGAN HASARI:

a)Hedef organ hasarının belirlenmesi amacı ile bakılan göz dibi incelemesinde ilk başvuru sırasında hastaların 17'sinde (%34) göz dibi etkilenmesi saptandı. Bunlardan 14'ünde (%28) evre 1, 3'ünde (%6) ise evre 2 hipertansif retinopati bulundu. (Tablo17)

Tablo 17: Kan basıncı şiddeti ve göz dibi etkilenmesi

	GÖZ DİBİ ETKİLENMESİ			Total
	EVRE 1	EVRE 2	NORMAL	
Kan Basıncı Evresi 1	6	0	8	14
2	8	3	21	32
Pre	0	0	4	4
Total	14	3	33	50

b)Kardiyolojik etkilenmenin gösterilmesi amacı ile hastalara Ekokardiyografi ile sol ventrikül hipertrofisi, cİMT kalınlığı(morfolojik); Vicorder ile PWV ve sAix (fonksiyonel) ölçümü yapıldı.(Tablo 18)

Tablo 18: Fonksiyonel-morfolojik kardiyak değerlendirme(1):

	Hasta n (%):	Kontrol n(%):	p:
EKO SVH var SVH yok	1 (%2) 49 (%98)	- 100(%100)	0,333
SVKİ >38.6 gr/ m ^{2.7} <38.6 gr/ m ^{2.7}	7 (%14) 43 (%86)	- 100(%100)	0,000
cİMT artışı var yok	26(%52) 24(%48)	5(%5) 95(%5)	0,000
PWV yüksekliği Var	18(%36)	14(%14)	0,002

Yok	32(%64)	86(%86)	
sAix yüksekliği var	11(%22)	6(%6)	0,002
yok	39(%78)	94(%94)	

Tablo 18: Fonksiyonel-morfolojik kardiyak değerlendirme(2):

	HASTA GRUBU			KONTROL GRUBU		p2
	Obez(n:39)	Normal kilolu(n:11)	p1	Hasta	Kontrol	
Sağ CIMT(mm)	0,469±0,055	0,451±0,043	0,33	0,468±0,062	0,406±0,041	0,00
Sol CIMT(mm)	0,466±0,055	0,473±0,045	0,7	0,472±0,064	0,405±0,041	0,00
SVKİ (gr/ m^{2.7})	30,23±11,74	21,45±6,96	0,023	28,32±11,43	23,20±7,48	0,26
PWV(m/s)	5,84±0,88	5,59±0,73	0,39	5,76±0,84	5,30±0,70	0,00
sAix (%)	11,10±6,81	8,56±5,42	0,26	10,54±6,56	9,41±8,54	0,36

Morfolojik kardiyak etkilenmenin incelenmesi açısından bakılan Ekokardiyografide 50 hastadan 1'inde (%2) sol ventrikül hipertrofisi görüldü. İnterventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, arka duvar kalınlığı kullanılarak hesaplanan sol ventrikül kitle indeksi ise 7 hastada (%16) yüksek saptandı. (Ortalama: 28,32±11,43 gr/m^{2.7}) EKO ile bakılan cIMT değerleri sağda ortalama 0,468±0,062, solda ortalama 0,472±0,064 mm saptandı(kontrol grubunda sağda 0,406±0,041, solda 0,405±0,041; p:0,000). SVKİ yüksek saptanan 7 hastanın 5'inde (%71) evre 2; 2'sinde (%29) evre 1 hipertansiyon olduğu görüldü.(tablo19) Kontrol değerleri olarak bulunan 0,406±0,041 mm değeri sınır değer olarak alındığında 50 hastadan 26'sında (%52) cIMT değeri yüksek bulundu. cIMT yüksek olan 26 hastanın da 19'u evre 2 hipertansif, 7'si evre 1 hipertansif bulundu.(Tablo 20)

Tablo 19: Kan basıncı şiddeti ve sol ventrikül hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi	Kan Basıncı evresi			Total
	1	2	Pre	
Var	2	5	0	7
Yok	12	27	4	43
Total	14	32	4	50

Tablo 20: Kan basıncı şiddeti ve karotis intima media kalınlığı

cIMT yüksekliği	Kan Basıncı evresi			Total
	1	2	Pre	

Var	7	19	0	26
Yok	7	13	4	24
Total	14	32	4	50

Fonksiyonel etkilenmenin değerlendirilmesi amacı ile Vicorder ile bakılan PWV değerleri ise ortalama $5,76 \pm 0,84$ m/s (kontrol grubunda $5,30 \pm 0,70$ m/s; p:0,000), santral augmentasyon indeksi % $10,54 \pm 6,56$ olarak saptandı. (kontrol grubunda % $9,41 \pm 8,54$; p:0,366) (Tablo 18).

Tablo 21: Kan basıncı şiddetine göre morfolojik ve fonksiyonel kardiyak değerlendirme

Kan Basıncı Evresi		cIMT sağ	cIMT sol	PWV	sAix
1	ortalama	$0,46 \pm 0,045$	$0,45 \pm 0,047$	$5,65 \pm 0,58$	$8,63 \pm 5,6$
	N	14	14	14	14
2	ortalama	$0,47 \pm 0,056$	$0,47 \pm 0,056$	$5,92 \pm 0,95$	$12,12 \pm 6,78$
	N	32	32	32	32
pre	ortalama	$0,42 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,017$	$5,17 \pm 0,43$	$4,67 \pm 1,95$
	N	4	4	4	4
Total	ortalama	$0,46 \pm 0,05$	$0,46 \pm 0,05$	$5,7 \pm 0,85$	$10,54 \pm 6,56$
	N	50	50	50	50
p		>0,05	>0,05	>0,05	0,041

Fonksiyonel etkilenmeyi değerlendirmek amacı ile Vicorder ile bakılan nabız dalga hızı (PWV) evre 1 ve 2 hipertansiyonlu grupta (18/46) prehipertansif (0/4) gruba göre daha yüksek bulundu (Tablo 22). Nabız dalga hızı incelemesinde kontrol değeri olarak kabul edilen $5,3 \pm 0,7$ m/s değerinin üzerinde 18 hasta (%36) saptandı. Bu hastaların 4'ü evre 1, 14'ü evre 2 olarak değerlendirildi. (Prehipertansif grupta PWV: $5,1 \pm 0,43$ m/s; evre 1 HT grupta: $5,6 \pm 0,58$ m/s; evre 2 HT grupta $5,9 \pm 0,95$ m/s saptandı.) (Tablo 21) 50 hastadan 11'inde (%22) Augmentasyon indeksi yüksek bulundu. (Tablo 23) (Kontrol değeri % $9,41 \pm 7,07$). sAix değeri yüksek olan 11 hastanın ise 2'sinin evre 1, 9'unun evre 2 hipertansif olduğu görüldü. (sAix değerleri prehipertansif grupta % $4,6 \pm 1,95$, evre 1 HT grupta $8,63 \pm 5,56$, evre 2 HT grupta $12,12 \pm 6,78$ bulundu.) (Tablo 21)

Tablo 22: Kan basıncı şiddetine göre nabız dalga hızı yüksekliği

PWVyüksekliği	Kan Basıncı evresi			Total
	1	2	pre	
Var	4	14	0	18
Yok	10	18	4	32
Total	14	32	4	50

Tablo 23: Kan basıncı şiddetine göre augmentasyon indeksi yüksekliği

sAix yüksekliği	Kan Basıncı evresi			Total
	1	2	pre	
Var	2	9	0	11
Yok	12	23	4	39
Total	14	32	4	50

Hastalar obez ve normal kilolu olarak ayrılarak kardiyovasküler etkilenmeye bakıldı.(morfolojik+fonksiyonel) Obez hasta grubunda sol ventrikül kitle indeksi normal kilolu gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. (obez grupta SVKİ: $30,23 \pm 11,74 \text{ gr/ m}^{2.7}$, normal kilolu grupta SVKİ: $21,45 \pm 6,96 \text{ gr/ m}^{2.7}$ p: 0,023) (tablo18-2)

Böbrek tutulumu açısından bakılan mikroalbuminüri 50 hastadan sadece 1'inde yüksek bulundu. 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyi ise kan basıncı evresi ile korele olarak arttığı saptandı. (Prehipertansif grupta 1,7; evre 1 HT grubunda 2,3; evre 2 HT grubunda $5,2 \mu\text{g/dk}$ saptadı.) (p<0,05) (Tablo24)

Tablo 24: Kan basıncı şiddeti ve mikroalbüminüri

Kan basıncı evresi	Mikroalbümin (ortalama) ($\mu\text{g/dk}$)	N	SD
1	2,343	14	1,54
2	5,236	32	4,42
Pre	1,700	4	1,01
Total	4,143	50	3,90
p	0,02		

BEYAZ ÖNLÜK HİPERTANSİYONU:

Hastaların %16'sında (n:8) klinik kan basınçları yüksek saptanmasına rağmen YİKBİ ile bakıldığında normotansif olarak sonuçlandı. Ancak beyaz önlük hipertansiyonu olarak değerlendirilen bu hastaların tümünün cİMT sağ ve solda yüksek, Vicorder ile bakılan PWV değerleri de 8 hastanın 6'sında yüksek bulundu. 8 hastadan 1'inde SVKİ artışı, 2'sinde de göz tutulumu saptandı.

HİPERTANSİYON VE İNFLAMASYON:

İnflamatuvar marker olarak bilinen ve inflamasyonun erken belirtisi olarak kabul edilen yüksek sensitif CRP ortalaması hasta grubunda $0,28\pm0,33$ mg/dl; Lipoprotein(a) ortalaması ise $37,6\pm46,4$ mg/dl bulundu. (Tablo 25)

Tablo 25: Hasta grubunda biyokimyasal değerlendirmeler

BİYOİMYASAL DEĞERLENDİRMELER	HASTA(n=50)
hsCRP(N <0,3mg/dl)	0,28±0,33 mg/dl
Lp(a) (N < 30mg/dl)	37,6±44,3 mg/dl
TG	96,4±45,7 mg/dl
LDL	107,7±30,2 mg/dl
HDL	44,5±10,8 mg/dl
T.kolesterol	163,9±27,7 mg/dl
Ürik asit	5,0±1,88 mg/dl
Üre	2,8±6,9 mg/dl
Krea	0,67±0,16 mg/dl
Sodyum	139,1±2,4 mEq/L
Kalsiyum	9,8±0,38 mg/dl
Potasyum	4,3±0,33 mEq/L

İnflamasyon göstergesi olarak değerlendirilen hsCRP ve Lp(a) değerleri evre 2 hipertansiyonlu grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (hsCRP; Evre 2 hipertansiyonlu grupta $0,34\pm0,38$ mg/dl, evre 1 ve prehipertansif grupta $0,15\pm0,14$ mg/dl; Lp(a) evre 2 HT grupta $43,21\pm46,37$ mg/dl, evre 1 HT ve prehipertansif grupta $27,27\pm39,65$ mg/dl saptandı.) ($p<0,05$) (Tablo 26)

Tablo 26: Kan basıncı evrelemesine göre hsCRP ve Lp(a) değerleri

KAN BASINCI EVRESİ		hsCRP	Lp(a)
EVRE 2	ORT	0,34±0,38	43,21±46,37
	N	32	28
EVRE 1 VE PREHİP	ORT	0,15±0,14	27,27±39,65
	N	18	15
Total	ORT	0,27±0,33	37,65±44,34
	N	50	43
P		0,049	0,026

Tablo 27: VKİ'ne göre hsCRP, Lp(a), ürik asit

obezite		hsCRP	ÜA	lp(a)
Var	Ortalama	0,32746	5,279	41,82
	N	39	39	34
	SD	0,356164	2,0163	48,758
Yok	Ortalama	0,08809	4,027	21,89
	N	11	11	9
	SD	0,118800	,8186	12,722
Total	Ortalama	0,27480	5,004	37,65
	N	50	50	43
	SD	0,333600	1,8879	44,340
p		0,034	0,05	0,235

Hastalar obez-normal kilolu olarak gruplandırıldığında obez grupta hsCRP değeri anlamlı olarak yüksek saptandı. (Obez grupta 0,32±0,35mg/dl; obez olmayan grupta 0,88±0,11mg/dl)(p:0,034). Lipoprotein (a) değeri ise obez grupta 41,82±48,75; obez olmayan grupta 21,89±12,72 mg/dl saptandı) (Tablo 27)

Hedef organ tutulumu olan hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde sol ventrikül kitle indeksi yüksek olan olgularda hsCRP ve Lp(a), sol ventrikül hipertrofisi olmayan olgulara göre yüksek saptanmadı. Göz dibi bulgusu olan olgularda hsCRP ve Lp(a), göz dibi bulgusu olmayan gruba göre belirgin yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.(p:0,202)

Lp(a) yüksekliği için obezite ve hipertansiyonun etkisine bakıldı. Obezite için Odds oranı 1,41(%95GA:0,497-4,004) (p:0,379); ağır

hipertansiyon için Odds oranı ise 2,81(%95GA:0,939-8,42) saptandı (p: 0,031). Bu durum ağır HT ile Lp(a) arasındaki anlamlı ilişkiyi göstermektedir.

Tüm hasta grubunda inflamasyon parametreleri (ürik asit, Lp(a), hsCRP) yüksek olan hastaların kardiyovasküler sistem değişikliklerinin (fonksiyonel ve morfolojik) diğer gruba göre daha fazla olduğu saptandı.(Tablo 28) Ayrıca obez olmayan primer hipertansiyonlu hastalarda inflamasyon varlığının, genetik yapıdan daha fazla olarak kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bulundu. Bu da obezite gibi ciddi bir kardiyak risk olmaksızın ortaya çıkan primer hipertansiyonda kardiyovasküler morbidite gelişimde genetik yapıdan bağımsız olarak inflamasyonun önemli bir rol oynadığını göstermektedir. (tablo29)

Tablo 28: Hasta grubunda inflamasyon ve kardiyovasküler etkilenme

	Ortalama PWV	Ortalama Aix	Ortalama cIMT	Ortalama SVKI
Lpa Yüksek	5,9	11,7	,47	28,8
Lpa Normal	5,6	9,8	,46	27,2
p	0.3	0.34	0.59	0.64
HsCRP yüksek	5.9	14	0,47	32
HsCRP normal	5.7	8.9	0,46	26
p	0.5	0.01	0.9	0.1
Ürik asit yüksek	6.1	11.5	0.48	29.8
Ürik asit normal	5.94	9.5	0.45	27
p	0.03	0.03	0.7	0.4

Tablo 29: Obez olmayan grupta KVS etkilenmesi ve inflamasyon-genetik yapı

	PWV yüksek OR(%95GA)	Aix yüksek OR(%95GA)	cIMT yüksek OR(%95GA)	SVH OR(%95GA)
hsCRP yüksekliği	1.38(0.6-3)	3.5(1.7-7.2)	1.18(0.5-2.7)	2(0.9-4.5)
Lp(a) a yüksekliği	1.3(0.6-2.9)	1.4(0.6-2.9)	1.15 (0.54-2.4)	1.22(0.47-3.1)
Ürik asit yüksekliği	1.9(1-3.6)	0.8(0.9-1.3)	1.8 (0.9-3.7)	1 (0.4-2.5)
IL-6 G alleli	0.9(0.8-1.2)	-	1.09 (0.9-1.3)	-
VEGF C alleli	1.3(0.7-1.6)	1(0.7-1.5)	0.8(0.6-1.2)	1.1(0.5-2.2)
eNOS T alleli	1(0.6-1.5)	--	0.9 (0.5-1.5)	-

Tüm hasta grubu ele alındığında inflamasyon parametrelerinin yüksekliğinin genetik yapıdan daha yüksek olarak hem fonksiyonel hem de morfolojik KVS etkilenmesi ile ilişkili olduğu bulundu. (Tablo 30)

Tablo 30: KVS etkilenmesinin risk faktörleri ile ilişkisi

	Fonksiyonel		Morfolojik	
	PWV	Aix	cIMT	LVKI
hsCRP	1.62(0.4-5.5)	10.3(2.2-48)	1.28 (0.38-4.2)	3.44 (0.66-17)
Lpa	1.7 (0.5-5.8)	1.66 (0.4-6.4)	1.2 (0.64-1.9)	1.4 (0.2-7)
UA	4.4(1.2-15)	1(0.2-4.1)	2.3(0.7-7.3)	0.9(0.1-4.7)
Ağır HT	2.7(0.7-10.1)	3.1(0.5-16.4)	2.2 (0.7-7.4)	1.48 (0.2-8.5)
Obesite	0.6(0.1-1.9)	2.2(0.5-9.9)	0.98 (0.57-1.69)	1.97(0.3-11.3)
IL-6	-	0.8 (0.7-8.9)	3.5 (0.3-36)	-
VEGF pol	1.18(0.3-4.2)	1.1(0.2-5.2)	0.6 (0.18-2.1)	-
eNOS pol	0.6 (0.1-1.99)	1.84(0.46-7.3)	0.8 (0.2-2.5)	1.2(0.25-6.3)

HİPERTANSİYON VE HİPERÜRİSEMI

Hipertansiyon ile ilişkisi son yıllarda vurgulanan kan ürik asit düzeyleri bizim hasta grubumuzda ortalama $5,0 \pm 1,88$ mg/dl saptandı. (Tablo 25) Ürik asit değerleri, laboratuvar üst sınır değeri olarak verilen 6mg/dl üzerindeki hastalar (12/50) kendi içinde gruplandırıldığında bu hastalarının tümünün obez ve evre 1-2 hipertansif olduğu görüldü. Kan basıncı evresindeki artışla ürik asit değerlerinde artış saptandı ancak istatistiksel anlamlı bulunmadı. (Tablo 31)

Tablo 31: Kan basıncı evresi ve hiperürisemi

Kan Basıncı evresi	Ürik asit Ortalaması	N	SD
1	4,921	14	1,4983
2	5,234	32	2,0712
Pre	3,450	4	0,5802
Total	5,004	50	1,8879
P	0,203		

Hasta grubu obez-normal kilolu olarak ayrıldı, kan ürik asit değerlerine bakıldığında obez grupta ürik asit değerleri belirgin yüksek saptandı. (obez

grupta $5,27 \pm 2,01$ mg/dl, normal kilolu grupta $4,027 \pm 0,81$ mg/dl p: 0,05) (Tablo27)

Hasta grubu obez-obez olmayan ve ağır hipertansiyon-ağır olmayan olarak ayrı ayrı gruplandırılıp kan ürik asit değerlerine bakıldığında obez olan grupta her kan basıncı evresinde ürik asit değeri daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Tablo 32)

Tablo 32: Obezite ve kan basıncı evrelerine göre ürik asit ilişkisi

obezite	HT şiddeti		ÜA
Obez	Evre2	ortalama	5,480
		N	25
		SD	2,2644
	Evre1 ve preHT	ortalama	4,921
		N	14
		SD	1,4839
	Total	ortalama	5,279
		N	39
		SD	2,0163
Obez olmayan	Evre2	ortalama	4,357
		N	7
		SD	0,7115
	Evre1 ve preHT	ortalama	3,450
		N	4
		SD	0,7234
	Total	ortalama	4,027
		N	11
		SD	0,8186
p			>0,05

HİPERTANSİYON VE DİSLİPİDEMI

Evre 2 hipertansiyonlu olguların HDL değerleri evre 1 ve prehipertansif gruptan anlamlı olarak düşük saptandı. (Evre 2 hipertansiyonlu grupta $41,5 \pm 10,3$ mg/dl, evre1 ve prehipertansif olgularda $49,83 \pm 9,9$ mg/dl. (p<0,05)) Total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 33)

Tablo 33: Kan basıncı evrelemesine göre lipid değerleri

KAN BASINCI EVRESİ		T.kol	TG	HDL	LDL
EVRE 2	ORT	164±24,1	93,8±41,7	41,5±10,3	109,5±26,1
	N	32	32	32	32
EVRE 1 VE PREHİP	ORT	163,7±33,9	101±53	49,83±9,9	104,5±37,1
	N	18	18	18	18
Total	ORT	163,9±27,7	96,4±45,7	44,5±10,8	107,7±30,2
	N	50	50	50	50
P		>0,05	>0,05	0,008	>0,05

Hasta grubu obeziteye göre gruplandırıldığında obez grupta total kolesterol ve LDL kolesterol anlamlı yüksek HDL kolesterol ise anlamlı olarak düşük saptandı. (obez grupta T.kol: 169,62±26,23mg/dl, LDL kol: 113,18±30,91mg/dl, HDL kol: 42,9±10,04mg/dl; obez olmayan grupta T.Kol: 143,64±23,96mg/dl, LDL kol: 88,55±18,37mg/dl, HDL kol: 50,18±12,28mg/dl p<0,05) (Tablo 34)

Tablo 34: Hipertansif obez hastalarda lipid düzeyleri

obezite		T.kol	TG	HDL	LDL
Var	Ort	169,62	101,26	42,90	113,18
	N	39	39	39	39
	SD	26,237	48,697	10,047	30,915
yok	ort	143,64	79,45	50,18	88,55
	N	11	11	11	11
	SD	23,964	28,835	12,287	18,370
Total	ort	163,90	96,46	44,50	107,76
	N	50	50	50	50
	SD	27,735	45,738	10,880	30,271
P		0,005	0,165	0,049	0,016

Tablo 35: Obez-nonobez grupta kan basıncı şiddetine göre lipid değerleri

obezite	HT şiddeti		T.kol	TG	HDL	LDL
Obez	Evre2	ortalama	168,04	97,76	40,88	113,76
		N	25	25	25	25
		SD	23,598	43,374	10,872	27,020
	Evre1 ve preHT	ortalama	172,43	107,50	46,50	112,14
		N	14	14	14	14
		SD	31,159	58,251	7,419	38,000
	Total	ortalama	169,62	101,26	42,90	113,18
		N	39	39	39	39
		SD	26,237	48,697	10,047	30,915
p			>0,05	>0,05	0,094	>0,05
Obez olmayan	Evre2	ortalama	149,57	80,00	43,71	94,71
		N	7	7	7	7
		SD	21,984	34,472	8,401	16,680
	Evre1 ve preHT	ortalama	133,25	78,50	61,50	77,75
		N	4	4	4	4
		SD	26,862	19,824	9,678	18,007
	Total	ortalama	143,64	79,45	50,18	88,55
		N	11	11	11	11
		SD	23,964	28,835	12,287	18,370
p			>0,05	>0,05	0,011	>0,05

Hastalar obez-obez olmayan ve ağır hipertansiyon-ağır olmayan olarak ayrı ayrı gruplandırılıp kan lipid değerlerine bakıldığında obez olan grupta her kan basıncı evresinde T.kolesterol ve LDL değerleri yüksek, HDL değerleri düşük saptandı ancak HDL dışındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Tablo 35)

HİPERTANSİYON VE GENETİK

Hipertansiyonlu hastalar ve kontrol grubunda IL-6 -174G>C, eNOS - 894G>T, VEGF+405C>G, VEGF -460C>T olmak üzere 4 farklı genetik polimorfizm çalışıldı. Hipertansif grupta IL-6 G allel, VEGF+405 C allel frekansı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. (Tablo 36)

Tablo 36: Genotip ve allel sıklıkları

IL-6 (-174G>C)	GENOTİPLER			ALLELLER	
	CC(%)	GC(%)	GG(%)	C(%)	G(%)
HASTA (n=50)	5(10)	24(48)	21(42)	34(34)	66(66)
KONTROL (n=100)	16(16)	76(76)	8(8)	108(54)	92(46)
p				0,005	0,005

eNOS (-894G>T)	GENOTİPLER			ALLELLER	
	TT(%)	TG(%)	GG(%)	T(%)	G(%)
HASTA (n=50)	9(18)	17(34)	24(48)	35(35)	65(65)
KONTROL (n=100)	12(12)	28(28)	60(60)	52(26)	148(74)
p				0,1	0,13

VEGF (+405C/G)	GENOTİPLER			ALLELLER	
	CC(%)	CG(%)	GG(%)	C(%)	G(%)
HASTA (n=50)	15(30)	20(40)	15(30)	50(50)	50(50)
KONTROL (n=90)	5(5,5)	47(52,2)	38(42,2)	57(31,66)	123(68,33)
P				0,02	0,02

VEGF (-460C/T)	GENOTİPLER			ALLELLER	
	TT(%)	CT(%)	CC(%)	T(%)	C(%)
HASTA (n=50)	18(36)	19(38)	13(26)	55(55)	45(45)
KONTROL (n=87)	29(33,3)	34(39)	24(27,6)	92(52,87)	82(47,12)
p				0,73	0,83

Tablo 37: Kan basıncı şiddetine göre IL-6 genotip ve allel sıklıkları

Kan Basıncı Evresi	IL6 -174 G/C GENOTİP			Total
	CC	GG	HETERO	
1	1	5	8	14
2	3	15	14	32
pre	1	1	2	4
Total	5	21	24	50

Kan Basıncı Evresi	IL6 G ALLEL		Total	IL6 C ALLEL		Total
	VAR	YOK		VAR	YOK	
1	13	1	14	9	5	14
2	29	3	32	17	15	32
pre	4	0	4	3	1	4
Total	46	4	50	29	21	50

Kan basıncı evrelerine göre genotip ve allel sıklıklarına bakılırsa: Evre 2 hipertansiyonlu grupta IL6-174 da GG homozigot genotipi daha yüksek saptandı ve G allel varlığı anlamlı olarak yüksek bulundu(29/32). (Tablo 37)

Tablo 38: Kan basıncı şiddetine göre eNOS genotip ve allel sıklıkları

Kan Basıncı Evresi	eNOS -894G/T GENOTİP			Total
	TT	GG	HETERO	
1	1	10	3	14
2	8	12	12	32
pre	0	2	2	4
Total	9	24	17	50

Kan Basıncı Evresi	eNOS T ALLEL		Total	eNOS G ALLEL		Total
	VAR	YOK		VAR	YOK	
1	4	10	14	13	1	14
2	20	12	32	24	8	32
pre	2	2	4	4	0	4
Total	26	24	50	41	9	50

Hipertansiyon evrelerine göre ENOS -894 TT genotipli olgularda ve T allel varlığında evre 2 hipertansiyon oranı daha yüksek saptandı. (Tablo 38)

Tablo 39: Kan basıncı şiddetine göre VEGF+405 genotip ve allel sıklıkları

KAN BASINCI EVRESİ	VEGF+405G/C GENOTİP			Total
	CC	GG	HETERO	
1	2	5	7	14
2	13	8	11	32
pre	0	2	2	4
Total	15	15	20	50

Kan Basıncı Evresi	VEGF405 C ALLEL		Total	VEGF405 G ALLEL		Total
	VAR	YOK		VAR	YOK	
1	9	5	14	12	2	14
2	24	8	32	19	13	32
pre	2	2	4	4	0	4
Total	35	15	50	35	15	50

Evre 2 hipertansiyonlu grupta VEGF+405 de CC homozigot genotipli ve C allel varlığı belirgin olarak yüksek saptandı. (Tablo 39)

GENETİK VE FONKSİYONEL-MORFOLOJİK ETKİLENME:

IL-6 GG homozigot olgularda sistolik kan basıncı diğer gruba göre anlamlı şekilde yüksek saptandı.(CC homozigot hasta grubunda $132,8\pm 15,2$; heterozigot grupta $135,67\pm 10,12$; GG homozigot grupta $143,05\pm 13,28$ mmHg $p<0,05$) (Tablo 40)

Tablo 40: IL-6 genotip ve kan basıncı

IL6		SİSTOLİK KAN BASINCI	DİYASTOLİK KAN BASINCI
C homozigot	ortalama	132,8±15,2	85,57±12,8
	N	5	5
G homozigot	ortalama	143,05±13,28	80,25±14,337
	N	21	21
heterozigot	ortalama	135,67±10,12	75,80±9,83
	N	24	24
Total	ortalama	138,48±12,453	78,93±13,77
	N	50	50
P		0,046	0,32

Tablo 41: IL6 genotipi ve fonksiyonel-morfolojik kardiyak etkilenme

IL6		cIMT sağ	cIMT sol	SVKİ	PWV	sAix
C homozigot	Ort	0,45±0,03	0,44±0,03	28,29±6,7	5,12±0,35	11,28±6,29
	N	5	5	5	5	5
G homozigot	Ort	0,46±0,05	0,48±0,06	27,90±11,4	6,02±0,97	11,19±6,77
	N	21	21	21	21	21
heterozigot	Ort	0,48±0,08	0,47±0,07	28,57±12,5	5,68±0,72	9,8±6,6
	N	24	24	24	24	24
Total	ort	0,46±0,06	0,47±0,06	28,30±11,4	5,76±0,84	10,54±6,56
	N	50	50	50	50	50
P		0,62	0,48	0,98	0,77	0,76

IL6 (-174 G>C) GG genotipinde ve G allel taşıyan hastalarda CIMT ölçümleri (sağda- solda) ve PWV değerleri CC genotipine göre daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Tablo 41)

Tablo 42: IL6 genotipi ve hsCRP-lidipler

IL6		hsCRP	T.kol	LDL	HDL
C homozigot	ortalama	0,25±0,20	161,40±35,16	95,20±24,64	49,40±13,33
	N	5	5	5	5
G homozigot	ortalama	0,34±0,26	158,25±28,55	105,75±31,50	41,95±10,53
	N	21	21	21	21
heterozigot	ortalama	0,25±0,40	168,92±25,78	111,88±30,49	45,56±10,61
	N	24	24	24	24
Total	ortalama	0,28±0,33	163,90±27,73	107,76±30,27	44,50±10,88
	N	50	50	50	50
p		0,06	>0,05	>0,05	>0,05

IL-6 GG homozigot olgularda hsCRP değerleri diğer gruba göre daha yüksek saptandı(CC homozigot grupta 0,25±0,20, GG homozigot grupta 0,34±0,26, heterozigot grupta 0,25±0,40mg/dl p: 0,06) Kan lipidleri üzerine ise anlamlı etkisi saptanmadı. (Tablo 42)

Tablo 43: eNOS genotip ve kan basıncı

eNOS		SİSTOLİK KAN BASINCI	DİYASTOLİK KAN BASINCI
T homozigot	ortalama	146,56±11,24	80,10±12,29
	N	9	9
G homozigot	ortalama	135,96±13,54	79,06±13,90
	N	24	24
heterozigot	ortalama	137,76±10,00	77,67±14,53
	N	17	17
Total	ortalama	138,48±12,45	78,93±13,57
	N	50	50
P		0,08	>0,05

eNOS(-894G>T) T homozigot olan hasta grubunda kan basıncı daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel anlamlı bulunmadı. (Tablo 43) Ancak T allel taşıyanlarda G allel taşıyanlara göre anlamlı olarak kan basıncı yüksek bulunmuştur. (p: 0,038) T allel sıklığı ile kan lipidleri, hsCRP, Lp(a) gibi biyokimyasal parametreler ve hedef organ hasarı üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

VEGF(+405G>C) polimorfizmi ile CC ve GG homozigot genotipli hastalar karşılaştırıldığında kan basıncı CC genotipli ve C allel taşıyan hastalarda daha yüksek saptandı ancak istatistiksel anlamlı bulunmadı.

Tablo 44: VEGF+405 genotipi ve fonksiyonel-morfolojik kardiyak etkilenme

VEGF405		cIMT sağ	cIMT sol	SVKI	PWV	sAix
C homozigot	Ort	0,47±0,048	0,47±0,07	30,38±15,23	5,8±0,91	12,32±7,33
	N	15	15	15	15	15
G homozigot	Ort	0,48±0,06	0,48±0,05	24,67±5,12	5,7 ±0,93	10,41±6,25
	N	15	15	15	15	15
heterozigot	Ort	0,46±0,07	0,46±0,06	29,52±11,47	5,8±0,78	9,31±6,25
	N	20	20	20	20	20
Total	ort	0,47±0,06	0,47±0,06	28,32±11,43	5,76±0,84	10,54±6,56
	N	50	50	50	50	50
P		0,683	0,808	0,334	0,954	0,413

VEGF(+405G>C) CC genotipinde sol ventrikül kitle indeksi daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel anlamlı saptanmadı. (Tablo 44) Ancak C alleli taşıyan olgularda anlamlı olarak sol ventrikül kitle indeksi yüksek bulundu.(p:0,043) (Tablo 45)

Tablo 45: SVH ve VEGF+405C allel ilişkisi

SOL VENTRİKÜL HİPERTOFİSİ		VEGF 405 C ALLEL		Total	P
		VAR	YOK		
SVH	VAR	8	0	8	0,043
	YOK	27	15	42	
Total		35	15	50	

Diğer genotip ve allel sıklıkları ile karşılaştırıldığında sol ventrikül kitle indeksi, sadece VEGF +405 C allel varlığında anlamlı olarak yüksek bulundu.

Tablo 46: Göz tutulumu ve VEGF+405C allel ilişkisi

GÖZ DİBİ		VEGF 405 C ALLEL		Total	P
		VAR	YOK		
ETKİLENME	VAR	15	2	17	0,041
	YOK	20	13	33	
Total		35	15	50	

Diğer genotip ve allel sıklıkları karşılaştırıldığında göz dibi etkilenmesi, sadece VEGF +405 C allel varlığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (p:0,041) (Tablo 46)

Tablo 47: VEGF+405 genotipi ve hsCRP-lidipler

VEGF405		hsCRP	T.kol	LDL	HDL
C homozigot	ortalama	0,36±0,28	167,87±22,21	109,00±27,25	44,67±13,54
	N	15	15	15	15
G homozigot	ortalama	0,22±0,23	154,33±22,74	94,73±25,12	42,93±11,78
	N	15	15	15	15
Heterozigot	ortalama	0,27±0,43	168,10±33,70	116,60±33,66	45,55±8,04
	N	20	20	20	20
Total	ortalama	0,28±0,33	163,90±27,73	107,76±30,27	44,50±10,88
	N	50	50	50	50
p		0,048	>0,05	>0,05	>0,05

VEGF+405 CC genotipinde hsCRP diğer genotipe göre daha yüksek saptandı. (CC genotipte: 0,36±0,28 mg/dl; GG genotipte: 0,22±0,23 mg/dl; heterozigot: 0,27±0,43mg/dl)(p<0,05) (Tablo 47)

Tüm genotipler ve alleller, lipoprotein(a), ürik asit, kan lipid düzeyi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hastalar obez ve obez olmayan olarak gruplandırıldığında çalışılan polimorfizmlerin allel sıklıklarında da anlamlı fark saptanmadı.

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde hasta grubu morfolojik ve fonksiyonel kardiyovasküler sistem tutulumu olan ve olmayan hastalar olarak gruplandırıldı. 50 hastadan 39'unda KVS etkilenmesi gözlemlendi. Geleneksel (yaş, cinsiyet, obezite, ağır hipertansiyon, aile öyküsü) ve geleneksel olmayan risk faktörleri (uyku bozukluğu/horlama, ürik asit yüksekliği, hsCRP yüksekliği, Lp(a) yüksekliği, şeker metabolizma bozukluğu, genetik polimorfizm) ile KVS etkilenmesi arasındaki ilişki araştırıldı.

Çocuklarda primer hipertansiyon daha çok postpubertal yaşta görülmektedir. Hasta ve kontrol grubunda ortalama yaş olarak saptanan 13 yaşın üzerinde 24 hastada KVS etkilenmesi tespit edildi.(24/39) (OR: 1,35 %95GA: 0,677-2,708) Ayrıca primer hipertansiyonda erkek cinsiyet kızlara göre, KVS etkilenmesi açısından daha riskli bulundu. (36/39, p: 0,036)(OR: 1,50 %95GA: 0,94-2,416) Hastaya ait faktörlerden obezite 39 hastadan 31'inde mevcuttu. Ancak obeziteye ait Odds oranı 1,093(%95GA: 0,736-1,623) saptandı. Bu istatistiksel durum obez ve KVS etkilenmesi olmayan

gruptaki hasta sayısının az olması ile ilişkilendirildi. Ağır hipertansiyon ise KVS etkilenmesinde etken olan hastaya ait geleneksel risk faktörleri içinde anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (p: 0,037)(OR: 1,974 %95GA: 0,882-4,421). İnflamasyon parametrelerinden hsCRP yüksekliği KVS hasarlanması açısından diğer parametrelere göre daha riskli bulundu(OR: 4,23 %95GA: 0,626-28,584). Hipertansiyona eşlik eden faktörlerden şeker metabolizma bozukluğu 39 hastadan 19'unda mevcuttu.(p:0,059)(OR: 2,027 %95GA: 0,807-5,092) Özgeçmişteki risk faktörlerinden ailede obezite ve KVS hastalığı olması diğer faktörlere göre daha riskli bulundu. (Ailede obezite için OR: 2,89 %95GA: 0,415-20,20, ailede KVS hastalığı için 1,88 %95GA: 0,498-7,106) (Tablo 48)

Hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanan IL-6-174 G alleli kardiyovasküler etkilenmesi olan 39 hastanın 37'sinde, VEGF+405 C alleli 28'inde saptandı. Ancak IL-6-174 G alleli için OR:1,161(%95GA: 0,869-1,547), VEGF+405 C alleli için OR:1,128(%95GA: 0,692-1,838) saptandı. Bu durum da bakılan polimorfizmleri taşımayan diğer gruptaki hasta sayısının az olması ile ilişkilendirildi. (Tablo 48)

Tablo 48: Kardiyovasküler sistem etkilenmesi ile geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri ilişkisi (n: 39/50):

	n	%	Odds oranı	%95GA	p
YAŞ	24	61,5	1,35	0,677-2,708	0,270
ERKEK CİNSİYET	36	92,3	1,507	0,94-2,416	0,036
OBEZİTE	31	79,4	1,093	0,736-1,623	0,456
AĞIR HT	28	71,7	1,974	0,882-4,421	0,037
UYKU BOZ/HORLAMA	4	10	1,128	0,140-9,091	0,699
GÖZ TUTULUMU	15	38,4	2,115	0,568-7,879	0,188
ÜRİK ASİT YÜKSEKLİĞİ	18	46,1	1,264	0,541-2,976	0,411
Lp(a) YÜKSEKLİĞİ	14	35,8	0,987	0,405-2,397	0,621
hsCRP YÜKSEKLİĞİ	15	38,4	4,23	0,626-28,584	0,064
ŞEKER METAB BOZUKL	19	48,7	2,027	0,807-5,092	0,059
AİLEDE HT	29	74,3	1,199	0,742-1,939	0,317
AİLEDE KVS HAST	13	33,3	1,88	0,498-7,106	0,266
AİLEDE OBEZİTE	10	25,6	2,89	0,415-20,20	0,220
AİLEDE BÖBREK HAST	7	17,9	1,013	0,245-4,196	0,674
AİLEDE DM	16	41	1,54	0,549-4,344	0,300
AİLEDE DİSLİPİDEMİ	13	33,3	0,941	0,383-2,308	0,582
IL-6 G ALLEL	37	94,8	1,161	0,869-1,547	0,206
VEGF C ALLEL	28	71,7	1,128	0,692-1,838	0,43

TARTIŞMA:

Çocukluk çağında hipertansiyon ve hipertansiyonun yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkisi son yıllarda ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiş ve giderek önem kazanmıştır. Çocukluk çağı hipertansiyonu erişkin yaş grubundaki son dönem böbrek yetmezliğinin yaklaşık %50 sinde etyolojik faktör olarak bulunmuştur. (6)

Hipertansiyonun komplikasyonları henüz çocukluk yaşlarında ortaya çıkabilmektedir. Çocukluk çağı kronik böbrek yetmezliğinde ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda hipertansiyon modifiye edilebilir geleneksel bir risk faktörü olarak görülmektedir.(108) Ayrıca çocukluk çağı hipertansiyonu erişkin dönemdeki kardiyovasküler sistem hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Primer hipertansiyonun ise obezite, uyku bozuklukları, bozulmuş glikoz toleransı, fiziksel aktivite azlığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir.(7-9,82) Böylesine morbiditesi olan çağımızın hastalığı hipertansiyon, risk faktörlerinin belirlenmesi, erken teşhis ve uygun nonmedikal ve medikal tedavi ile kontrol altına alınabilen bir durumdur.

Çocukluk çağı hipertansiyon prevalansı açısından bölgesel varyasyonlar etnik grupların, diyet alışkanlıklarının, çevresel faktörlerin, ölçüm yöntemlerinin ve yaş gruplarının farklılığı gibi pek çok faktörden kaynaklanır.(50) Bizim çalışmamızda toplamda 50 hasta (35 erkek, 15 kız), 100 sağlıklı kontrol (46 erkek, 54 kız) çalışmaya alındı. Çocukluk çağı hipertansiyonunun cinsiyet ile ilişkili olmadığına dair çalışmalar olmakla birlikte değişik ülke ve etnik gruplarda hipertansiyonun erkek çocuklarda daha sık olduğuna dair yeni sonuçlar bildirilmiştir. Cheng H. ve ark. tarafından Çin'de, 2189 çocuk ile yürütülen prospektif çalışmada hipertansif erkek olguların sayısı (643/149) kızlardan daha yüksek bulunmuştur.(81) Yine Yoon EY. ve ark. tarafından 4296 adölesan primer hipertansiyonlu olgu ile Michigan'da yürütülen çalışmada 2/1 oranında erkek olgu hakimiyeti saptanmıştır.(82) Bizim çalışmamızda bu oran E/K:7/3 olarak bulundu. Bu durum cinsiyete bağlı genetik yatkınlık ve erkek çocuklarda obezite ve sedanter yaşam biçiminin daha yaygın olması ile açıklanabilir.

Çocukluk çağında kan basıncı yaşla artmaktadır. Primer hipertansiyon ise özellikle postpubertal yaşta daha sık ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızdaki hasta grubunda ortalama yaş 13,1±3,2 yıl olarak saptandı. (Kontrol grubunda 13,06±2,7 yıl) Bu durum literatür verilerini desteklemektedir.

HİPERTANSİYONDA YAKINMA VARLIĞI:

Hasta grubu retrospektif olarak değerlendirildiğinde ilk başvuru anında 50 hastadan 32'si ağır (evre 2) hipertansiyonlu idi.(%64) Bu hastaların çoğunda da kliniğimize başka nedenlerle başvuru sırasında rastlantısal olarak hipertansiyon saptanmıştır. (50 hastadan 26'sı (%52) semptomsuz iken; 19'unda (%38) başağrısı/baş dönmesi 1'inde (%2) bayılma,1 hastada (%2) burun kanaması, 1 hastada (%2) göğüs ağrısı, 1 hastada (%2) terleme, 1 hastada da (%2) çarpıntı yakınması mevcuttu.)

Evre 2 hipertansiyonlu 32 hastanın 15'i, evre 1 hipertansiyonlu 14 hastanın ise 9'u semptomsuzdu. Diğer bir deyişle hipertansif semptomu olmayan 26 hastadan 15'i evre 2 (%58), 9'u evre 1 (%35), 2'si prehipertansif (%7) olarak değerlendirilmiştir. Bu durum çocukluk çağı hipertansiyonun sinsi seyrettiğinin bir göstergesidir. Çocuk yaş grubunda hangi nedenle olursa olsun hekime başvuru sırasında kan basıncı ölçümünün her fizik bakınının bir parçası olması gerekliliği bu açıdan tartışılmazdır.

HİPERTANSİYONDA ÖZGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİ:

Prematürite ve intrauterin gelişme geriliğinin ileriki yaşamda hipertansiyon gelişmesi üzerine etkili bir faktör olduğuna inanılır. Vohr BR. ve ark. tarafından term ve preterm doğan 16 yaşında 296 çocuk ile yapılan çalışmada prematüritenin anlamlı olarak hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı yüksekliğine sebep olduğu gösterilmiştir.(79) Bizim çalışmamızda 50 hastanın 5'inde (%10) prematürite(≤37GH), 3'ünde (%6) ise intrauterin gelişme geriliği saptandı. Prematür doğan hastaların 2'sinde evre 1; 3'ünde ise evre 2 kan basıncı ölçüldü. Intrauterin gelişme geriliği olan 3 hastanın

2'sinde evre 2; 1'inde evre 1 kan basıncı ölçüldü. Hasta grubunda 6 hastada (%12) 1 kez geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsü alındı. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren bu 6 hastanın 3'ü evre 2, 2'si evre 1 hipertansif, 1'i ise prehipertansif olarak değerlendirildi.

Son yapılan çalışmalarda uyku bozuklukları, horlama ve özellikle obezite ile orantılı olarak artan uyku apne sendromu ile pediatrik yaş grubunda ve erişkinlerde hipertansiyon arasında ilişki olduğu düşünülmektedir.(48) Li AM. ve ark.'nın 190 pediatrik hasta ile yaptığı çalışmada uykuda horlama ve obstrüksiyonun ciddiyeti ile orantılı olarak hem gündüz hem de gece kan basıncında anlamlı artış saptanmıştır. Yine aynı çalışmada horlayan çocuklarda, gece diyastolik kan basıncı, yaş-cins ve VKİ eşitlenmiş kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.(83) Bizim çalışmamızdaki 50 hastanın 5'inde (%10) değişik derecelerde uyku bozukluğu ve horlama tariflenmekteydi. Horlama bozukluğu olan hastaların tümü VKİ'ne göre obez olarak değerlendirildi. Bu 5 hastanın 4'ünde evre 2 hipertansiyon; 1'inde ise prehipertansiyon saptandı.

HİPERTANSİYONDA SOYGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİ:

Hipertansiyon patogenezinde genetik faktörlerin %30-50 oranında etkili olduğu bildirilmektedir.(70) Hipertansiyonun multifaktöriyel olarak kalıtıldığına inanılır. Yapılan birçok çalışmada hipertansif olguların çoğunda aile öyküsünün olması, çift yumurta ikizlerinden ziyade tek yumurta ikizlerinde daha sık birlikteliğin görülmesi, parental hipertansiyonlu olgu gruplarında adapte çocuklara göre biyolojik çocuklarda daha sık hipertansiyon görülmesi, hipertansiyon patogenezindeki genetik faktörlerin rolünü açık olarak ortaya koymaktadır.(86-87) Çalışmamızdaki 50 hastanın 36'sında (%72) 1. ve 2. derece akrabalarda hipertansiyon öyküsü alındı. Bu 36 hasta kan basıncı evrelerine göre gruplandırıldığında 26'sı (%72) evre 2; 8'i (%22) evre 1; 2'si (%6) prehipertansif olarak değerlendirildi. Bu durum hipertansiyonda genetik geçişin ne kadar önemli olduğunu ve aile öyküsü olanlarda daha yüksek kan basıncı değerlerinin olduğunu göstermektedir. 12 hastada (%24) ailede

obezite, 16'sında (%32) ailede kardivasküler hastalık, 18'inde (%36) ailede dislipidemi, 20'sinde (%40) ailede diyabetes mellitus, 9'unda (%18) ailede böbrek hastalığı öyküsü eşlik etmektedir. Bu durum hipertansiyonda multifaktöriyel genetik geçisi desteklemektedir.

Hasta grubunda özgeçmiş ve soygeçmişteki risk faktörlerinin ağır hipertansiyon geliştirme açısından Odds oranlarına bakıldığında ağır hipertansiyonu olan 32 hastadan 26'sında (%81,7) ailede hipertansiyon varlığı saptandı. (OR: 1,87 [%95GA:0,91-3,8]) Bu durum hipertansiyondaki genetik faktörlerin sadece bir risk faktörü olmasından öte, hipertansiyonun ağır ve komplikasyonlu seyretmesinde de bir faktör olduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra ailede kardiyovasküler hastalık olması(OR:2,32 [%95GA:0,75-7,1]), diabetes mellitus ve dislipidemi gibi metabolik sendrom komponentlerinin varlığı da ağır hipertansiyon gelişimi açısından anlamlı ve yüksek risk oluşturmaktadır. Hastaya ait özelliklerden de horlama/uyku bozukluğu yaşaması (OR:2,32[%95GA:0,28-19,21]) ve intrauterin gelişme geriliği öyküsünün olması (OR:1,61[%95GA:0,13-11,9]) anlamlı risk oluşturmaktadır.

HİPERTANSİYON VE OBEZİTE:

Son yıllarda obezitede artma, beslenme alışkanlıklarındaki olumsuz değişiklikler sonucu yüksek kalori, yağ ve tuz içeren besinlerin tüketilmesi, fiziksel aktivitede azalma, uyku bozuklukları ve artan stres faktörüne bağlı olarak adölesanlarda hipertansiyon prevalansında artış saptanmıştır. Özellikle obez çocuklarda oran %11-30'a kadar yükselmiştir.(51-52) Son 30 yılda obezite prevalansında 30 kat artış olmuştur. Çağımızda çığ gibi büyüyen bu sorunun ardından obezite ilişkili hipertansiyon, dislipidemi, diyabetes mellitus ve değişik derecelerde şeker metabolizma bozukluğu görülmektedir. (116) 5-16 yaş arasında 25,000 okul çocuğu ile yapılan bir çalışmada kilolu ve obez çocuklarda, prehipertansiyon ve hipertansiyon prevalansının belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir.(84) Obezite ilişkili hipertansiyondan sorumlu mekanizmaların insulin rezistansı, sodyum

retansiyonu, artmış sempatik aktivite, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu ve bazı sitokinlerin deşajına bağlı olarak vasküler disfonksiyon olduğu düşünülür.(85,88) Ülkemizde yapılan bir çalışmada (Atabek ME ve ark) hastaneye başvuran obez çocuklarda hipertansiyon prevalansı adölesanlarda %31.8, adölesans öncesi %15 olarak bildirilmiştir.(78) Bizim çalışmamızdaki hastaların ilk başvuru sırasında 31'i (%62) obez (VKİ persantili >%95); 8'i (%16) ise kilolu (VKİ persantili >%85) olarak değerlendirildi. VKİ ortalaması 25,14±6,2 kg/m², VKİ persantil ortalaması %83,7±29,2 olarak bulundu. Fizik bakılarında 11 hastada (%22) özellikle ense ve koltuk altında olmak üzere akantozis nigrikans görüldü. Bu hastaların tümü obez hastalardı. 50 hastanın 32'sine OGTT yapıldı. OGTT yapılan 32 hastanın 3'ü VKİ'ne göre normal, 2'si kilolu, 27'si obez grupta yer almaktaydı. Obez grupta OGTT yapılan 27 hastanın 15'inde (%56) insülin direnci, 3'ünde (%11) bozulmuş glikoz toleransı saptandı. (Toplamda obez hastaların %67'sinde glikoz metabolizmasında bozukluk saptandı.) Aile öyküsü olması nedeni ile OGTT yapılan normal kilolu 3 hastanın 2'sinde ise insülin direnci saptandı.

Hastalar kan basıncı evreleri ve VKİ'lerine göre sınıflandığında evre 2 hipertansiyonlu hastaların %78'i (19/32), evre 1 hipertansiyonlu hastaların %79'u (9/14) obez ve kilolu olarak bulundu. Diğer bir deyişle obez hastaların %90'ında evre 1 ve 2 hipertansiyon saptandı. (28/31)

Obez gruptaki hastaların %67'sinde (18/27) şeker metabolizmasında bozukluğunun olması ve %61'inde (19/31) evre 2 (ağır) hipertansiyon olması; çağımızda giderek artan obezitenin ne kadar ciddi bir sorun olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Bu çocuklar hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riski taşıyacak ve ülkeye mali yük getirecektir.

HİPERTANSİYON VE HEDEF ORGAN TUTULUMU:

Hipertansiyon kan damarlarının olduğu her dokuyu etkilemektedir ki bu durumun kliniğe yansması ve hedef organ etkilenmesinin gösterilmesi göz dibinde hipertansif retinopati, böbrekte mikroalbüminüri (proteinüri) ve en

çok-en önemli olan da kardiyovasküler sistem üzerindeki morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleridir.

a)Göz dibi incelemesinde ilk başvuru sırasında 50 hastadan 17'sinde (%34) göz etkilenmesi saptandı. 14 hastada (%28) evre 1; 3 hastada (%6) evre 2 Hipertansif retinopati ile uyumlu bulundu. Göz dibinde evre 2 HTR saptanan hastaların tümünde evre 2 hipertansiyon saptandı. Evre 1 HTR saptanan 14 hastadan 6'sı evre 1 hipertansiyonlu, 8'i ise evre 2 hipertansiyonlu grupta yer almaktadır. Prehipertansif olgularda ise hiç göz dibi etkilenmesi saptanmadı. Bu durum, kan basıncı evresi arttıkça hedef organ hasarının arttığı bir göstergesidir ve göz tutulumunun evre 1'den itibaren ortaya çıktığı görülmektedir.

b)Renal etkilenmenin gösterilmesi amacı ile bakılan mikroalbüminüri (>20mcg/dk) olarak değerlendirilen 1 hasta saptandı ve bu hastada evre 2 kan basıncı saptandı. Diğer sistem etkilenmeleri tanı anında saptanmasına rağmen renal etkilenme saptanmaması, renal hasarın hipertansiyonun geç bulgusu olduğunun bir göstergesidir. Ayrıca hipertansiyon ağırlaştıkça mikroalbümin atılımında artış saptanması mikroalbüminürinin hipertansiyonda geç ortaya çıkan ve hastalığın şiddeti ile artan bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

c)Morfolojik olarak kardiyak etkilenmenin incelenmesi açısından bakılan Ekokardiografik incelemede 50 hastadan 1'inde (%2) sol ventrikül hipertrofisi görüldü. İnterventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, arka duvar kalınlığı kullanılarak hesaplanan sol ventrikül kitle indeksi ise 7 hastada (%14) yüksek saptandı.(Ortalama: $28,32 \pm 11,43 \text{ gr/ m}^{2.7}$) SVKİ yüksek saptanan 7 hastanın 5'inde (%71) evre 2; 2'sinde(%29) evre 1 hipertansiyon olduğu görüldü.

Morfolojik olarak kardiyak etkilenmenin erken bulgusu olarak bakılan karotis intima media kalınlıkları prehipertansif hasta grubuna göre evre 1 ve 2 hipertansiyonlu grupta daha yüksek saptandı. (prehipertansif grupta cİMT ort: $0,42 \pm 0,02 \text{ mm}$, evre 1 HT grupta ort: $0,46 \pm 0,045 \text{ mm}$, evre 2 HT grupta $0,47 \pm 0,056 \text{ mm}$). Son yıllarda yapılan çalışmalarda karotis intima media

kalınlık artışı subklinik aterosklerozun göstergesi olduğu ve orta risk grubu hastalarda bile arttığı gösterilmiştir.(110) Bu durum da, hipertansiyonda erken morbidite oluşumuna katkıda bulunduğunu dűřündürmektedir. Kontrol değerleri olarak bulunan $0,406\pm 0,041$ mm değerı sınır değer olarak alındığında 50 hastadan 26'sında (%52) cIMT değerı yüksek bulundu. cIMT yüksek olan 26 hastanın da 19'u evre 2 hipertansif, 7'si evre 1 hipertansif bulundu.

Fonksiyonel etkilenmeyi değerlendirmek amacı ile Vi-corder ile bakılan nabız dalga hızı ve karotis-femoral augmentasyon indeksi evre 1 ve 2 hipertansiyonlu grupta (18/44) prehipertansif (0/4) gruba göre daha yüksek bulundu. Nabız dalga hızı incelemesinde kontrol değerı olarak kabul edilen $5,3\pm 0,7$ m/s değerinin üzerinde 18 hasta (%36) saptandı. Bu hastaların 4'ü evre 1, 14'ü evre 2 olarak değerlendirildi. (Prehipertansif grupta PWV: $5,1\pm 0,43$ m/s; evre 1 HT grupta: $5,6\pm 0,58$ m/s; evre 2 HT grupta $5,9\pm 0,95$ m/s saptandı.) 50 hastadan 11'inde (%22) santral Augmentasyon indeksi yüksek bulundu. (Kontrol değerı % $9,41\pm 7,07$) sAix değerı yüksek olan 11 hastanın ise 2'sinin evre 1, 9'unun evre 2 hipertansif olduğu görűldű. (sAix değerleri prehipertansif grupta $4,6\pm 1,95$, evre 1 HT grupta $8,63\pm 5,56$, evre 2 HT grupta $12,12\pm 6,78$ bulundu.)

Hipertansiyonlu hastaların %52'sinde cIMT, %14'űnde sol ventrikűl hipertrofisi, %36'sında nabız dalga hızı, %22'sinde augmentasyon indeksinde artış ortaya çıkmaktadır. Yeni tanı konulan hastaların çoğunda cIMT artışı mevcuttur ve bunların çođu evre 2 hipertansiftir yani fonksiyonel değişiklikler evre 2'de ortaya çıkmaktadır. Tüm kardiyak (fonksiyonel ve morfolojik) hasarlanma bulguları değerlendirildiğinde, hipertansiyonun şiddeti arttıka etkilenme bulgularında artış görűlmektedir. Ancak bu bulguların varlığının hastalığın süresi ile mi ilişkili olduğunun ortaya konulması; çocukluk çağı hipertansiyonu semptomsuz-sinsi seyretmesi ve tanı anında kalpte morfolojik değişiklikler ortaya çıkması nedeni ile daha fazla araştırma gerektirmektedir. Hastalığın giderek organ hasarı yapması dikkat çekicidir.

BEYAZ ÖNLÜK HİPERTANSİYONU:

Hastaların %16'sında (n:8) klinik kan basınçları yüksek saptanmasına rağmen YİKBİ ile bakıldığında normotansif olarak bulundu. Kan basıncı evrelemelerine göre bu hastalar sınıflandırıldığında 8 hastadan 1'inde prehipertansiyon, 2'sinde evre 1, 5'inde evre 2 hipertansiyon saptandı. Beyaz önlük hipertansiyonu olarak değerlendirilen bu durumun aslında prehipertansiyon olarak değerlendirilmesini öngören çalışmalar mevcuttur. Nitekim bu hastaların tümünün cİMT sağ ve solda yüksek (sağ ve solda cİMT ortalama: $0,45\pm0,03\text{mm}$), Vicorder ile bakılan PWV değerleri de 8 hastanın 6'sında yüksek bulundu (ortalama: $5,6\pm0,61\text{m/s}$). 8 hastadan 1'inde hesaplanan SVKİ ne göre sol ventrikül hipertrofisi, yine 8 hastanın 2'sinde de göz dibi bakısında evre 1 HTR saptandı. Bu açıdan bakıldığında beyaz önlük tansiyonu da takip ve tetkik edilmesi gereken bir durumdur. Hedef organ hasarının olması ise bu durumun hiç de masum (benign) olmayan bir hastalık tablosu olduğunu göstermektedir.

HİPERTANSİYON VE İNFLAMASYON:

Sistemik inflamatuvar belirteç olarak bilinen ve inflamasyonun sensitif ve erken belirtisi olarak kabul edilen yüksek sensitif CRP ve Lipoprotein(a) hasta grubunda tanı anında çalışıldı. Yıllardır Lp(a) bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak bilinir ve yeni yapılan genetik çalışmalar ışığında prematür kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. LDL kolesterole kovalent bağlı Apolipoprotein (a)'dan oluşan Lp(a) için LDL kolesterol yüksekliğine ek risk oluşturduğu düşünülmektedir. (109-110)

hsCRP ortalaması hasta grubunda $0,28\pm0,33\text{mg/dl}$ olarak saptandı. ($N<0,30\text{mg/dl}$) Lipoprotein(a) ortalaması ise $37,6\pm44,37\text{mg/dl}$ bulundu. ($N<30\text{mg/dl}$) hsCRP ve Lp(a) değerleri evre 2 hipertansiyonlu grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (hsCRP; Evre 2 hipertansiyonlu grupta $0,34\pm0,38\text{mg/dl}$, evre 1 ve prehipertansif grupta $0,15\pm0,14\text{mg/dl}$, Lp(a) evre 2 HT grupta $43,21\pm46,37\text{mg/dl}$, evre 1 HT ve prehipertansif grupta $27,27\pm39,65\text{mg/dl}$ saptandı)($p<0,05$). Bu durum hipertansiyon

patogenezindeki inflamasyonu desteklemektedir. Ayrıca hastalar obez-normal kilolu olarak gruplandırıldığında obez grupta hsCRP değeri anlamlı olarak yüksek saptandı. (Obez grupta $0,32\pm 0,35$ mg/dl; obez olmayan grupta $0,88\pm 0,11$ mg/dl)(p:0,034). Lipoprotein (a) değeri ise obez grupta $41,82\pm 48,75$; obez olmayan grupta $21,89\pm 12,72$ mg/dl saptandı.)(p:0,235)

Hedef organ tutulumu olan hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde sol ventrikül kitle indeksi yüksek olan olgularda hsCRP ve Lp(a), sol ventrikül hipertrofisi olmayan olgulara göre yüksek saptanmadı. Göz dibi bulgusu olan olgularda hsCRP ve Lp(a), göz dibi bulgusu olmayan gruba göre belirgin yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.(p:0,202)

Lp(a) yüksekliği için obezite ve hipertansiyonun etkisine bakıldı. Obezite için Odds oranı $1,41$ (%95GA:0,497-4,004) (p:0,379); ağır hipertansiyon için Odds oranı ise $2,81$ (%95GA:0,939-8,42) saptandı (p: 0,031). Bu durum ağır HT ile Lp(a) arasındaki anlamlı ilişkiyi göstermektedir.

Tüm hasta grubunda inflamasyon parametreleri yüksek olan hastaların kardiyovasküler sistem değişikliklerinin diğer gruba göre daha fazla olduğu saptandı.(tablo 28) Ayrıca obez olmayan primer hipertansiyonlu hastalarda inflamasyon varlığının, genetik yapıdan daha fazla olarak kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bulundu. Bu da obezite gibi ciddi bir kardiyak risk olmaksızın ortaya çıkan primer hipertansiyonda kardiyovasküler morbidite gelişimde genetik yapıdan bağımsız olarak inflamasyonun önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Tüm hasta grubunda inflamasyon parametrelerinin yüksekliğinin genetik yapıdan daha yüksek olarak hem fonksiyonel hem de morfolojik KVS etkilenmesi ile ilişkili olduğu bulundu.

HİPERTANSİYON VE HİPERÜRİSEMİ

Yapılan çalışmalar hiperüriseminin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörü olduğunu göstermektedir. Ayrıca obezite, hipertansiyon ve metabolik sendroma eşlik ederek morbidite ve mortaliteyi arttırdığı konusunda yeni çalışmalar mevcuttur. Hiperüriseminin vasküler düz kas proliferasyonu ve endotel disfonksiyon yaratarak etkili olduğuna inanılır. (110-116) Bizim çalışmamızda kan ürik asit düzeylerinin hastalığın şiddeti ile

artış gösterdiği görüldü. Hasta grubu obez ve normal kilolu olarak sınıflandırıldığında ise obez grupta kan ürik asit seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulundu. (Obes grupta $41,82 \pm 48,75$ mg/dl, normal kilolu grupta $21,89 \pm 12,72$ mg/dl)(p:0,05) Bu durum hiperüriseminin obezite ile artan bir faktör olduğunu desteklemektedir. Hasta grubu obez-obes olmayan ve ağır hipertansiyon-ağır olmayan olarak ayrı ayrı gruplandırılıp kan ürik asit değerlerine bakıldığında obez olan grupta her kan basıncı evresinde ürik asit değeri daha yüksek saptandı.

HİPERTANSİYON VE DİSLİPİDEMI

Dislipidemi, metabolik sendromun komponenti olarak hipertansiyona eşlik etmektedir ve ateroskleroza artırarak KVS hasarlanmasında rol oynamaktadır.(115) Bizim çalışmamızda hipertansif hasta grubunda 50 hastaya tanı anında lipid profili bakıldı. Kan basıncı şiddeti arttıkça LDL kolesterolde artış gözlemlendi ancak istatistiksel anlamlı saptanmadı. HDL kolesterolde ise istatistiksel anlamlı olacak şekilde, kan basıncının şiddeti ile ters bağlantılı düşme gözlemlendi. Hastalar kan basıncı evrelerine göre ağır ve ağır olmayan olarak sınıflandırıldığında hastalığın şiddeti arttıkça farkın daha da derinleştiği ve anlamlı hale geldiği görülmektedir. (Evre 2 hipertansiyonlu grupta $41,5 \pm 10,3$ mg/dl, evre1 ve prehipertansif olgularda $49,83 \pm 9,9$ mg/dl)(p:0,008)

Obezitenin tek başına dislipidemiye eğilim yarattığı bilinmektedir. (115) Hasta grubu obez olan ve normal kilolu olarak ayrıldığında obez grupta total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterolün anlamlı yüksekliği ve HDL kolesterolün anlamlı düşüklüğü dikkat çekicidir. [obes grupta T.kolesterol: $169,62 \pm 26,23$ mg/dl, obes olmayan grupta $143,64 \pm 23,96$ mg/dl (p:0,005); trigliserid: obes grupta $101,26 \pm 48,69$ mg/dl, obes olmayan grupta $79,45 \pm 28,83$ mg/dl (p:0,165); LDL kolesterol obes grupta $113,18 \pm 30,91$ mg/dl, obes olmayan grupta $88,55 \pm 18,37$ mg/dl (p:0,016); HDL kolesterol obes grupta $42,90 \pm 10,04$ mg/dl, obes olmayan grupta $50,18 \pm 12,28$ mg/dl (p:0.049)]

Hastalar obez-obeze olmayan ve ağır hipertansiyon-ağır olmayan olarak ayrı ayrı gruplandırılıp kan lipid değerlerine bakıldığında obez olan grupta her kan basıncı evresinde T.kolesterol ve LDL değerleri yüksek, HDL değerleri düşük saptandı ancak HDL dışındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p<0,05$). Tüm bu bulgular ışığında primer hipertansiyonlu çocuklarda obezitenin varlığı dislipidemiye ağırlaştırdığı düşünülür.

HİPERTANSİYON VE GENETİK

Hipertansiyon patogenezindeki genetik faktörlerin rolü birçok çalışmaya konu olmuştur. Bizim çalışmamızda hipertansiyonlu hastalar ve kontrol grubunda IL-6-174G>C, eNOS-894G>T, VEGF+405C>G, VEGF-460C>T olmak üzere 4 farklı genetik polimorfizm çalışıldı. Farklı toplum ve etnik gruplarda aynı genetik polimorfizme ait farklı genotip ve allel sıklıkları bildirilmiştir. (89-107) Bizim çalışmamızda hipertansif grupta IL-6 G allel, VEGF+405 C allel frekansı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.($p<0,05$)

Kan basıncı evrelerine göre genotip ve allel sıklıklarına bakılırsa evre 2 hipertansiyonlu grupta IL6-174 da GG homozigot genotipi daha yüksek saptandı ve G allel varlığı daha yüksek bulundu. IL6-174 G allel varlığında hipertansiyon gelişmesi ve hipertansiyonun şiddeti artmaktadır.

eNOS-894G>T polimorfizminde hipertansif grup ve kontrol grubu arasında allel sıklıklarında açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak hipertansiyon evrelerine göre eNOS-894 T allel varlığında evre 2 hipertansiyon oranı daha yüksek saptandı.(20/26)

Evre 2 hipertansiyonlu grupta VEGF+405 de CC homozigot genotip (13/32) ve C allel varlığı (24/32) belirgin olarak yüksek saptandı. Diğer bir deyişle CC homozigot genotipli olguların %86,6'sında (13/15) evre 2 hipertansiyon saptandı. VEGF+405'de C allel varlığı hem hipertansiyona yatkınlık oluşmakta hem de hastalığın şiddetini artmaktadır.

GENETİK VE FONKSİYONEL-MORFOLOJİK ETKİLENME:

IL-6 GG homozigot olgularda sistolik kan basıncı G alleli taşımayan olgulara göre anlamlı şekilde yüksek saptandı.(p<0,05)

IL6 (-174 G>C) GG genotipinde ve G allel taşıyan hastalarda fonksiyonel kardiyak etkilenmenin değerlendirilmesi amacı ile bakılan cIMT ölçümleri (sağda- solda) ve morfolojik etkilenme göstergesi PWV değerleri CC genotipine göre daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum CC genotipli hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilmiştir. Santral augmentasyon indeksinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

IL-6 GG homozigot olgularda hsCRP değerleri CC homozigot genotipli olgulara göre daha yüksek saptandı. Ayrıca HDL ortalaması GG homozigot genotipli olgularda diğer hastalara göre daha yüksek saptandı ancak istatistiksel anlamlı bulunmadı. (C homozigot grupta HDL: 49,40±13,33mg/dl, G homozigot grupta HDL: 41,95±10,53mg/dl bulundu.)

eNOS(-894G>T) T homozigot olan hasta grubunda kan basıncı daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel anlamlı bulunmadı. Ancak T allel taşıyanlarda G allel taşıyanlara göre anlamlı olarak kan basıncı yüksek bulunmuştur. (p: 0,038) T allel sıklığı ile kan lipidleri, hsCRP, Lp(a) gibi biyokimyasal parametrelerle anlamlı birliktelik saptanmamıştır.

VEGF(+405G>C) polimorfizmi ile CC ve GG homozigot genotipli hastalar karşılaştırıldığında kan basıncı CC genotipli ve C allel taşıyan hastalarda daha yüksek saptandı ancak istatistiksel anlamlı bulunmadı.

VEGF(+405G>C) CC genotipinde sol ventrikül kitle indeksi daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel anlamlı saptanmadı. Ancak C alleli taşıyan olgularda anlamlı olarak sol ventrikül kitle indeksi yüksek bulundu. (p:0,043) Fonksiyonel etkilenme göstergesi PWV ve sAix değerleri ise gruplar arasında anlamlı farklı bulunmadı.

Diğer genotip ve allel sıklıkları karşılaştırıldığında sol ventrikül kitle indeksi, sadece VEGF+405 C allel varlığında anlamlı olarak yüksek bulundu.

Diğer genotip ve allel sıklıkları karşılaştırıldığında göz dibi etkilenmesi, sadece VEGF+405 C allel varlığında anlamlı olarak yüksek bulundu. (p:0,041)

CC genotipinde hsCRP diğer genotiplere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. VEGF+405 genetik polimorfizminde C allel varlığında hem hipertansiyona eğilim görülmekle birlikte hastalık daha ağır seyretmektedir. Ayrıca hedef organ tutulumu açısından göz ve morfolojik kardiyak etkilenme daha sık gözlenmiştir.

Tüm genotipler ve alleller, lipoprotein(a) düzeyi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışılan 4 genetik polimorfizm kendi içinde değerlendirildiğinde IL6-174'te G allel; VEGF+405'de C allel varlığı hipertansif hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. Ancak bu allellerin varlığı kan basıncı evrelerine göre ayrı ayrı gruplandırıldı ve hedef organ hasarı açısından bakıldığında prehipertansiyon, evre 1 ve evre 2 hipertansiyon gruplarında göz, böbrek ve KVS etkilenmesi üzerinde allel sıklıklarında anlamlı fark bulunmadı.

Hastalar obez ve obez olmayan olarak gruplandırıldığında kan basıncı evreleri ve çalışılan polimorfizmlerin allel sıklıklarında da anlamlı fark saptanmadı. Bu durum, çalışılan genetik polimorfizmlerde özellikle kan basıncı üzerine etkili olduğu düşünülen IL-6-174 G alleli ve VEGF+405 C allelinin obeziteden bağımsız olarak kan basıncını yükselttiğini düşündürmektedir. Ayrıca obezitenin indüklediği hipertansiyon patogenezinde yer aldığı düşünülen IL-6 deşarjı ve NO düzeyinin azalması sonucu endotel disfonksiyon oluşur.(111) Çalışmamızda bu sitokinlerin düzeyi çalışılmamıştır ancak IL-6 ve eNOS polimorfizmlerinin obezite ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır.

Tüm bu bulgular birleştirildiğinde; hasta grubunun (n:50) 39'unda KVS (fonksiyonel ve/veya morfolojik) etkilenmesi gözlemlendi. Geleneksel (yaş, erkek cinsiyet, obezite, ağır hipertansiyon, aile öyküsü) ve geleneksel olmayan risk faktörleri (uyku bozukluğu/horlama, ürik asit yüksekliği, hsCRP yüksekliği,

Lp(a) yüksekliği, şeker metabolizma bozukluğu, genetik polimorfizm) ile KVS etkilenmesi arasındaki ilişkiye bakıldığında hasta ve kontrol grubunda ortalama yaş olarak saptanan 13 yaşın üzerinde 24 hastada KVS etkilenmesi tespit edildi. (24/39)(OR:1,35%95GA:0,677-2,708) Ayrıca primer hipertansiyonda erkek cinsiyet kizlara göre, KVS etkilenmesi açısından daha riskli bulundu. (36/39, p: 0,036)(OR: 1,50 %95GA: 0,94-2,416) Hastaya ait faktörlerden obezite 39 hastadan 31'inde mevcuttu. Ağır hipertansiyon ise KVS etkilenmesinde etken olan hastaya ait geleneksel risk faktörleri içinde anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (p: 0,037)(OR: 1,974 %95GA: 0,882-4,421). Bu durum literatür verilerini desteklemektedir. İnflamasyon parametrelerinden hsCRP yüksekliği KVS hasarlanması açısından diğer parametrelere göre daha riskli bulundu(OR: 4,23 %95GA: 0,626-28,584). Hipertansiyona eşlik eden faktörlerden şeker metabolizma bozukluğu 39 hastadan 19'unda mevcuttu.(p:0,059)(OR: 2,027 %95GA: 0,807-5,092) Özgemişteki risk faktörlerinden ailede obezite ve KVS hastalığı olması diğer faktörlere göre daha riskli bulundu. (Ailede obezite için OR: 2,89 %95GA: 0,415-20,20, ailede KVS hastalığı için 1,88 %95GA: 0,498-7,106) Hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanan IL-6-174 G alleli kardiyovasküler etkilenmesi olan 39 hastanın 37'sinde, VEGF+405 C alleli 28'inde saptandı. (IL-6-174 G alleli için OR:1,161(%95GA: 0,869-1,547), VEGF+405 C alleli için OR:1,128(%95GA: 0,692-1,838)) Bu durum çocukluk ağı primer hipertansiyonunda genetik faktörlerin KVS üzerindeki rolünü açıkça göstermektedir.

SONUÇLAR:

1. Çocukluk çağında primer hipertansiyon yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalitesi nedeni ile ciddi bir sağlık sorunudur ve komplikasyonları henüz daha çocukluk yaş grubunda ortaya çıkmaktadır.
2. Obezite çocukluk çağı primer hipertansiyonuna eşlik etmektedir ve bu durum primer hipertansiyon morbiditesini arttırmaktadır. Obez hipertansiyonlu olgularda semptom olmaması nedeni ile kliniğe başvurularında ağır hipertansiyon saptanmaktadır.
3. Postpubertal yaş, erkek cinsiyet, etnik köken, dislipidemi, obezite, aile öyküsü gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin yanı sıra intrauterin büyüme geriliği öyküsü, horlama/uyku bozukluğu, endotelial disfonksiyon, şeker metabolizma bozuklukları, genetik polimorfizmler gibi geleneksel olmayan risk faktörleri çocuklarda primer hipertansiyon şiddetini arttırmaktadır.
4. Çocukluk çağı primer hipertansiyonda göz etkilenmesi evre1 HT'dan itibaren görülebilen erken bir bulgudur. Renal etkilenmenin göstergesi mikroalbuminüri ise ağır hastalıkta ve geç dönemde görülür.
5. Çocukluk çağında primer hipertansiyona bağlı kardiyovasküler sistem etkilenmesi morfolojik ve fonksiyonel olarak sınıflandırıldığında fonksiyonel etkilenme, morfolojik etkilenmeye göre daha erken ortaya çıkmaktadır.
6. Beyaz önlük hipertansiyonu masum gözükse ancak hedef organ hasarı yapan, takip ve tedavi edilmesi gereken bir klinik tablodur.
7. Çocuklarda primer hipertansiyon sistemik vasküler inflamasyon ve endotel hasarı ile giden bir durumdur ve kardiyovasküler sistem hasarlanmasında inflamasyonun rolü belirgindir.
8. IL-6-174G, VEGF+405C allel varlığı hipertansiyona yatkınlık oluşturmaktadır ve VEGF+405C alleli varlığı erken dönemde hedef organ tutuluşu açısından ek risk yaratmaktadır.
9. Çocuklarda primer hipertansiyon; risk faktörlerinin belirlenmesi, erken

teşhis ve uygun nonmedikal ve medikal tedavi ile kontrol altına alınabilen bir durumdur. Bu açıdan obezitenin yüksek kardiyovasküler risk yarattığı çocukluk çağı primer hipertansiyonunda toplum taramaları, erken evre (Prehipertansiyon ve evre 1) hastalığı saptayıp morbiditeye bağlı mali yükü azaltacaktır.

ÖZET:

Çocukluk çağında primer hipertansiyon ve yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkisi son yıllarda ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiş ve giderek önem kazanmıştır. Kan basıncı yüksekliğine bağlı hemodinamik stres ve inflamasyon ile endotelial disfonksiyon oluşmakta bunun sonucunda da kardiyovasküler mortalite ve morbidite gelişmektedir. Bu çalışmada amaç; primer hipertansiyonlu çocuklarda geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörlerinin (IL-6, VEGF, eNOS polimorfizmleri) kardiyovasküler hasarlanma (morfolojik ve fonksiyonel anlamda) üzerine etkisinin araştırılmasıdır ve bu çalışma çocukluk yaş grubunda Türkiye’de yapılan ilk çalışmadır.

Primer hipertansiyon tanısı alan, 3-18 yaş arasındaki, 50 hasta (35 erkek, 15 kız) ve 100 sağlıklı kontrol (46 erkek, 54 kız) çalışmaya alındı. Tüm hastalara hedef organ tutulumunu göstermek amacıyla Vi-corder® ile fonksiyonel, ekokardiyografi ve cIMT ölçümü ile morfolojik kardiyak etkilenme bakıldı. 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ile böbrek hasarlanması ve göz dibi incelemesi ile göz tutulumu araştırıldı. Hasta ve kontrol grubunda IL-6-174G>C, eNOS-894G>T, VEGF+405G>C, VEGF-460C>T olmak üzere 4 farklı genetik polimorfizm çalışıldı ve bunların KVS tutulumu üzerine etkisine bakıldı.

Hastalar (n:50) retrospektif olarak başvuru yakınmalarına göre değerlendirildiğinde 26’sında (%52) semptom olmadığı, semptom olmayan hasta grubunun 15’inde (%58) ise ağır HT olduğu görüldü. Hastaların genel özellikleri değerlendirildiğinde; 1)Özgeçmişte intrauterin büyüme geriliği öyküsü (OR:1,61[%95GA:0,13-11,9]); 2)Hastada obezite (OR:1,007[%95GA:0,608-1,66]) ve horlama/uyku bozukluğu olması (OR:2,32[%95GA:0,28-19,21]); 3)Soygeçmişte ailede hipertansiyon (OR:1,87[%95GA:0,91-3,8]) ve kardiyovasküler hastalık öyküsü (OR:2,32[%95GA:0,75-7,1]) olması ağır HT gelişimi açısından daha riskli bulundu. Hasta grubunda ortalama yaş 13,1±3,2 yıl, kontrol grubunda 13,06±2,7 yıldır. Kan basıncı evrelemesi yapıldığında 4 hasta (%8) prehipertansif, 14 hastada (%28) evre 1

hipertansiyon, 32 hastada (%64) evre 2 hipertansiyon saptandı. Hasta grubunda 50 hastadan 39'u (%78) kilolu(n:8) ve obez (n:31) olarak değerlendirildi. Obez gruptaki 31 hastadan 28'inde (%90) evre 1 ve 2 hipertansiyon ölçüldü. Hastalar kan basıncı evreleri ve VKİ'lerine göre sınıflandığında evre 2 hipertansiyonlu hastaların %78'i (25/32), evre 1 hipertansiyonlu hastaların %79'u (11/14) obez ve kilolu olarak bulundu. Hasta grubu obeziteye göre gruplandırıldığında obez grupta total kolesterol ve LDL kolesterol anlamlı yüksek, HDL kolesterol ise anlamlı olarak düşük saptandı. (p<0,05). Hasta grubunda %16'sında (n:8) beyaz önlük hipertansiyonu saptandı. Bu hastaların tümünde morfolojik KVS etkilenmesi (cIMT artışı), 6'sında fonksiyonel KVS etkilenmesi (nabız dalga hızı artışı), 2'sinde göz tutulumu saptandı. Bu durum hedef organ hasarı yapan bu tablonun aslında düşünüldüğü gibi benign(masum) olmadığını göstergesidir. Hipertansif hasta grubunda (n:50) 17 hastada (%34) göz tutulumu, 1 hastada (%2) böbrek tutulumu, morfolojik KVS tutulumu göstergesi olarak 7 hastada (%14) sol ventrikül kitle indeksi artışı, 26 hastada (%52) cIMT artışı, fonksiyonel KVS tutulumu göstergesi olarak 18 hastada (%36) PWV yüksekliği, 11 hastada (%22) santral augmentasyon indeksi yüksekliği saptandı. Hastalar normal kilolu ve obez olarak ayrıldığında KVS etkilenmesi olarak SVKİ artışı obez grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. (p:0,023) Mikroalbuminüri saptanan 1 hastada evre 2 HT ölçüldü. Hastalığın şiddetinin artışı ile mikroalbuminüride anlamlı artış saptandı. İnflamatuvar marker olarak bilinen ve inflamasyonun erken belirtisi olarak kabul edilen hsCRP ve Lp(a) değerleri evre 2 hipertansiyonlu grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Obez grupta ise hsCRP ve ürik asit değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Hasta grubunda kan lipidlerine bakıldığında evre 2 hipertansiyonlu olguların HDL değerleri evre 1 ve prehipertansif gruptan anlamlı olarak düşük saptandı. Obez grupta, normal kilolu gruba göre total kolesterol ve LDL kolesterol anlamlı yüksek, HDL kolesterol ise anlamlı olarak düşük saptandı.

Kontrol grubuna göre hipertansif grupta IL-6-174G>C G allel, VEGF+405G>C C allel varlığı anlamlı olarak daha sık bulundu. Bu allelleri taşıyan hastalarda ağır hipertansiyon ve hedef organ tutulumu daha yüksek

saptandı. IL-6 GG homozigot olgularda sistolik kan basıncı diğer gruba göre anlamlı şekilde yüksek saptandı. GG genotipinde ve G allel taşıyan hastalarda cIMT ölçümleri (sağda ve solda) ve PWV değerleri CC genotipine göre daha yüksek bulundu. VEGF+405G>C polimorfizmi C alleli taşıyan olgularda anlamlı olarak morfolojik kardiyak tutulum (sol ventrikül kitle indeksi) (p:0,043) ve göz dibi tutulumu daha yüksek bulundu. (p:0,041) VEGF+405 CC genotipinde hsCRP diğer genotipe göre daha yüksek saptandı. IL-6-174G/C ve VEGF+405G/C polimorfizmi Türk toplumunda hipertansiyon gelişimine etki etmektedir. VEGF+405 C allel varlığında morfolojik olarak kardiyak etkilenme (SVH) ve göz tutulumu; IL-6-174 G allel varlığında morfolojik (cIMT artışı) ve fonksiyonel kardiyak etkilenme daha sık gözlenmektedir. Bu genetik yatkınlıkların erken saptanması, hedef organ hasarının öngörülmesi ve erken tedavi yaklaşımı açısından anlamlı olacaktır.

Tüm bu bulgular birleştirildiğinde; hasta grubunda geleneksel (yaş, cinsiyet, obezite, ağır hipertansiyon, aile öyküsü) ve geleneksel olmayan risk faktörleri (uyku bozukluğu/horlama, ürik asit yüksekliği, hsCRP yüksekliği, Lp(a) yüksekliği, şeker metabolizma bozukluğu, genetik polimorfizm) ile KVS etkilenmesi arasındaki ilişkiye bakıldığında postpubertal yaş, erkek cinsiyet, obezite, ağır hipertansiyon, şeker metabolizma bozukluğu, hsCRP yüksekliği, ailede obezite ve KVS hastalığı öyküsü ve genetik yapıda IL-6-174 G alleli ve VEGF+405 C alleli taşımak KVS (fonksiyonel ve/veya morfolojik) hasarlanması açısından yüksek risk yaratmaktadır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı primer hipertansiyon, kardiyovasküler sistem etkilenmesi, genetik polimorfizm

ABSTRACT:

Hypertension in childhood and its correlation with high cardiovascular mortality and morbidity have recently become a serious health problem and gained increasingly more importance. Hemodynamic stress due to high blood pressure and inflammation cause endothelial dysfunction and therefore cardiovascular mortality and morbidity have occurred. The aim of this study is to search the effects of traditional and non-traditional risk factors (IL-6, VEGF, eNOS polymorphisms) on cardiovascular damage (The morphological and functional sense) in children with primary hypertension. This is the first study that is conducted in pediatric age group of Turkey.

50 pediatric patients (boy:35, girl:15) who are between 3 and 18 years old and diagnosed as primary hypertension have been examined together with a healthy control group that consists of 100 samples. In order to demonstrate the involvement of organ disease, the functional effect using Vi-corder® and the morphological cardiac effect using Echocardiography and cIMT estimation were measured. Using 24-hour urine, kidney damage with microalbuminuria analysis and the involvement of eye disease with fundus examination were done. Four different genetic polymorphisms that are correspondingly IL-6-174G>C, eNOS-894G>T, VEGF+405G>C and VEGF-460C>T were studied in patient and control group data and then the CVS involvement and microvasculer effects of these elements was examined.

When the patients (Total:50) were evaluated based on their complaints, it was seen that 26 of them (%52) has no symptoms. On the other hand, 15 of the patient group that has no symptoms, had severe HT. When the general characteristics of the patients were analyzed, The following identified cases were seen at higher risk in terms of severe HT presence. 1. In their background, the story of intratuerin growth retardation (OR:1,61[%95GA:0,13-11,9]) 2. Obesity and snoring/sleep disorder (OR:2,32[%95GA:0,28-19,21]). 3. In the family history, the story of hypertension (OR:1,87[%95GA:0,91-3,8]) and cardiovascular disease (OR:2,32[%95GA:0,75-7,1]). The average age of the patient group was

13,1±3,2 years and of the control group was 13,06±2,7 years. When blood pressure staging was applied, prehypertensivity in 4 patients, Stage 1 hypertension in 14 patients, stage 2 hypertension in 32 patients were found. 39 of 50 patients (%78) was fat and 31 of them had obesity. Stage 1 and Stage 2 hypertension were found in 28 of 31 patients (%90) having obesity. When patients were classified according to their blood pressure stages and BMI, %78 of those (25/32) with stage 2 hypertension and %79 of those (11/14) with stage 1 hypertension were found as fat and obese. When the patients were grouped based on the obesity status, the total cholesterol and LDL significantly high, but HDL cholesterol was found significantly low ($p<0,05$). For %16 of the patients (n:8), white coat hypertension was diagnosed. All of those patients affected by the morphological CVS (cIMT increase), 6 of them affected by functional CVS (increase in pulse wave velocity) and 2 of them affected by the involvement of eye disease were identified. This was the indicator of the fact that the set forth results causing target organ damage is not innocent (benign). In hypertensive patient group (total 50), 17 of them (%34) had the involvement of eye disease, 1 of them (%2) had the involvement of kidney disease, 7 of them (%14) had the increase in left ventricular index as an indicator of morphological KVS involvement, 26 of them (%52) had cIMT increase, 18 of them (%36) had high PWV as an indicator of functional KVS involvement and 11 of them (%22) high central augmentation index. When the patients are divided into two groups called normal-weight and obese ones, increase of LVMI affected by CVS in obese group was found significantly high ($p:0,023$). Stage 2 HT was measured in 1 patient who has microalbuminuria. As the severity of the disease increased, the significant rise in microalbuminuria was also found. hsCRP and Lp(a) values, known as the inflammatory marker and early sign of the inflammation, were found significantly high in the group with stage 2 hypertension. On the other side, in obese group, hsCRP and uric acid values were found significantly higher. When blood lipids were examined in patients group, the HDL values of stage 2 hypertensive cases were found significantly lower than Stage 1 and prehypertensive group. Total and LDL cholesterol values were found significantly higher in obese group than in normal-weight

group but HDL cholesterol value found lower than in normal-weight group. According to the comparison between the hypertensive and control groups, the existence of IL-6-174G>C G and VEGF+405G>C C alleles found meaningfully more often in hypertensive patients. The severe hypertension and the involvement of the target organ disease were found higher among patients whose carrying these alleles. Systolic blood pressure in IL-6 GG homozygous cases was also found significantly higher than for control groups. PWV values and cIMT estimations (at right and left) of patients carrying the GG genotype and G allele were found higher than CC genotype. Morphological cardiac (left ventricular mass index) (p:0,043) and fundus involvements were found significantly higher in cases carrying VEGF+405G>C polymorphism C allele. hsCRP value was found higher in VEGF+405 CC than other genotype. (p:0,041) Polymorphisms named IL-6-174G/C and VEGF+405G/C affect Turkish population in terms of rising hypertension rate. If the presence of VEGF+405 C allele exists then morphological cardiac (LVH) and eye disease involvements and if the presence of IL-6-174 G allele exists then morphological (cIMT increase) and functional cardiac involvements are observed more frequently. In case of early detection of the genetic predispositions and the prediction of target organ damage, the early treatment approach will be very significant.

After all these findings were brought together and given the relation between CVS involvement and traditional (age, gender, obesity, severe hypertension, family history) and non-traditional (sleep/snoring disorder, high uric acid level, high hsCRP, high Lp(a), sugar metabolism disorder, genetic polymorphism) risk factors, postpubertal age, male gender, obesity, severe hypertension, sugar metabolism disorder, high hsCRP, obesity in family history, CVS disease story and carrying IL-6-174 G allele ve VEGF+405 C allele in genetic sequence create high risk in terms of CVS (functional and morphological) damage.

Keywords: Primary hypertension in childhood, Cardiovascular system involvement, Genetic polymorphism

KAYNAKLAR:

1. Fixler DE, Laird WP, Fitzgerald V, Stead S, Adams R (1979) Hypertension screening in schools: results of the Dallas study. *Pediatrics* 63:32–36
2. Lauer RM, Connor WE, Leaverton PE, Reiter MA, Clarke WR (1975) Coronary heart disease risk factors in school children: the Muscatine study. *J Pediatr* 86:697–706
3. Silverberg DS, Nostrand CV, Juchli B, Smith ES, Dorsser EV (1975) Screening for hypertension in a high school population. *Can Med Assoc J* 113:103–108
4. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ (2004) Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 113:475–482
5. DiPietro A, Kees-Folts D, DesHarnais S, Camacho F, Wassner SJ. Primary hypertension at a single center: treatment, time to control, and extended follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2009 Dec;24(12):2421-8.
6. Bernstein D. Systemic hypertension Ed: Kleigman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton B, Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition Ch445 p.1988-1995, Saunders, Philadelphia, USA, 2007
7. Amin, R. S. et al. Twenty four hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 169,950–956 (2004).
8. Amin, R. et al. Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension* 51, 84–91 (2008).
9. Mavranakas TA, Konsoula G, Patsonis I, Merkouris BP. Childhood obesity and elevated blood pressure in a rural population of northern Greece. *Rural Remote Health.* 2009 Apr-Jun;9(2):1150. Epub 2009 Jun 25.
10. Kearney, P.M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P.K. and He, J. (2005) Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 365, 217–223.
11. McCrindle BW. Assessment and management of hypertension in children and adolescents. *Nat Rev Cardiol.* 2010;12;1-9
12. Sorof, J. M., Alexandrov, A. V., Cardwell, G, Portman, R. J. Carotid artery intimal–medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics* 111, 61–66 (2003).
13. Lande, M. B., Carson, N. L., Roy, J. Meagher, C. C. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension* 48,40–44 (2006).
14. Aggoun, Y. et al. Impaired endothelial and smooth muscle functions and arterial stiffness appear before puberty in obese children and are associated with elevated ambulatory blood pressure. *Eur. Heart J.* 29, 792–799 (2008).
15. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis *Circulation.* 1989 Jul;80(1):78-86
16. Stamatelopoulos K, Karatzi K, Sidossis LS. Noninvasive methods for assessing early markers of atherosclerosis: the role of body composition and nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Care* 2009;12:467-473
17. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, Jacobson M, Mahoney L, Mietus-Snyder M, Rocchini A, Steinberger J, McCrindle B; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2009 Nov;54(5):919-50
18. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-1249
19. Sorof JM, Alexandrov AV, Garami Z, Turner JL, Grafe RE, Lai D, Portman RJ Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. *Pediatr Nephrol.* 2003 Oct;18(10):1020-4.
20. Daniels SR, Loggie JM, Houry 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.

21. McCrindle BW. Assessment and management of hypertension in children and adolescents. *Nat Rev Cardiol*. 2010 ;12;1-9
22. Ingelfinger, J. R. The molecular basis of pediatric hypertension. *Pediatr. Clin. North Am*. 53, 1011–1028 (2006).
23. Deng AY. Genetic basis of polygenic hypertension. *Hum Mol Genet*. 2007 Oct 15;16 Spec No. 2:R195-202.
24. Kumar R, Nejatizadeh A, Arif E, Akhtar S, Gupta M, Tyagi S, Goyal AK, Jain SK, Qadar Pasha MA. Multi-locus interactions of vascular homeostasis genes in essential hypertension: a gender-based study. *Clin Chim Acta*. 2009 Jul;405(1-2):87-93. Epub 2009 Apr 18
25. Nejatizadeh A, Kumar R, Stobdan T, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes and circulating nitric oxide levels significantly associate with risk of essential hypertension. *Free Radic Biol Med* 2008;44:1912–8.
26. Nejatizadeh A, Kumar R, Stobdan T, et al. Significance of angiotensinogen gene haplotypes and genotypes-combinations in hypertension. *J Hypertens* 2008;26: 1094–101.
27. Smithies O. Many little things; one geneticist's view of complex diseases. *Nat Rev Genet* 2005;6:419–25.
28. Marteau JB, Zaiou M, Siest G, Visvikis Siest S. Genetic determinants of blood pressure regulation. *J Hypertens* 2005;23:2127–43.
29. Danser AH, Derkx FH, Hense HW, Jeunemaitre X, Riegger GA, Schunkert H. Angiotensinogen (M235T) and angiotensin-converting enzyme (I/D) polymorphisms in association with plasma renin and prorenin levels. *J Hypertens* 1998;16: 1879–83.
30. Jeunemaitre X, Inoue I, Williams C, et al. Haplotypes of angiotensinogen in essential hypertension. *Am J Hum Genet* 1997;60:1448–60.
31. Luft FC. Geneticism of essential hypertension. *Hypertension* 2004;43:1155–9.
32. Moore JH. The ubiquitous nature of epistasis in determining susceptibility to common human diseases. *Hum Hered* 2003;56:73–82.
33. Caulfield M, Patricia M, Pembroke J, et al. Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension. *Lancet* 2003;361:2118–23.
34. Munroe Patricia B, Wallace C, Xue Ming Z, et al. Increased support for linkage of a novel locus on chromosome 5q13 for essential hypertension in the British Genetics of Hypertension Study. *Hypertension* 2006;48:105–11.
35. Karin Luttrupp & Peter Stenvinkel & Juan Jesús Carrero & Roberto Pecoits-Filho & Bengt Lindholm & Louise Nordfors Understanding the role of genetic polymorphisms in chronic kidney disease *Pediatr Nephrol*. 2008 Nov;23(11):1941-9. Epub 2008 Mar 27.
36. Timasheva YR, Nasibullin TR, Zakirova AN, Mustafina OE. Association of interleukin-6, interleukin-12, and interleukin-10 gene polymorphisms with essential hypertension in Tatars from Russia. *Biochem Genet*. 2008 Feb;46(1-2):64-74. Epub 2007 Dec 28.
37. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int* 1999;56:794–814.
38. Jingjin L, Zemin G, Xin M, Donghong W, Jianhua G, Jie Y, Yonggong W. Correlation Between an Interleukin-6 -572C/G Polymorphism and Chronic Periodontitis. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2010 May-Jun;30(3):301-5.
39. Godarzi EM, Sarvestani EK, Aflaki E, Amirghofran Z. Interleukin-6 gene polymorphism in Iranian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2010 Apr 11. [Epub ahead of print]
40. Resch B, Radinger A, Mannhalter C, Horvath B, Binder A, Zenz W, Walcher W, Haas J, Müller WD, Pertl B. Maternal interleukin-6 (-174) C/C polymorphism is associated with chorioamnionitis and cystic periventricular leucomalacia of the preterm infant. *J Perinatol*. 2010 Mar 18. [Epub ahead of print]
41. Rios DL, Cerqueira CC, Bonfim-Silva R, Araújo LJ, Pereira JF, Gadelha SR, Barbosa AA. Interleukin-1 beta and interleukin-6 gene polymorphism associations with angiographically assessed coronary artery disease in Brazilians. *Cytokine*. 2010 Mar 3. [Epub ahead of print]
42. Jia X, Tian Y, Wang Y, Deng X, Dong Z, Scafa N, Zhang X. Association between the interleukin-6 gene -572G/C and -597G/A polymorphisms and coronary heart disease in the Han Chinese. *Med Sci Monit*. 2010 Feb 26;16(3):CR103-108.

43. Vural P, Değirmencioğlu S, Saral NY, Akgül C. Tumor necrosis factor alpha (-308), interleukin-6 (-174) and interleukin-10 (-1082) gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 May;150(1):61-5. Epub 2010 Mar 1.
44. Jiang CQ, Lam TH, Liu B, Lin JM, Yue XJ, Jin YL, Cheung BM, Thomas GN. Interleukin-6 Receptor Gene Polymorphism Modulates Interleukin-6 Levels and the Metabolic Syndrome: GBCS-CVD. *Obesity (Silver Spring).* 2010 Feb 25. [Epub ahead of print]
45. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int* 1999;56:794–814.
46. C. Stumpf, J. Jukic, A. Yilmaz, D. Raaz, R. E. Schmieder, W. G. Daniel and C. D. Garlachs. Elevated VEGF-plasma levels in young patients with mild essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 2009; 39 (1): 31–36
47. Gerritsen ME. Genetic variations in vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase and their contributions to human disease. *Microcirculation.* 2005 Jan-Feb;12(1):129-140.
48. (guideline) NHLBI. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents *Pediatrics* 2004;114:555
49. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F (2007) High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation* 116:1488–1496
50. Yuçer H. Okul Çocuklarında Metabolik Sendrom Risk Faktörü Olarak Obezite ve Hipertansiyon Taraması, Uzmanlık tezi, İstanbul 2007
51. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103:1175-1182.
52. Lurbe E, Invitti C, Torrol, et al. The impact of the degree of obesity on the discrepancies between office and ambulatory blood pressure values in youth. *J Hypertens* 2006;24:1557-1564.
53. Candan C, Çalışkan S, Çocukluk çağında hipertansiyona yaklaşım, *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 15- 22
54. Brewer ED. Evaluation of hypertension in childhood disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1179-97.
55. Norwood VF. Hypertension. *Pediatr Rev* 2002; 23: 197-209.
56. Kabasakal C. Çocukluk çağında primer hipertansiyon tedavisi. *Güncel pediatri* 2007;5(1):99-102.
57. Cook NR, Gillman MW, Rosner BA, Taylor JO, Hennekens CH. Combining annual blood pressure measurements in childhood to improve prediction of young adult blood pressure. *Stat Med.* 2000;19:2625-2640.
58. Burke V, Beilin LJ, Dunbar D. Tracking of blood pressure in Australian children. *J Hypertens.* 2001;19:1185-1192.
59. McCrindle BW. Assessment and management of hypertension in children and adolescent. *Cardiology* 2010;7:155-163.
60. Bartosh SM, Aronson A. J Childhood hypertension. An update on etiology, diagnosis and treatment. *Pediatr Clin. North Am.* 1999;46:235-252.
61. Doğrusoy Y. Edirne il merkezinde 6-17 yaş arası çocuklarda hipertansiyon prevalansının araştırılması ve hipertansiyon saptanan hastaların yaşam içi kan basıncı izlemi ile doğrulanması, Uzmanlık tezi, Edirne. 2008
62. Güneş D, Kavukçu S. Çocuklarda kan basıncı ölçümü ve hipertansiyon tanımı. *T Klin J Pediatr* 2004;13:50-56.
63. Buyan N. Çocukluk çağı hipertansiyonu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008;4(1):72-93.
64. Tuncel DA. Tek Taraflı Multistik Displastik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda Hipertansiyon Sıklığı Ve Buna Etkili Faktörler, Uzmanlık Tezi Adana –2010
65. Daniels SR. Cardiovascular sequelae of childhood hypertension. *Am J Hypertens.* 2002 Feb;15:61-63
66. Nguyen M, Mitsnefes M. Evaluation of hypertension by the general pediatrician. *Current Opinion in pediatrics* 2007;19:165-169
67. Babalik E. Hipertansiyon patofizyolojisi. *Klinik Gelişim* 2005;18:25-32.
68. Mieczyslaw Litwin, Inflammatory activation in children with primary hypertension. *Pediatr Nephrol* (2010) 25:1711–1718

69. Sozeri B. Çocukluk Döneminde Primer Hipertansiyonun Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkisi Ve Tanı Yöntemleri 2010-19691-1(Basımda)
70. Coy v. Genetics of essential hypertension *J Am Acad Nurse Pract.* 2005 Jun;17(6):219-24.
71. Alejandro MA, Carlos F; Genetics of Hypertensive Syndrome; *Horm Res* 2009;71:253–259
72. Kumar R.; Multi-locus interactions of vascular homeostasis genes in essential hypertension: A gender-based study; *Clinica Chimica Acta* 405 (2009) 87–93
73. Kotsis V. ; Mechanisms of obesity-induced hypertension; *Hypertension Research* (2010) 33, 386–393
74. Sudano I.; Vaskular abnormalities in essential hypertension; *Curr Pharm Des.* 2011 Aug 24
75. Pasifico L.; Management of metabolic syndrome in children and adolescents; *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011 Jun;21(6):455-66
77. Kavey RE.; Management of high blood pressure in children and adolescents. *Cardiol Clin.* 2010 Nov;28(4):597-607.
78. Atabek MW, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72: 315-21.
79. Vohr BR, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Ment LR Early predictors of hypertension in prematurely born adolescents. *Acta Paediatr.* 2010 Dec;99(12):1812-8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01926.x.
80. Cheng H, Yan YK, Duan JL, Er YL, Mi J. Association between obesity in childhood and hypertension incidence: a prospective cohort study *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2011 Aug;45(8):696-701.
81. Yoon EY, Cohn L, Rocchini A, Kershaw D, Freed G, Ascione F, Clark S. Antihypertensive Prescribing Patterns for Adolescents With Primary Hypertension. *Pediatrics.* 2011 Dec 5. [Epub ahead of print]
82. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions *Hypertension.* 2002 Oct;40(4):441-7.
83. Li AM, Au CT, Ho C, Fok TF, Wing YK Blood pressure is elevated in children with primary snoring. *J Pediatr.* 2009 Sep;155(3):362-8.e1. Epub 2009 Jun 21
84. Raj M, Sundaram KR, Paul M, Deepa AS, Kumar RK. Obesity in Indian children: time trends and relationship with hypertension *Natl Med J India.* 2007 Nov-Dec;20(6):288-93.
85. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens.* 2010;23:1170–8
86. Aglony I M, Arnaiz G P, Acevedo B M, Barja Y S, Márquez U S, Guzmán A B, Berríos C X ,Blood pressure and family history of hypertension in children from Santiago, Chile ..*Rev Med Chil.* 2009 Jan;137(1):39-45. Epub 2009 Apr 23
87. Carretero OA, Oparil S., Essential hypertension. Part I: definition and etiology, *Circulation.* 2000 Jan 25;101(3):329-35.
88. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res.* 2010 May;33(5):386-93.
89. Aker S, Bantis C, Reis P, Kuhr N, Schwandt C, Grabensee B, Heering P, Ivens K Influence of interleukin-6 G-174C gene polymorphism on coronary artery disease, cardiovascular complications and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Sep;24(9):2847-51. Epub 2009 Apr 6.
90. Ghazouani L, Abboud N, Ben Hadj Khalifa S, Added F, Ben Khalfallah A, Nsiri B, Mediouni M, Mahjoub T. -174G>C interleukin-6 gene polymorphism in Tunisian patients with coronary artery disease. *Ann Saudi Med.* 2011 Jan-Feb;31(1):40-4.
91. Goyenechea E, Parra D, Martínez JA. Impact of interleukin 6 -174G>C polymorphism on obesity-related metabolic disorders in people with excess in body weight. *Metabolism.* 2007 Dec;56(12):1643-8.
92. Tretjakovs P, Latkovskis G, Licis N, Juhnevica D, Jurka A, Bormane I, Aivars JI, Stiffts A, Pirags V Interleukin-6 gene promoter -174G/C polymorphism and insulin resistance: a pilot study *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(9):1145-8.
93. Jeng JR, Wang JH, Liu WS, Chen SP, Chen MY, Wu MH, Hsu WL, Lin SZ Association of interleukin-6 gene G-174C polymorphism and plasma plasminogen activator inhibitor-1 level in Chinese patients with and without hypertension. *Am J Hypertens.* 2005 Apr;18(4 Pt 1):517-22.

94. Losito A, Kalidas K, Santoni S, Jeffery S. Association of interleukin-6 -174G/C promoter polymorphism with hypertension and left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Kidney Int.* 2003 Aug;64(2):616-22.
95. Gerritsen ME. Genetic variations in vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase and their contributions to human disease. *Microcirculation.* 2005 Jan-Feb;12(1):129-140.
96. Sinici I, Atalar E, Kepez A, Hayran M, Aksoyek S, Tokgozoglu L, Ozmen F. Intron 4 VNTR polymorphism of eNOS gene is protective for cardiac syndrome X. *J Investig Med.* 2010 Jan;58(1):23-7.
97. Singh A, Sharma D, Raghunandan C, Bhattacharjee J. Role of inflammatory cytokines and eNOS gene polymorphism in pathophysiology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2010 Mar 1;63(3):244-51. Epub 2009 Dec 29.
98. Niu W, Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension. *PLoS One.* 2011;6(9):e24266. Epub 2011 Sep 2.
99. Colomba D, Duro G, Corrao S, Argano C, Di Chiara T, Nuzzo D, Pizzo F, Parrinello G, Scaglione R, Licata G. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular damage in hypertensive subjects: an Italian case-control study. *Immun Ageing.* 2008 May 29;5:4.
100. Wolff B, Grabe HJ, Schlüter C, Popowski K, Völzke H, Lüdemann J, John U, Felix SB, Cascorbi I. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism, blood pressure and hypertension in a general population sample. *J Hypertens.* 2005 Jul;23(7):1361-6.
101. Souza-Costa DC, Belo VA, Silva PS, Sertorio JT, Metzger IF, Lanna CM, Machado MA, Tanus-Santos JE. eNOS haplotype associated with hypertension in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2011 Mar;35(3):387-92. Epub 2010 Jul 27.
102. Churchill AJ, Carter JG, Lovell HC, Ramsden C, Turner SJ, Yeung A, Escardo J, Atan D. VEGF polymorphisms are associated with neovascular age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2006 Oct 1;15(19):2955-61. Epub 2006 Aug 29.
103. Chen Y, Dawes PT, Packham JC, Matthey DL. Interaction between smoking and polymorphism in the promoter region of the VEGFA gene is associated with ischemic heart disease and myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011 May;38(5):802-9. Epub 2011 Mar 1.
104. Fegghi M, Nikzamir A, Esteghamati A, Mahmoudi T, Yekaninejad MS. Relationship of vascular endothelial growth factor (VEGF) +405 G/C polymorphism and proliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Transl Res.* 2011 Aug;158(2):85-91. Epub 2011 Apr 1.
105. Nikzamir A, Esteghamati A, Hammedian AA, Mahmoudi T. The role of vascular endothelial growth factor +405 G/C polymorphism and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mol Biol Rep.* 2012 Feb;39(2):881-6. Epub 2011 May 12.
106. Altinkaya SO, Ugur M, Ceylaner G, Ozat M, Gungor T, Ceylaner S. Vascular endothelial growth factor +405 C/G polymorphism is highly associated with an increased risk of endometriosis in Turkish women. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Feb;283(2):267-72. Epub 2009 Dec 30.
107. Palmirotta R, Ferroni P, Ludovici G, Martini F, Savonarola A, D'Alessandro R, Raparelli V, Proietti M, Scarno A, Riondino S, Basili S, Guadagni F. VEGF-A gene promoter polymorphisms and microvascular complications in patients with essential hypertension. *Clin Biochem.* 2010 Sep;43(13-14):1090-5. Epub 2010 Jul 16.
108. Flynn JT. Hypertension in pediatric patients with childhood-onset chronic kidney disease: much to be learned, more to be done. *Kidney Int.* 2011 Nov;80(10):1012-3. doi: 10.1038/ki.2011.268.
109. Koenig W. Recent developments in cardiovascular risk assessment: relevance to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Oct;26(10):3080-3. Epub 2011 Jun 1.
110. Berthold HK, Laudes M, Krone W, Gouni-Berthold I. Association between the interleukin-6 promoter polymorphism -174G/C and serum lipoprotein(a) concentrations in humans. *PLoS One.* 2011;6(9):e24719. Epub 2011 Sep 14.
111. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res.* 2010 May;33(5):386-93.

112. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003 Sep;42(3):247-52. Epub 2003 Aug 4.
113. Oyama C, Takahashi T, Oyamada M, Oyamada T, Ohno T, Miyashita M, Saito S, Komatsu K, Takashina K, Takada G. Serum uric acid as an obesity-related indicator in early adolescence. *Tohoku J Exp Med*. 2006 Jul;209(3):257-62.
114. Tang L, Kubota M, Nagai A, Mamemoto K, Tokuda M. Hyperuricemia in obese children and adolescents: the relationship with metabolic syndrome. *Pediatr Rep*. 2010 Jun 18;2(1):e12.
115. Raj M. Obesity and cardiovascular risk in children and adolescents. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Jan;16(1):13-9.
116. Jones DP, Richey PA, Alpert BS, Li R. Serum uric acid and ambulatory blood pressure in children with primary hypertension. *Pediatr Res*. 2008 Nov;64(5):556-61.
117. Goyenechea E, Parra D, Martínez JA. Impact of interleukin 6 -174G>C polymorphism on obesity-related metabolic disorders in people with excess in body weight. *Metabolism*. 2007 Dec;56(12):1643-8
118. Bányász I, Szabó S, Bokodi G, Vannay A, Vásárhelyi B, Szabó A, Tulassay T, Rigó J. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in severe pre-eclampsia. *Molec Human Reprod*;12(4); 233–236, 2006