

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HİPERTANSİF EBEVEYNLERİN NORMOTANSİF
ÇOCUKLARINDA
HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ

Dr. Fatma KELEŞ ACISU

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2014

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HİPERTANSİF EBEVEYNLERİN NORMOTANSİF
ÇOCUKLARINDA
HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ**

Dr. Fatma KELEŞ ACISU

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ**

**ESKİŞEHİR
2014**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Fatma Keleş ACISU'ya ait "Hipertansif Ebeveynlerin Normotansif Çocuklarında Homosistein Düzeyleri" adlı tez çalışması jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: ... / ... / 2014

Jüri Başkanı Prof.Dr. Zübeyir KILIÇ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Üye Prof.Dr. Birsen UÇAR
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Üye Prof.Dr. Özcan BÖR
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta tez danışmanım Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ'a, hocalarım Prof. Dr. Birsen UÇAR'a, Prof. Dr. Özcan BÖR'e, Doç. Dr. E. Çağrı DİNLEYİCİ'ye, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ'a, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. O. Meltem AKAY'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Acısu Keleş, F. Hipertansif ebeveynlerin normotansif çocuklarında homosistein düzeyleri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi. Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2014. Çocukluk çağı hipertansiyonu erişkin dönemdeki kardiyovasküler sistem hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyonun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır; etyolojide genetik ve çevresel birçok etken sorumlu tutulmuştur. Aile öyküsü, çocukluk çağında görülen esansiyel hipertansiyonda (EHT) önemli bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. Hipertansif ebeveynlerin çocuklarının normotansif ebeveynlerin çocuklarına oranla daha yüksek kan basıncına sahip oldukları gösterilmiştir. Erişkinlerde ve çocuklarda hipertansiyon ile homosistein yüksekliğinin birlikteliğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada ise ailesinde EHT olan normotansif çocuklarda, hipertansiyon klinik olarak ortaya çıkmadan önce homosistein düzeylerinde değişiklik olup olmadığı araştırıldı. Bu amaçla 5-20 yaşları arasında ailesinde EHT olan 79 normotansif çocuk ile kontrol grubu olarak ailesinde EHT olmayan 72 normotansif çocuk çalışmaya alındı. KB değerleri tüm olgularda normal sınırlar içinde olmakla birlikte; 10 yaşından sonra ailesinde EHT olan çocuklarda kontrol grubundan yüksek saptandı ($p<0.05$). Plazma homosistein düzeyleri 5-9 yaş arası çocuklarda ailesinde EHT olan grup ile kontrol grubu arasında farklı değildi ($p>0.05$). Ailesinde EHT olan 10 yaş üzeri çocuklarda total homosistein (tHcy) düzeyleri kontrol grubundan yüksek saptandı ($p<0.001$). Ailesinde EHT olan çocuklarda tHcy düzeyleri ile sistolik ve diyastolik kan basınçları pozitif ilişkili ($p<0.001$), vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ile negatif ilişkili bulundu ($p<0.01$). Sonuç olarak; çalışmamızda hipertansif ebeveynlerin normotansif çocuklarında kan basıncı kontrol grubundan yüksek saptandı. Ayrıca bu çocuklarda hipertansiyon gelişmeden önce homosistein düzeyleri yüksek bulundu. Bu nedenle hipertansiyon başlamadan ve end organ hasarı meydana gelmeden önce ailesinde EHT olan çocuklarda homosistein düzeyi bakılmasının önemli olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: esansiyel hipertansiyon, kan basıncı, homosistein düzeyi

ABSTRACT

Acısu Keleş, F. Homocysteine Levels in Normotensive Children with Hypertensive Parents. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskişehir, 2014. Childhood hypertension is a significant risk factor for cardiovascular diseases, chronic kidney failure and cerebrovascular diseases in adult ages. The pathogenesis of hypertension (HT) still remains unknown and it may result from complex interactions between many genetic and environmental factors. Family history is seen as an important risk factor for childhood essential hypertension. There are some studies showing adult and childhood hypertension in association with high homocysteine level. In this study, normotensive children with hypertensive parents have been examined about whether their plasma homocysteine levels were changed before hypertension clinically appeared. For this purpose, ranging in age from 5 to 20 years, 79 normotensive children with hypertensive parents and 72 normotensive children with non-hypertensive parents as control group have been included. With both groups having normal blood pressure (BP); after 10 years-old, children with hypertensive parents had higher BP than control group ($p<0.05$). Comparing 5-9 years old children with hypertensive parents to 5-9 years old children with non-hypertensive parents, plasma homocysteine levels were not different ($p>0.05$). In children older than 10 years old, plasma homocysteine levels in children with hypertensive parents were higher than control group ($p<0.001$). In the children with hypertensive parents, plasma homocysteine levels had positive relationship with systolic and diastolic BP ($p<0.001$) and had negative relationship with vitamin B12 and folic acid levels ($p<0.01$). After all, in this study, normotensive children with hypertensive parents have had higher BP levels than children with non-hypertensive parents. Also, in these children, homocysteine levels have been found high before they got HT. Therefore, it has been thought important to examine homocysteine levels before HT starts and end organ damage occurs.

Key Words: Essential hypertension, blood pressure, homocysteine levels.

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|-------|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI | iii |
| TEŞEKKÜR | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ | ix |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xi |
| TABLOLAR DİZİNİ | xii |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Hipertansiyon Tanımı | 3 |
| 2.2. Hipertansiyon Epidemiyolojisi | 4 |
| 2.3. Hipertansiyon Etiyolojisi | 5 |
| 2.4. Hipertansiyon Patofizyolojisi | 7 |
| 2.4.1. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu | 9 |
| 2.4.2. Renal Sodyum Tutulumu | 9 |
| 2.4.3. Artmış Sodyum Alımı | 10 |
| 2.4.4. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi | 10 |
| 2.4.5. Ürik Asit Düzeyleri ve Hipertansiyon | 10 |
| 2.4.6. İnsülin Direnci | 11 |
| 2.4.7. Obezite ve Hipertansiyon | 12 |
| 2.4.8. Vasküler Düz Kas Fonksiyonu ve Hipertansiyon | 12 |
| 2.4.9. Endotel Disfonksiyonu | 13 |
| 2.4.10. Vasküler Hipertrofi | 15 |
| 2.5. Hipertansiyon Tanısı | 16 |
| 2.6. Hipertansiyon ve Genetik | 20 |
| 2.7. Hipertansiyon ve Aile | 21 |
| 2.8. Hipertansiyonun Hedef Organ Hasarı | 23 |
| 2.8.1. Hipertansiyon ve Kalp | 24 |
| 2.8.2. Hipertansiyon ve Beyin | 26 |

| | Sayfa |
|---|-------|
| 2.8.3. Hipertansiyon ve Böbrek | 26 |
| 2.8.4. Hipertansiyon ve Göz | 27 |
| 2.9. Homosistein Tanımı | 28 |
| 2.10. Homosistein Metabolizması | 28 |
| 2.11. Homosistein Düzeyini Etkileyen Faktörler | 30 |
| 2.12. Hiperhomosisteinemi Nedenleri | 31 |
| 2.12.1. Homosistein Metabolizmasındaki Genetik Bozukluklar | 31 |
| 2.12.2. Homosistein Metabolizmasındaki Edinsel Bozukluklar | 32 |
| 2.13. Hiperhomosisteineminin Etkileri ve Hastalıklarla İlişkisi | 34 |
| 2.14. Homosistein ve Hipertansiyon | 36 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 39 |
| 4.BULGULAR | 42 |
| 5. TARTIŞMA | 50 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 56 |
| KAYNAKLAR | 59 |

SİMGE VE KISALTMALAR

| | |
|------------------|---------------------------------------|
| ACE | Anjiyotensin dönüştürücü enzim |
| AGT | Anjiotensinojen |
| ATR 1 | Anjiyotensin-2 reseptör tip 1 |
| ATR 2 | Anjiyotensin-2 reseptör tip 2 |
| BHMT | Betain homosistein metil transferaz |
| cGMP | Siklik guanozin monofosfat |
| DKB | Diyastolik kan basıncı |
| DMG | Dimetilglisin |
| EHT | Esansiyel hipertansiyon |
| H ₂ S | Hidrojen sülfid |
| HT | Hipertansiyon |
| IGF-1 | İnsülin benzeri büyüme faktörü |
| KB | Kan basıncı |
| MS | Metiyonin sentetaz |
| MTHFR | Metilentetrahidrofolat redüktaz |
| NHBPEP | Ulusal Hipertansiyon Eğitim Programı |
| NO | Nitrik oksit |
| NOS | Nitrik oksit sentetaz |
| OKB | Ortalama kan basıncı |
| RAAS | Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi |
| SAM | S-adenozil metiyonin |
| SAH | S-adenozil homosisteine |
| SBS | Sistationin β sentetaz |
| SKB | Sistolik kan basıncı |
| tHcy | Total homosistein |

| | |
|-----|---------------------|
| THF | Tetrahidrofolat |
| VKI | Vücut kitle indeksi |

ŞEKİLLER

| | Sayfa |
|---|-------|
| 2.1. Nitrik oksit etki mekanizması | 14 |
| 2.2. Homosistein transsülfürasyon veya yeniden metilasyon yolları | 29 |
| 4.1. Olguların homosistein değerleri karşılaştırılması | 47 |
| 4.2. Olguların yaş gruplarına göre homosistein düzeylerinin karşılaştırılması | 48 |

TABLULAR

| | Sayfa |
|--|-------|
| 2.1. Çocuklarda hipertansiyon tanımlaması | 3 |
| 2.2. Çocuklarda yaş gruplarına göre hipertansiyon etyolojisi | 6 |
| 2.3. Yaş gruplarına göre manşon boyutları | 17 |
| 2.4. Üç yaş altında kan basıncı ölçümünün yapılması önerilen grup | 17 |
| 2.5. Kan basınçları düzenli ve sık olarak ölçülmesi gereken çocuklar | 18 |
| 2.6. Hipertansiyona bağlı gelişen komplikasyonlar | 24 |
| 4.1. Olguların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı ve VKİ'ye göre karşılaştırılması | 42 |
| 4.2. Olguların kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması | 43 |
| 4.3. Olguların kan basıncı değerlerinin yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ ile korelasyonu | 44 |
| 4.4. Olguların yaş gruplarına göre kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması | 45 |
| 4.5. Olguların açlık lipid profili, homosistein, vitamin B ₁₂ ve folik asit düzeyleri | 45 |
| 4.6. Olguların yaş gruplarına göre vitamin B ₁₂ ve folik asit düzeyleri | 46 |
| 4.7. Olguların tHcy değerleri karşılaştırılması | 47 |
| 4.8. Olguların yaş gruplarına göre homosistein düzeylerinin karşılaştırılması | 48 |

1.GİRİŞ

Dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan hipertansiyon (HT), kardiyovasküler sistemin yaygın görülen bir hastalığıdır (1, 2). Günümüzde yaşam koşullarının değişmesi, artan stresin, sigara, alkol kullanımının yaygınlaşması, beslenme şekillerinin değişmesi sonucunda HT, koroner kalp hastalıklarının etyolojisinde primer ve bağımsız bir risk faktörü haline gelmiştir (2). Çocukluk çağı hipertansiyonu erişkin dönemdeki kardiyovasküler sistem hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (3, 4).

Erişkinlerde hipertansiyonun en sık sebebi esansiyel hipertansiyondur. Çocuklarda hipertansiyon erişkinden farklı olarak genellikle belirlenebilen bir nedene bağlı olup, büyük bir bölümü böbrek ile ilişkilidir. Çocuklarda hipertansiyon prevalansı %1, genç erişkinlerde %15 ve yaşlılarda %65 olarak bildirilmektedir (5, 6). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda çocuklarda, yaşın artması ile birlikte esansiyel hipertansiyon prevalansının artış gösterdiği, 10 yaşından sonra başlıca sebep olduğu bildirilmektedir (7).

Hipertansiyonun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır; etyolojide genetik ve çevresel birçok etken sorumlu tutulmuştur. Sistemik kan basıncını belirleyen birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyondan sorumlu tek bir patofizyolojik mekanizma yoktur. Genetik alt yapı üzerinde kişinin yaşam tarzı, sosyoekonomik durumu, çevresel faktörleri, demografik ve metabolik özellikleri kan basıncı değişikliklerini etkilemektedir (8).

Hipertansiyon patogenezinde genetik faktörlerin %30-50 oranında etkili olduğu bildirilmektedir (9). Aile öyküsü, çocukluk çağında görülen esansiyel hipertansiyonda önemli bir risk faktörü olarak gösterilmektedir (7, 10). Hipertansif ebeveynlerin çocuklarının, adölesan dönemde daha belirgin olmak üzere normotansif ebeveynlerin çocuklarına oranla daha yüksek kan basıncına sahip oldukları gösterilmiştir (5, 11). Esansiyel hipertansiyonu olan adölesanların %86 sında pozitif aile öyküsü mevcuttur (10). Anne ve babasından birinde hipertansiyon varsa çocuklarda %28, ikisinde varsa %41 oranında hipertansiyon gelişebileceği bildirilmektedir (12).

Homosistein periferik vasküler hastalıklar, koroner arter hastalığı, serebral inme, akut myokard infarktüsü, ateroskleroz patogenezinde bağımsız bir risk faktörüdür (13-16).

Plazma homosistein düzeyi artışı ile hipertansiyon patogenezi arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (17, 18). Homosistein çok fonksiyonlu bir hasar faktörüdür (19). Homosistein oksidasyonu sırasında oluşan kuvvetli oksidan ürünler hücresel yapı ve fonksiyonların bozulmasına neden olmaktadır. Arteriyel duvar yapı ve fonksiyonlarındaki değişiklikler nedeniyle arteriyel elastisite azalması, hipertansiyon patogenezinde önemli bir faktördür. Homosistein vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu artırır. Dolayısıyla arteriyel duvardaki orta tabaka düz kas hücrelerinin sayısında artış ve kompliyansında azalma görülür. Homosistein kan endotelin ve NO arasında dengesizliğe yol açabilir yada vasküler düz kas hücreleri içinde kalsiyum iyonlarını artırabilir, böylece vasküler sistolik basıncın artışına yol açar (20). Bu sebepler homosisteineminin hipertansiyon patogenezinde önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir. Ancak hipertansiyonun patojenik mekanizması halen tam olarak açıklanamamıştır (13, 20).

Endotelial disfonksiyon, artmış oksidatif stres, vasküler *remodeling* ve azalmış kompliyans gibi vasküler yapı ve fonksiyonel anormallikler hipertansiyondan önce başlayabilir ve hipertansiyon patogenezinde katkıda bulunabilir (21).

Erişkinlerde ve çocuklarda hipertansiyon ile homosistein yüksekliğinin birlikteliğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (22-24). Ancak hipertansif ebeveynlerin normotansif çocuklarında yapılmış bir çalışmaya henüz rastlayamadık.

Hipertansif ebeveynlerin normotansif çocuklarında HT oluşmadan end organ hasarı olarak kalpte bazı değişiklikler gelişebileceği ve kontrollere göre kan basıncı değerlerinin yüksek olduğu, hatta kardiyak etkilenmenin olabileceği vurgulanmıştır. (11, 25, 26).

Hipertansiyon etyopatogenezinde rol alan homosisteinin düzeyinde HT başlamadan önce sessiz dönemde değişiklik olup olmadığının bilinmesi önemlidir. Bu nedenle; biz de bu çalışmada hipertansif ebeveynlerin normotansif çocuklarında, HT başlamadan ve end organ hasarı meydana gelmeden önce homosistein düzeylerinde değişiklik olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Hipertansiyon Tanımı

Sistemik arteriyel kan basıncı; kanın damar duvarına yapmış olduğu etki olarak tanımlanmaktadır. Kan basıncı; kalbin dakikadaki atım hacmi (kalp debisi) ve periferik vasküler direnç ile değişmektedir (7). Sistemik arteriyel kan basıncının normal sayılan sınırların üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Erişkinde en az üç ölçümde kan basıncı değerinin 140/90 mmHg'nin üzerinde bulunması o kişinin hipertansif olduğunun delilidir (27).

Çocuklarda hipertansiyonun tanımı ise; oturur durumda, dinlenmiş bir çocukta, uygun boydaki bir manşonla, farklı zamanlarda üç kez tekrarlanan kan basıncı ölçümünde, kan basıncı değerinin yaş, boy ve cinsiyete göre 95.persantilde veya üzerinde olması durumudur. Son güncelleme ile 90 - 95 persantil arasındaki değerler prehipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Bu arada 90 persantil altında kalan ancak 120/80 mmHg'yı aşan değerler de prehipertansiyon olarak sınıflandırılmaktadır (28). Prehipertansif grup, yakından takip edilmeli varsa risk etmenleri değerlendirilmelidir. Çalışmalar bu çocuklarda erişkin dönemde hipertansiyon gelişme riskinin normotansif olanlara göre daha fazla olduğunu göstermektedir (28, 29).

Tablo 2.1. Çocuklarda hipertansiyon tanımlaması

| | |
|----------------------|---|
| Normal | Sistolik ve diyastolik basınç <90 p |
| Prehipertansiyon | Sistolik ve/veya diyastolik basınç 90-95 p veya 90 p altında kalan ancak $\geq 120/80$ mmHg |
| Evre 1 Hipertansiyon | Sistolik ve/veya diyastolik basınç 95- (99 p+5 mmHg) |
| Evre 2 Hipertansiyon | Sistolik ve/veya diyastolik basınç ≥ 99 p+5 mmHg |

Çocuklarda HT tanımlamasında cinsiyete ve yaşa göre kan basıncı persantil eğrilerini tespit eden çalışma grubu olan Task Force'un sonuçları en değerli kaynak olarak kabul edilmiştir. KB eğrileri yaşa ve cinse göre belirlenmiştir (30).

Çocuklarda kan basıncı değerleri üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, çocukluk döneminde her iki cinsiyette de sistolik basınçta daha belirgin

olmak üzere, sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) değerleri yaş ile birlikte artmaktadır. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde yıllık ortalama artış, erkek çocuklarda kızlardan daha yüksek bulunmuştur. SKB’de yıllık ortalama; erkeklerde 1.68 mmHg, kızlarda ortalama 1.47 mmHg, DKB’de yıllık ortalama; erkeklerde 1.05 mmHg, kızlarda 0.98 mmHg artış olduğu saptanmıştır (31). Kan basıncı değerleri 17-18 yaşa kadar giderek artar ve erişkin değerlere ulaşır. Bu artış en hızlı yaşamın ilk haftalarında ve puberte boyunca olmaktadır. Kan basıncı değerleri cinsiyet, boy ve vücut kütlesi ile ilişkilidir. Obezite çocukluk çağı hipertansiyonunda önemli bir risk faktörüdür (32). Bilindiği gibi doğumdan itibaren yaşla birlikte esansiyel hipertansiyon olasılığı artmaktadır. Yaşa göre kan basıncı 90.p üzerinde olan çocuklar ve genç adölesanların, erişkin yaşa geldiğinde hipertansiyonlu olma olasılığının aynı yaşta kan basıncı 50.p de olan akranlarına göre üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (33).

2.2.Hipertansiyon Epidemiyolojisi

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 (3).

Türkiye’nin çeşitli yerlerinde yaşayan okul çağı çocuklarında HT prevalansı %6.25-12.3 olarak saptanmıştır (31). Çocukluk çağı hipertansiyon prevalansı açısından bölgesel varyasyonlar etnik grupların, diyet alışkanlıklarının, çevresel faktörlerin, ölçüm yöntemlerinin ve yaş gruplarının farklılığı gibi pek çok faktörden kaynaklanır (34, 35). 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 (36, 37). Ülkemizde hastaneye başvuran obez çocuklarda yapılan bir çalışmada hipertansiyon sıklığı %37 olarak bildirilmiştir (38).

Ünsat ve ark. (31) Eskişehir yöresinde bulunan ilköğretim ve lise düzeyindeki 11 okuldan (farklı sosyoekonomik düzeylerde) rastgele örnekleme ile 7-18 yaşları arasında 4026 çocuk ile yaptıkları çalışmada; kızların %4.8’inde, erkeklerin

%3.8'inde hipertansiyon olduğu saptanmıştır. Mocan ve ark. (39) Trabzon bölgesinde 7-12 yaş grubu 1100 ilkokul çocuğunda üç gün içinde arka arkaya yapılan üç ölçüm sonucunda hipertansiyon prevalansını her iki cins için %2.18, Elevli ve ark. (40) Diyarbakır bölgesinde 6-12 yaş grubu 1115 ilkokul çocuğunda hipertansiyon prevalansını %2.6 olarak bulmuşlardır. Hansen ve ark. (41) 3-18 yaş grubunda 14000 sağlam çocukta, farklı vizitlerde tekrarlayan ölçümler sonucunda hipertansiyon prevalansını %3.6, prehipertansiyon prevalansını ise %3.4 olarak bulmuşlardır. Adölesan yaş grubunda (11-17 yaş) yapılan kesitsel bir çalışmada 6790 lise öğrencisinde yine tekrarlanan ölçümler sonucu hipertansiyon prevalansı %3.2, prehipertansiyon prevalansı ise %15.7 olarak bulunmuştur (42).

Yaşları 6-11 arasında değişen, Aydın ili, ilköğretim çağı çocuklarında hipertansiyon prevalansını yansıtmak üzere rastgele yöntemle seçilen 826 çocuğun alındığı çalışmada; hipertansiyon prevalansı %17.8 olarak saptandı. VKİ persantilleri ile hem sistolik, hem diyastolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptandı (43).

2.3. Hipertansiyon Etyolojisi

Kan basıncı yüksekliği esansiyel (primer) hipertansiyon ve altta yatan patolojinin bulunduğu sekonder hipertansiyon başlıkları altında incelenmektedir.

Primer hipertansiyon terimi (esansiyel, idiopatik, birincil), etyolojisi net belirlenememiş hipertansiyon için kullanılır. Ergenler ve genç erişkinlerde kan basıncı yüksekliğinin en sık sebebidir. 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 (44).

HT'u olan erişkin hastaların %95'inde bir neden saptanmayıp primer ya da esansiyel hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (45). Çocuklarda hipertansiyon erişkinlerden farklı olarak genellikle belirlenebilen bir nedene bağlı olup büyük bir bölümü böbrek ile ilişkilidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar erişkinlerdeki esansiyel hipertansiyonun çocukluk döneminde başladığını göstermektedir (46).

Çocuklarda esansiyel hipertansiyon görülme sıklığının %5-80 gibi değerlere ulaşabildiği bildirilmektedir (47). Ogborn ve ark. (48) 103 hipertansif çocuk ve

adelösanın, 43'ünde (%41.7) esansiyel hipertansiyon olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda oranların birbirinden farklı dağılım gösterdiği bildirilmektedir. Esansiyel hipertansiyon oranını; Cura ve ark. (47) yaş ortalaması 10.6 ± 3.8 yıl olan 94 hipertansif çocuğun alındığı çalışmalarında %26, Paç ve ark. (49) yaşları 7-16 arası olan 8820 çocuğun alındığı çalışmalarında %81.8 bulmuşlardır.

Sekonder hipertansiyon altta yatan başka bir hastalığa ikincil olarak gelişen hipertansiyon olarak tanımlanır. Erken çocukluk döneminde altta yatan patolojinin bulunduğu sekonder hipertansiyon sık görülmektedir. Etyolojide yer alan hastalıklar yaş gruplarına göre değişir. Sekonder hipertansiyonların yaklaşık %75-80'ini renal parankimal hastalıklar oluşturmaktadır. Bu gruptaki hastaların %25-50'sinde ise neden pyelonefritlerdir. Renal arter hastalığı %12 oranında görülmektedir. Aort koarktasyonu %2, feokromasitoma %0.5 oranında sekonder hipertansiyonda sorumlu tutulmuştur (50).

Tablo 2. 2' de çocuklarda yaş gruplarına göre hipertansiyon etyolojisinde rol alan temel sebepler sıklık sırasına göre sıralanmıştır (29).

Tablo 2.2. Çocuklarda yaş gruplarına göre hipertansiyon etyolojisi

| YENİDOĞAN | 0-1 YAŞ | 1-6 YAŞ | 6-12 YAŞ | 12-18 YAŞ |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Renal arter trombozu | Aort Koarktasyonu | Renal Parankimal Hastalık | Renal Parankimal Hastalık | Esansiyel Hipertansiyon |
| Renal arter stenozu | Renovasküler Hastalık | Renovasküler Hastalık | Renovasküler Hastalık | İyatrojenik |
| Renal ven trombozu | Renal Parankimal Hastalık | Aort Koarktasyonu | Esansiyel Hipertansiyon | Renal Parankimal Hastalık |
| Konjenital renal anomaliler | | Endokrin Nedenler | Aort Koarktasyonu | Renovasküler Hastalık |
| Aort Koarktasyonu | | Esansiyel Hipertansiyon | Endokrin Nedenler | Endokrin Nedenler |
| Bronkopulmoner Displazi | | | İyatrojenik | Aort Koarktasyonu |
| Patent Duktus Arteriyozus | | | | |
| İntraventricüler Hemoraji | | | | |

Çocuklarda yaşın artması ile birlikte esansiyel hipertansiyon prevalansının artış gösterdiği, 10 yaşından sonra başlıca sebep olarak yer aldığı görülmektedir (7). 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 (51).

2.4. Hipertansiyon Patofizyolojisi

Hipertansiyon bir kan basıncı regülasyon bozukluğudur. Sistemik kan basıncını belirleyen birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyondan sorumlu tek bir patofizyolojik mekanizma yoktur. Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, vasküler endotel ve adrenal bez arasındaki karmaşık etkileşimle sağlanır. Bu etkileşim, kişinin kan basıncı fenotipine etki eden genetik bir alt yapı üzerinden 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 (52).

Kan basıncı, sistemik arteriyel dolaşımdaki kanın, damar duvarına yaptığı basıncı ifade eder. Kan basıncı, kalbin atım hacmi, ejeksiyon hızı, arteriyel sistemin diyastol sonundaki 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 (52). Arteriyel kan basıncının yükselmesi kalp debisinde ve/veya sistemik vasküler dirençte artma sonucunda ortaya çıkar (53).

Hipertansiyon oluşumunda rolü olan patofizyolojik faktörler arasında artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi, sodyum tutan hormonların ve vazokonstriktör maddelerin aşırı üretimi, vazodilatör maddelerin yetersiz üretimi, renin üretimindeki dengesizlikler, diyetle sodyumun fazla ve potasyumun az alınması, obezite, insülin direnci, damar hücre büyümesinde etkili faktörlerin aşırı üretimi sayılabilir (8). Ek olarak eritrosit sodyum transportu, trombositler ve lökositlerdeki serbest kalsiyum konsantrasyonu, idrar kallikrein atılımı ve sempatik sinir sistemi reseptörleri de diğer olası mekanizmalar olarak ayrıca araştırılmaktadır (33). Bunun yanında endotel dokusunun işlevindeki bozulma da esansiyel hipertansiyonun nedenleri arasında sayılabilir. Endotelden salgılanan vazoaktif maddeler lokal kan akımı kontrolünde

önemlidir. Bunlardan biri olan nitrik oksitin (NO) azalması veya eksikliği de hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunan etkenlerden biridir (54).

Hipertansiyon etyolojisinde ilk olarak 1949'da Page tarafından ortaya atılan "Hiç kimse bir hastada kan basıncının neden yükseldiğinin basit bir açıklamasını ve hastaların çoğunda başarılı olacak tek bir tedavi yöntemini beklemesin" teorisi şimdiki bilgilerle de desteklenmiştir (27).

Kan basıncını Etkileyen Faktörler:

- ✓ Kardiak output
 - Kalp hızı
 - Strok volüm
 - Venöz dönüş
 - Miyokard kontraktilitesi
 - Kan volümü
- ✓ Periferik direnç
 - Adrenerjik sistem
 - Dolaşan katekolaminler
 - Diğer vazoaaktif maddeler
 - Asetilkolin
 - Anjiotensin II
 - Endotel ilişkili Kontraktil Faktörler
 - Kininler
 - Nöropeptidler (nörotensin, nöropeptid Y, substrat P)
 - Nitrit oksit
 - Oksitosin
 - Prostonoidler (prostoglandinler, lökotrienler, tromboksanlar)
 - Serotonin
 - Vazopressin (ADH)
 - İyon ve hücrel regülatörler (Ca, Na, Cl, K, Mn ve diğer eser elementler, pH...vb)
 - Hematokrit (viskozite)
 - Reaktif oksijen türleri

2.4.1. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Sempatik sinir sistemindeki aktivite artışı, hem hipertansiflerde hem normotansif kişilerde kalp, böbrekler ve periferik damarlar üzerindeki etkileri yoluyla kalp debisi ve damar direncini artırarak ve sıvı retansiyonuna neden olarak kan basıncında yükselmelere yol açmaktadır. Sempatik sinir sisteminin uyarılması ile adrenallerden norepinefrinin salındığı, periferik vazokonstriksiyonun gerçekleştiği ve böylece kalp hızında ve kan basıncında artış olduğu bilinmektedir. Ayrıca damar düz kas hücrelerinde hipertrofi ve buna bağlı damarlarda sertlik gelişmektedir. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile renal efferent sempatik lifler de uyarılmakta, böylece renal kan akımında düşme ve renal vasküler dirençte artmayla sonuçlanan vazokonstriksiyon olmaktadır (55). Renal sempatik uyarılma doğrudan sodyum reabsorpsiyonu ve jukstaglomerüler aparatın renin salınımını uyarmaktadır. Sonuç olarak sempatik sinir sisteminin kan basıncının geçici ve kısa süreli kontrolünde önemli olduğu görülmektedir. Artmış sempatik sinir sistemi aktivitesinin damar duvarında oluşturduğu yapısal değişikliklerin (damar düz kas hücreleri hipertrofisi ve buna bağlı kompliyans azalması) zamanla sempatik sinir sistemindeki aktivitede azalma olmasına rağmen kan basıncı düzeyinin yüksek devam etmesine neden olduğu düşünülmektedir. Sempatik sinir sistemindeki aktivasyon artışı, özellikle yeni tanı almış genç hipertansif kişilerde tanımlanmıştır. Artmış kalp hızı ve kalp debisiyle birlikte yüksek plazma norepinefrin düzeyleri özellikle bu hasta grubunda saptanmıştır. Bunlarda emosyonel ve fiziksel streslere kan basıncı yanıtının arttığı ve bir kısmında beta adrenerjik uyarıya bağlı plazma renin seviyelerinde artış olduğu belirtilmiştir (52). Esansiyel hipertansiyon gibi patolojik durumlarda sempatik sinir sistemi aktivitesinin arttığı, parasempatik tonusun ve barorefleks duyarlılığının azaldığı gözlenmiş, hatta normotansif olup hipertansiyona genetik yatkınlık bulunan kişilerde dahi erken otonomik disfonksiyon bulguları saptanmıştır (56).

2.4.2. Renal Sodyum Tutulumu

Böbreklerde sodyumun reabsorpsiyonunun artışına yol açan birkaç fizyopatolojik yol vardır. Bunlardan birincisi; konjenital veya edinsel hastalıklar sonucunda nefron sayısı veya fonksiyonunda azalmaya bağlı olarak renal filtrasyon yüzeyinin azalmasıdır (57). Sodyum retansiyonuna neden olan ikinci mekanizma da basınç natriürez ilişkisinin bozulmasıdır. Normal kişilerde kan basıncı yükseldiğinde,

böbreklerden sodyum ve su atılımı artarak intravasküler hacim küçülür ve böylece kan basıncı normale döner. Bu fenomene basınç natriüresi denilmektedir. Hipertansiflerde ise kan basıncı ile sodyum atılımı arasında ilişki bozulur, kan basıncının bu yolla regülasyonu gerçekleşmez (58). Sodyum retansiyonuna neden olan üçüncü mekanizma da nefron heterojenitesi, yani böbreklerde afferent arteriyollerde vazokonstriksiyona veya intrensek bir daralmaya bağlı olarak iskemik nefron topluluklarının bulunması ve buna bağlı olarak renin salgısının homojenitesinin bozulmasıdır (59).

2.4.3. Artmış Sodyum Alımı

Sodyum alımı; su tutulumunun ve kalp debisinin artışına yol açarak ve renal fonksiyonlar ile vasküler reaktiviteyi değiştirerek hipertansiyona neden olabilir (60).

2.4.4. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) hem hipertansif ve hem de normatansiflerde dolaşan kan hacmini ve kan basıncını düzenleyen en önemli mekanizmalardan biridir. Renin böbrekte jukstaglomeruler hücrelerden salgınır ve karaciğerden plazmaya verilen anjiyotensinojenin anjiyotensin-1'e çevrilmesi reaksiyonunu katalize eder. Anjiyotensin-1 anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin 2'ye dönüştürülür (61). Anjiyotensin-2'nin, Anjiyotensin-2 reseptör tip 1 (ATR 1) ve Anjiyotensin-2 reseptör tip 2 (ATR 2) olmak üzere 2 tip reseptörü vardır ve etkilerinin çoğu ATR 1 üzerinden olur. Anjiyotensin-2'nin ATR 1'e bağlanmasıyla periferik damarlarda vazokonstriksiyon, aldosteron sentezi, renal tübüler sodyum geri alınımı, sempatik sinir sistemi aktivitesi ve vasopressin salgınımı yol açmaktadır (59).

2.4.5. Ürik Asit Düzeyleri ve Hipertansiyon

Çocuklarda yapılan çalışmalarda yüksek ürik asit düzeyleri ile kan basıncı arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bir vaka-kontrol çalışmasında, renal fonksiyona bağlı olmaksızın, ürik asit düzeylerinin sistolik ve diyastolik kan basıncı ile direkt korele olduğu gösterilmiştir. Primer hipertansiyonu olan hastaların %89 unda, sekonder hipertansiyonu olanların %30 unda serum ürik asit düzeyleri 5.5 mg/dl üzerinde saptanmış. Sağlıklı çocuklarda ve beyaz önlük hipertansiyonu olan hastaların ise hiçbirinde serum ürik asit düzeyleri 5.5 mg/dl üzerinde saptanmamış

(62, 63). Çocukluk ürik asit düzeyleri ve ürik asit düzeylerindeki değişiklik yetişkin diyastolik ve sistolik kan basıncında anlamlı prediktörlerdir. Çocuklarda ve adolesanlarda yüksek ürik asit düzeyleri, yüksek kan basıncı değerlerinin bir nedeni mi yoksa sonucu mu olup olmadığının, tanımlayıcı araştırmalarla doğrulanması gerekir (62).

Esansiyel hipertansiyona bağlı böbrek tutulumunu erken dönemde belirlemek için yapılan bir çalışmada elli esansiyel hipertansiyonlu hastada ve onbeş sağlıklı normotansif kişide serum ürik asit düzeyi ve mikroproteinüri ölçümleri incelendiğinde, serum ürik asit düzeyinin ve mikroproteinüri miktarının esansiyel hipertansiflerde anlamlı olarak artmış olduğu saptandı. Mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyi ile hipertansiyon süresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı pozitif ilişkiler gözlemlendi. Hipertansif retinopati ve sol ventrikül hipertrofisi gibi hedef organ hasarı olan hipertansiflerde ortalama serum ürik asit düzeyi ve mikroproteinüri miktarı komplikasyonsuz hastalardakinden anlamlı olarak yüksek bulundu (64).

2.4.6. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, glikozun başlıca iskelet kaslarında olmak üzere periferik dokularda, kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bir bozukluktur (65). Normal kişilerde insülinin hem sempatik sinir sistemi aktivitesi artışı yoluyla vazopresör etkisi ve dolayısıyla kan basıncını artırıcı etkisi vardır ve hem de doğrudan vazodilatör etkisiyle kan basıncını düşürücü etkisi vardır. Bu zıt yönlü iki etkinin net sonucu, kan basıncında ya değişme olmaz ya da hafif bir azalma olur (66).

Hipertansiflerde gelişen insülin direnci ve artmış sempatik sinir sistemi aktivitesinin insülinin vazodilatör etkisini zayıflattığı ve sonuç olarak kan basıncı artışına yol açtığı düşünülmektedir (52).

İnsülinin sempatik sinir sistemi aktivasyonunu artırması, antinatriüretik etkisi, vazokonstriktör cevabı artırması, vasküler membrandan katyon geçişini değiştirmesi, endotel bağımlı vazodilatasyonu azaltması ve vasküler düz kas gelişimini uarması gibi olası nedenlerden dolayı, insülin direnci ve/veya hiperinsülinemi kan basıncını artırabilir (67). Ayrıca insülin bir büyüme faktörü olduğundan indirekt veya direkt

IGF-1 gibi büyüme faktörlerini stimüle ederek vasküler hipertrofi ve hipertansiyona yol açabilmektedir (68).

2.4.7. Obezite ve Hipertansiyon

Çocukluk çağında görülen esansiyel hipertansiyon olgularında obezitenin hipertansiyon ile komorbid olduğu görülmektedir (7). Obezite ilişkili hipertansiyonda öne sürülen mekanizmalar; insülin direnci, sodyum retansiyonu, sempatik sinir sistemi aktivitesi artışı, renin anjiotensin aldosteron sistemi aktivasyonu ve değişmiş vasküler fonksiyonları içermektedir (67). Kan basıncı ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar, obezitenin çocukluk çağı hipertansiyonunda güçlü bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (69). Obezite ve hipertansiyon ilişkisine yol açan önemli patofizyolojik nedenler periferik insülin direncine bağlı hiperinsülinemi ve yağ doku kitlesinin artımına bağlı hiperleptinemidir (68). Yağ dokusunda sentezlenen leptinin hem endotel hücrelerinden serbest oksijen radikali oluşturarak oksidatif stres oluşumu ile hem sempatik aktivasyona yol açarak endotele bağlı dilatasyonun bozulması ile esansiyel hipertansiyon patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir (70). Flynn ve ark. (10) esansiyel hipertansiyon tanısı almış 70 olguluk bir çalışmada olguların % 52,9' unda obezite saptamışlardır. Sorof ve ark. (32) yaptığı çalışmada ise vücut kitle indeksi 85 persantil altında olan çocuklarda hipertansiyon prevalansı % 2,6 olduğu, vücut kitle indeksi 95 persantil ve üzerinde olan çocuklarda % 10,7 oranında olduğu bildirilmektedir. 5-16 yaş grubundaki 25.000 okul çocuğunu kapsayan yeni bir çalışmada elde edilen verilere göre kilolu (overweight) ve obez çocuklardaki hipertansiyon ve prehipertansiyon prevalansı normal kilodaki akranlarına göre artmıştır. Bu çalışmada obez çocukların %18.32 sinde, kilolu çocukların (overweight) %17.34 ünde, normal kilodaki çocukların %10.10 unda hipertansiyon görüldü. Overweight ve obez çocuklarda normal kilodaki akranlarına göre hem sistolik hem de diyastolik hipertansiyon sıklığının daha fazla olduğu görüldü (71). Ülkemizde hastaneye başvuran obez çocuklarda yapılan bir çalışmada hipertansiyon sıklığı % 37 olarak bildirilmiştir (38).

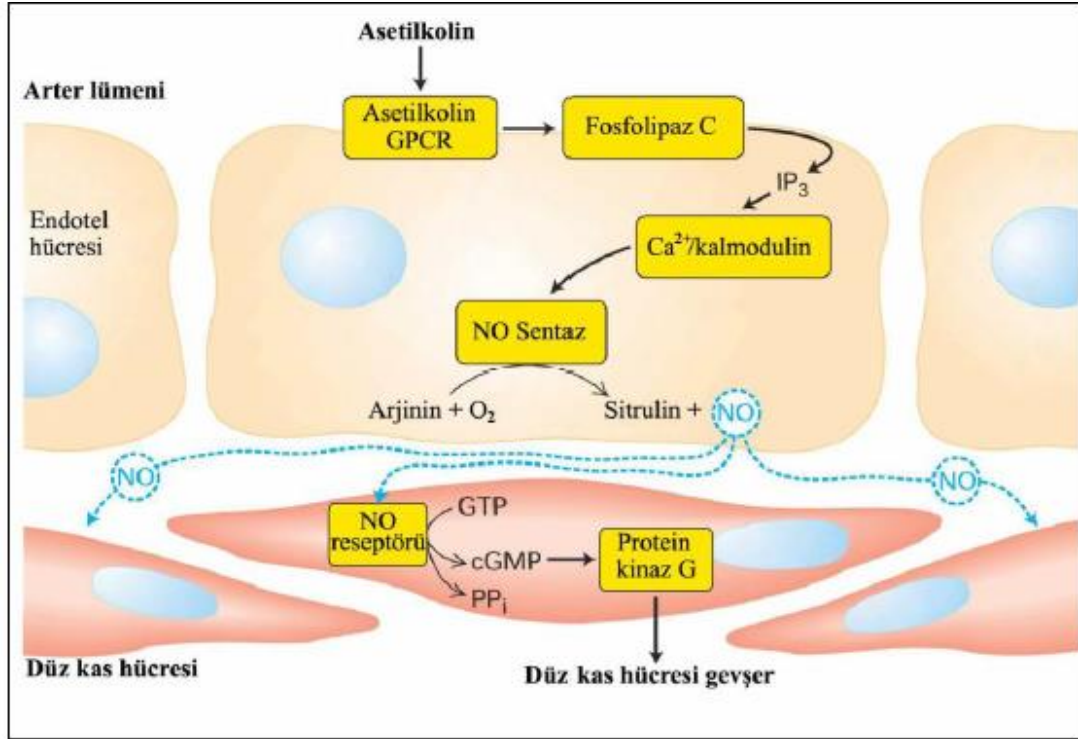
2.4.8. Vasküler Düz Kas Fonksiyonu ve Hipertansiyon

Kan damarları sürekli bir mekanik yük altındadır. Kan basıncı ve akımı damar endotelinde stres oluşturmaktadır. Endotel ve damar duvarının morfolojik

değişikliklerine ilave olarak, aynı mekanik güçler biyokimyasal ve biyolojik olayları da tetikler. Normal endotel hemodinamik güç ve biyokimyasal sinyallere vazoaaktif maddeleri sentezleyip serbest bırakarak yanıt verir (72). Endotelyal akım bağımlı vazodilatasyon ağırlıklı olarak endotel kaynaklı nitrik oksit tarafından modüle edilmektedir. NO damar düz kas hücrelerinde çözünür guanilil siklazı aktive eder. Hipertansiyon ile bozulmuş akım aracılı arteriyel dilatasyonun ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar, endotel disfonksiyonunun muhtemelen hipertansiyon gelişiminde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Endotel bağımlı vazodilatasyon esansiyel hipertansiyonlu hastalarda bozulmuştur (73, 74).

2.4.9. Endotel Disfonksiyonu

Endotel hücreleri, damar duvarındaki düz kas hücreleri üzerinde vazoaaktif dilatasyon ve konstriksiyon yapan birçok lokal parankim etkili madde salgılayarak hipertansiyon patogenezinde aktif rol alır. Bunların içinde en güçlüleri nitrik oksit (NO) ve endotelindir (52). NO kısa etki süreli, yüksek penetrasyon özelliği olan bir gaz olup güçlü vazodilatör, trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe edici, damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü engelleyici etkileri vardır (75). NO vazokonstriktör hormonlara yanıt olarak salgılanan bir vazodilatör maddedir ve normal kan basıncının sürdürülmesini sağlar (52). Nitrik oksit, damar düz kasında Guanilat Siklazı (GC) aktive ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini artırır. İntraselüler Ca^{+2} düzeyini ve miyozin hafif zincirinin defosforilasyonunu azaltarak kasın gevşemesine katkıda bulunur. Ayrıca endotel yüzeyindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe ederek endoteli korur. Vasküler düz kas proliferasyonunu engelleyerek, vasküler tonusun kontrolünde de önemli bir role sahiptir (76).



Şekil: 2.1. Nitrik oksit etki mekanizması

Endotel hücrelerinden salınan NO, düz kas hücrelerine difüzyon ile geçer. Kas hücresi içerisinde artan NO konsantrasyonu, cGMP artışını tetikleyerek protein kinaz G' yi aktive eder (Şekil 2.1). Hücre içi Ca²⁺ düzeyi azalır ve kas hücresi gevşer (77, 78).

Nitrik oksit sentazı inhibe eden çeşitli arginin türevlerinin deney hayvanlarına verildiğinde gözlenen kan basıncındaki ani yükselme, NO' nun fizyolojik rolünü desteklemektedir. Normal kan basıncının korunması için NO' nun tonik salınımı gerekmektedir. NO' nun cGMP aracılığıyla, trombositlerin hem agregasyonunu hem de adezyonunu inhibe ederek, trombus oluşumunu engellediği ve trombus oluşmuş ise vazodilatasyon ile lokal hemostaza katkıda bulunduğu gösterilmiştir (79).

Ateroskleroza bağlı veya genetik olarak NO sentez veya salgılanmasındaki bir bozukluk, kişinin hipertansiyona olan yatkınlığını belirleyen önemli bir faktördür (80).

Endotelin endotel hücrelerinden salgılanan ve düz kas hücrelerine etki ederek vazokonstriksiyona neden olan bir peptiddir. Ciddi hipertansiyon oluşturulan hayvan modellerinde küçük damarların endotelinde endotelin üretimin artmış bulunması, hipertansiyon patogenezinde endotelin rolünü desteklemektedir (81). Ayrıca ratlarda

yapılan çalışmalarda endotelinin hücre hacimini arttırarak kalp kasında hipertrofiyi indüklediği ve sol ventrikül disfonksiyonunda kritik rol aldığı gösterilmiştir (82).

Endotelin kardiyovasküler sistem tarafından üretilen en güçlü vazokonstriktör maddedir. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda vasküler endotelin aktivitesinin artmış olduğu gösterilmiş ki bu o hastalardaki vasküler tonus artışıyla ilişkili olabilir (83). Hipertansiyonu olan çocuk ve adölesanların endotelin düzeyleri sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmüş ve sistolik kan basıncı düzeyleri ile de korele olduğu saptanmış (84).

2.4.10. Vasküler Hipertrofi

Sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, endotelin, anjiyotensin-2, hiperinsülinemi gibi birçok faktör, damar düz kas hücresinde tonüs artışı ve vazokonstriksiyona yol açarak damar düz kas hücrelerinin hipertrofini uyarmaktadır. Hipertrofi ise damar duvarının kalınlaşmasına, elastikiyetinin azalmasına ve periferik dirençteki artışın sürekliliğine neden olmaktadır (85).

Kan basıncı artışı, damar duvarının gerilmesine bu da endotelial disfonksiyona, düz kas hücre hiperplazi ve hipertrofinine neden olur. Hipertansiyon vazospastik bir olaydır. Hipertansiyonda arteriyollerin kontraksiyonu ve dilatasyonu sonucu plazma elemanları damar duvarı içine sızarak zamanla medial atrofi gelişir ve damar duvarında lipid depolanır (86). Zayıf bağ dokusuna sahip intimada gelişen lezyon; hipertansiyonun süresine ve şiddetine bağlı olarak arteriyel lümenin daralmasına neden olur. Zamanla damarın bütün tabakalarının nekrozu ve lümen tıkanıklığı oluşur. Lümeninde gelişen tromboz rekanalize olabilir veya iskemi gelişir. Bu mekanizma hipertansiyona bağlı hedef organ hasarının temelini oluşturur (27).

Mikrovasküler değişiklikler hipertansiyon ile ilişkili kalp, böbrek ve beyindeki organ hasarının temelini oluşturur ve çoğu zaman geç döneme kadar asemptomatik kalır. Tüm dünyada en sık görülen ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin başlıca risk faktörü olan EHT'nin henüz mikrovasküler değişiklikler oluşmadan tanınarak önlemler alınması ve tedavi edilmesi amaçlanır (87).

Endotelial disfonksiyon, artmış oksidatif stres, vasküler remodeling ve azalmış komplians gibi vasküler yapı ve fonksiyonel anormallikler hipertansiyondan önce başlayabilir ve hipertansiyonun patogeneze katkıda bulunabilir (21).

2.5. Hipertansiyon Tanısı

Gerek tedavi edilebilecek hipertansiyonun önceden belirlenebilmesi, gerekse esansiyel hipertansiyonun erken dönemde tanımlanarak gerekli önlemlerin alınabilmesi için çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi kan basıncı ölçümü rutin fizik muayenenin bir parçası olmalıdır (88). Hipertansiyonun tedavi edilebilmesi öncelikle tanının doğru olarak konması ile mümkündür. Bu amaçla, kan basıncını saptamak için gerekli donanım ve çevre koşullarının sağlanması ve doğru bir teknik ile ölçüm yapılması gerekmektedir (89).

Pratikte çocuklarda kan basıncı ölçümü ve değerlendirilmesi kol çapına göre farklı çapta manşon gereksinimi, huzursuz ve ağlayan çocukta okuma ve değerlendirmedeki güçlükler, antekübital bölgeye steteskobun kuvvetle bastırılmasıyla seslerin farklı duyulabilmesi, yaş, cins, büyüme ve gelişme ile kan basıncında meydana gelen değişiklikler ve çevresel faktörler nedeniyle kan basıncı ölçümünde güçlükler yaşanmaktadır (90).

Çocukluk yaş grubunda kan basıncı ölçümündeki önemli sorunlardan biri manşon boyutunun uygun olarak seçilmemesidir. Yapılan araştırmalarda çocukların kan basınçlarının ölçümü sırasında %30-50 oranında çocuğun koluna uygun olmayan manşonlar kullanıldığı saptanmıştır. Farklı kaynaklarda farklı boyutlar önerilmektedir. Bazı yazarlar acromion-olecranon arası uzaklığın 3/4'ünün, diğerleri de 2/3'ünün manşon ile örtülmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (91). Manşon kesesi üst kolun 2/3'ü kadar genişlikte ve kolu tamamen saracak uzunlukta olmalıdır. Bu boyutlardan daha küçük manşonlar normalden yüksek, daha büyük manşonlar ise düşük sonuçlar alınmasına yol açar (28).

Sağlıklı kan basıncı ölçümü için çocuğun koluna uygun çapta manşon gerekmektedir. Tablo 2. 3'de çeşitli yaş gruplarında gerekli olan uygun çap ve boyda manşonlar gösterilmektedir (92).

Tablo 2. 3. Yaş gruplarına göre manşon boyutları

| | Manşonun Genişliği (cm) | Manşonun Boyu (cm) |
|-----------------|--------------------------------|---------------------------|
| Yenidoğan | 2.5-4 | 5-10 |
| Süt çocuğu | 4-6 | 12 |
| 1-5 yaş | 7.5-9 | 15 |
| 6-9 yaş | 9-10 | 20 |
| 10 yaş ve üzeri | 11.5-13 | 23 |
| Erişkin | 15 | 30 |

Antekübital bölgenin stetoskobun serbestçe yerleştirilebilmesi için serbest kalmasına dikkat edilmelidir. Manşon kola sarılırken ne çok sıkı ne de çok gevşek olmamalıdır. Gevşek sarıldığında yüksek, sıkı sarıldığında ise düşük kan basıncı değerleri elde edilebilir (50).

Çocukluk yaş grubunda hipertansiyonun semptomları erişkinlerdeki gibi çok belirgin ve bilinen bulgularla ortaya çıkmayabilir. Bu yüzden çocukta kan basıncının yükseldiğini ölçüm yapılmaksızın, klinik bulgularla saptamak oldukça güçtür (6).

Ulusal Hipertansiyon Eğitim Programı'nın (NHBPEP) tavsiyelerine göre genel tarama ve rutin sağlıklı çocuk izleminde 3 yaşından sonra her çocuğun kan basıncının değerlendirilmesi önerilmektedir. Tablo 2.4'de belirtilen durumlarda ise 3 yaş altında fizik bakımının bir parçası olarak KB ölçümünün yapılması önerilmektedir (6, 93).

Tablo 2.4. Üç yaş altında kan basıncı ölçümünün yapılması önerilen grup

| |
|---|
| Prematüre, düşük doğum ağırlığı ve 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 İntrakraniyal basınç artışı Sistemik hastalık varlığı |
|---|

Ayrıca risk grubunda olan çocukların kan basınçları düzenli ve sık olarak ölçülmelidir. Bu grup çocuklar, umbilikal arter kateterizasyonu yapılanlar, diabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi (çocukta veya anne ve babasında), anne veya babasında hipertansiyon olanlar, birinci veya ikinci derece akrabalarında myokard infarktüsü veya inme öyküsü olanlar, daha önce kan basıncı yüksek bulunanlar şeklinde sıralanabilir (6, 94).

Tablo 2.5. Kan basınçları düzenli ve sık olarak ölçülmesi gereken çocuklar

| |
|--|
| Umbilikal arter kateterizasyon öyküsü olan çocuklar Diabetes mellitus Obezite Hiperlipidemi (çocuk ve/veya anne-baba) Anne veya babasında hipertansiyon öyküsü Birinci veya ikinci derece akrabalarında miyokard infarktüsü veya inme öyküsü Daha önce kan basıncı yüksek bulunanlar |
|--|

Uzun yıllardan beri kan basıncı ölçüm metotları ile ilgili tartışmalar sürmektedir. Fizyolojik prensipler çerçevesinde kan basıncı 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. Ayrıca uygulanan damarın çapına göre farklılıklar gösterir. Bu nedenle indirekt ölçüm metodları geliştirilmiştir. Bunlar palpasyon, oskültasyon, doppler ve ossilometrik yöntemlerdir (6, 95). Gerek palpasyon gerekse oskültasyon tekniklerinde manometrenin özelliği de önemlidir. Bunlar civalı veya yaylı (aneroid) olabilir. Ölçüm standartları ile alet kontrollerinin sık olarak yapılması gerekir. Son yıllarda kan basıncı ölçümünde ossilometrik tekniklerden yararlanma olanağı doğmuştur. Bu teknik özellikle ölçüm sırasında uyum sorunu çekilen küçük çocuklarda ve yenidoğanlarda kullanılabilen bir tekniktir.

Oskültasyon tekniği: kullanılan yöntemlerde sistolik basınç Korotkoff seslerinden ilkinin (K1) duyulduğu, diyastolik basınç da Korotkoff seslerinin azaldığı (K4) veya kaybolduğu (K5) andaki basınç olarak tanımlanmaktadır. 12 yaşından

sonra K5, daha küçük çocuklarda ise K4'ün diyastolik kan basıncı olarak alınması önerilmektedir. Oskültasyon tekniği sıklıkla kullanılmasına karşın, K1 sırasındaki sistolik basınç, direkt intraarterial sistolik kan basıncından 3 mmHg daha düşük, K5 sırasındaki diyastolik basınç ise direk intraarterial diyastolik kan basıncından 9 mmHg daha yüksek olarak bulunmuştur (96).

Standart sfigmomanometre ile kan basıncı ölçümü sırasında çocuk rahat ve sakin olmalıdır. Kan basıncı ölçümleri 3-5 dakikalık dinlenme sonrası alınmalıdır. Genel olarak yenidoğan ve süt çocuklarında sırtüstü yatar pozisyonda, daha büyük çocuklarda oturur pozisyonda ölçüm yapılmaktadır. Ölçüm yapılırken kol kalp hizasında tutulmalıdır ve sağ kol tercih edilmelidir. Seçilen manşon uygun boyutta olmalıdır. Manşon kesesi üst kolun 2/3'ü kadar genişlikte ve kolu tamamen saracak uzunlukta olmalıdır. Bu boyutlardan daha küçük manşonlar normalden yüksek, daha büyük manşonlar ise düşük sonuçlar alınmasına yol açar. Stetoskop palpe edilen brakial arter pulsasyonunun üstüne konmalıdır. Manşon radyal nabız kaybolduktan sonra 20-30 mmHg daha şişirilmeli ve 2-3 mmHg/sn hız ile indirilmelidir. Birinci Korotkoff sesinin duyulduğu nokta sistolik kan basıncı değeri; dördüncü Korotkoff sesinin azaldığı veya beşinci Korotkoff sesinin kaybolduğu nokta diyastolik kan basıncı değeridir. Beşinci Korotkoff sesi bazen 0 mmHg değere kadar duyulabilir. Bu durumda stetoskop daha az bastırılarak ölçüm tekrarlanmalı; hala çok düşük değerler alınıyorsa 4. Korotkoff sesi diyastolik basınç olarak kabul edilmelidir (28).

Hipertansiyon en az üç defa, farklı zamanlarda ölçülmüş kan basıncı değerlerine göre tanımlanmalıdır. Ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçlarının yaşa, cinsiyete ve boya göre 90. persantil değerinden düşük olması normal kan basıncı, 90-95. persantil değerleri arasında olması sınırda hipertansiyon, 95. persantil değerinden yüksek olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (6).

Sfigmomanometre ile ölçülen konvansiyonel kan basıncı değerlerinin normallerine çocuk yaş grubunda saptamak için çok fazla emek harcanmıştır. Kan basıncının hipertansiyon olarak tanımlanması için ifade edilecek değerlerin hedef organ zedelenmesi yapması beklenmektedir. Çocukluk yaş grubunda hedef organ zedelenmesi yapan kan basıncı değerlerini ifade ederek hipertansiyon için gerekli sınırları tanımlamak mümkün değildir. Bu durumda epidemiyolojik ve istatistiksel yöntemlerle elde edilen verilerden yararlanılarak hipertansiyon tanımı için gereken

değerler bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletlerinde çocuk ve ergenler için Yüksek Kan Basıncı Çalışma Grubu, ilk kez 1977, daha sonra 1987 ve son olarak da 1996 da güncelleştirdiği ve yaklaşık 60000 farklı bölge ve etnik yapıdaki olguyu içeren araştırmalarında, çocuk ve ergenler için yaş, cins, ve boy persantil değerlerine göre normal kan basıncı değerlerini tanımlamışlardır (97). Tümer ve ark.(98)'ın yaklaşık 5500 çocuk ve ergen üzerinde benzer yöntemle elde ettikleri, Türkiye' de yaşayan çocuklar için kullanılabilir normal kan basıncı tabloları mevcuttur. Türkiye'deki tablolarda elde edilen değerlerin, Amerika Birleşik Devletlerinde elde edilenlerden farklı olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde Marras ve ark. (99) İtalya' da 839 olguda yaptıkları çalışmada Amerika Birleşik Devletleri' nde elde edilen tablolardan farklı değerlerde tablolar elde etmişler ve aynı etnik veya aynı coğrafik bölge insanların kendilerine özel tablolar oluşturmalarını önermişlerdir. Ayrıca altı Kuzey-Batı Avrupa ülkesinde, 28043 çocukta yapılan kan basıncı ölçümleri sonucu; yaş, boy ve cinsiyete spesifik kan basıncı persantillerinin sağlandığı bir çalışma mevcuttur (100). Bu tür persantil tabloların, toplum içi göçler, değişen sosyoekonomik koşullar ve yüzyılın eğilimi olarak tanımlanan çocukların yıllar ilerledikçe, daha erken yaşlarda puberte evresine girmeleri ve artan antropometrik ölçüm değerleri nedeni ile yıllar ilerledikçe güncelleştirilmesi gerekmektedir (101).

2.6. Hipertansiyon ve Genetik

Hipertansiyon patogeneğinde genetik faktörlerin %30-50 oranında etkili olduğu bildirilmektedir (9). Bu faktörler monogenik ve poligenik olarak ayrılır. 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 (102).

Hipertansiyondaki ailesel yatkınlığı gösteren epidemiyolojik çalışmalar kan basıncındaki değişimin genetik yönünü göstermektedir. Hipertansiyon geni veya gen gruplarını izole etme çalışmaları yıllardır sürmektedir. Yapılan çalışmalarda kan hacmi ve/veya vazokonstriksiyona etki ederek hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, natriüretik peptid, endotelin gen anormalliklerini içeren en az 25-30 gen mutasyonu tanımlanmaktadır. ACE gen polimorfizmi bunlardan biridir (103). ACE kodlayan gen 17. kromozomun kısa

kolunda q23 lokalizasyonunda yerleşmiştir. Bu gen 26 exon ve 25 introndan oluşmuştur. 16. intronda 287 baz çiftinin olup olmamasına göre insersiyon (I) / delesyon (D) polimorfizmi tanımlanmıştır. ACE gen polimorfizmde üç tip genotip vardır. Bunlar insersiyon homozigot II, delesyon homozigot DD ve heterozigot ID genotipleridir (104).

Yapılan çalışmalarda ACE geni DD genotipi ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocuklarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. İkinci düzey akrabalarında esansiyel hipertansiyon öyküsü olanlarda DD genotipi sıklığı birinci düzey akrabalarında esansiyel hipertansiyon olanlara oranla daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca ACE geni DD genotipi olanların ACE ID veya ACE II genotiplerine göre daha yüksek sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncına sahip oldukları bildirilmiştir (105, 106). Japon halkında yapılan çalışmada da ACE geni DD genotipini hipertansif erkeklerde normotansif erkeklere göre belirgin yüksek bulmuşlardır (106).

ACE gen polimorfizmi ile hipertansiyonda meydana gelen hedef organ hasarı sayısı arasındaki ilişkinin ortaya konulması için yapılan çalışmada; hipertansiyonu olan hastalarda hedef organ hasarı sayısı ile ACE genotipi arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi. DD genotipine sahip olan hipertansif hastalarda ID ve II genotipine sahip olanlara göre hedef organ hasarı sayısı anlamlı olarak daha fazla bulundu (104).

Kumar ve ark. (107) ACE, AGT ve NOS3 gen polimorfizminin NO seviyeleri ve ACE aktivitesi üzerinden hipertansiyonla ilişkili olduğunu göstermiştir.

2.7. Hipertansiyon ve Aile

Hipertansif ebeveynlerin çocukları, adölesan dönemde daha belirgin olmak üzere normotansif ebeveynlerin çocuklarına oranla daha yüksek kan basıncına sahiptirler (5,11). İkizlerde yapılan çalışmalarda, kan basıncının ebeveynler ile korelasyon gösterdiği, bu durumun monozigotik ikizlerde dizigotik olanlara göre daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Ailesinde hipertansiyon olan bir kişinin ileride hipertansiyon gelişmesine eğilimi olduğu vurgulanmaktadır (103). Esansiyel hipertansiyonu olan adölesanların %86 sında pozitif aile öyküsü mevcuttur (10).

Anne ve babasından birinde hipertansiyon varsa çocuklarda %28, ikisinde varsa %41 oranında hipertansiyon gelişebileceği bildirilmektedir (12).

Hipertansiyon açısından potansiyel risk taşıyan çocukların saptanmasının amacı, erişkin dönemde oluşabilecek kalp ve böbrek hastalıklarını önceden saptamak ve önlemler almaktır. Beş-on yedi yaşları arasında 3312 çocuğun alındığı bir çalışmada, yaş, ırk ve cinsiyet göz önüne alındığında ailede HT öyküsü ile kan basıncı yüksekliği arasında belirgin korelasyon saptanmıştır (108). Lauer ve ark. (109) yaptıkları bir çalışmada yaşları 7-18 olan 2445 hipertansif aile öyküsü olan çocuğun kan basıncı değerlerini, vücut ağırlığı ve boylarını kayıt etmişlerdir ve çocukları 23 ve 28 yaşlarında olduklarında tekrar çağırmışlardır. Çocukluk çağında sistolik kan basıncı 90. persantilde olan hipertansif aile öyküsü olan çocuklarda, normotansif ebeveynleri olan çocuklara göre erişkin dönemde 4 kat daha fazla hipertansiyon geliştiğini göstermişlerdir. Çocuklarda kan basıncı ile ebeveynlerde hipertansiyon öyküsü arasındaki benzer ilişki Muscatine Çalışma'sında da gösterilmiştir. Muscatine çalışmasında EHT tanısı ile izlenen, dosya bilgilerinden 7-18 yaşları arası en az 1-3 kez KB ölçülen, 20-30 yaşları arasında 1276 erkek, 2445 kadın hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmada SKB seviyesinin erişkin dönem kan basıncı ile korele olduğu ve çocukluk çağında iki yada daha fazla SKB ve DKB yüksekliğinin erişkin dönemdeki hipertansiyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir (110).

Ambulatuvar kan basıncı çalışmaları da hipertansiyonda aile hikâyesinin önemini göstermiştir. Irk, cins ve boy sabit tutulduğunda sistolik ve diyastolik kan basıncı 90. persantilin üzerindeki çocukların çoğu ailede hipertansiyon öyküsü olan çocuklar olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada ailede hipertansiyon öyküsü olan ve kan basıncı normotansif olan çocukların kan basıncı, ailede hipertansiyon öyküsü olmayan normotansif çocuklardan daha yüksek bulunmuştur (111). Kılıç ve ark. (25) ebeveynleri esansiyel hipertansiyon tanısı ile takip edilen 5-25 yaşları arasında 48 normotansif çocuk ve normotansif ebeveynlerin normotansif çocuklarını kontrol grubu olarak yaptıkları çalışmada her iki grubun kan basınçları normal değerler arasında olmasına rağmen risk grubunda kan basıncı ölçümlerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Ekokardiyografik değerlendirmede risk grubunda; kontrol grubuna göre arka duvar diyastolik ve sistolik, septum diyastolik, izovolumetrik

gevşeme zamanı ve sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül kitle indeksi yüksek bulunarak anlamlı farklılık saptanmış, bu farklılığın özellikle 20 yaşından itibaren daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Yaşları 8-22 yıl arasında, hipertansif aile öyküsü olan 40 normotansif çocuk ve kontrol grubu olarak ailesinde hipertansiyon olmayan 20 normotansif çocuğun ekokardiyografik incelemeleri ve 24 saat süre ile ambulatuvar kan basıncı izlemlerinin yapıldığı çalışmada, hipertansif aile öyküsü olan grupta gündüz yüksek sistolik kan basıncı ve sistolik yük, ekokardiyografik incelemede artmış sol ventrikül arka duvar kalınlığı ve sol ventrikül kitle indeksi saptandı. Ailede esansiyel hipertansiyon öyküsü olan çocukların ambulatuvar kan basıncı izleminde özellikle yirmili yaşlardan itibaren kan basıncı sirkadiyen ritminin daha çok nondipper seyir izlediği; nondipper seyirde sol ventrikül kitle indeksinin dipper seyre göre anlamlı yüksek olduğu, gece sistolik kan basıncının sol ventrikül kitle indeksi ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptandı. Ailesinde hipertansiyon öyküsü olan çocuklarda klinik olarak hipertansiyon saptanmadan önce hedef organ hasarının erken dönemde oluşabildiği, gece kan basıncı düşüşünün nondipper izlendiği bireylerde özellikle yirmili yaşlardan itibaren daha belirgin olduğu gözlemlendi (112).

Radice ve ark. (113) 14-18 yaşları arasında en az bir ebeveyni hipertansif 65 çocuğa ve ebeveynleri normotansif 65 çocuğa egzersiz ve mental stres test uygulamışlar ve sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve elektrokardiyogram bulgularını karşılaştırmışlardır. İstirahat durumunda her iki grubun bulguları farklı değilken, ebeveynleri hipertansif olan çocukların egzersizin en yüksek noktasında ortalama sistolik kan basıncı değerleri daha yüksek bulunmuştur. Ebeveynleri hipertansif olanlarda egzersiz sırasında sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı normotansif olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma dinamik egzersiz sırasında sistolik kan basıncı cevabının risk grubunda hipertansiyon için iyi bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür.

2.8. Hipertansiyonun Hedef Organ Hasarı

Tedavi edilmeyen yüksek kan basıncı, başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok organ ve sistemi etkileyerek morbidite ve mortalite sebebi olmaktadır. Hipertansiyona ilişkin komplikasyonlar doğrudan yüksek kan basıncı

değerlerine bağlı olabileceği gibi, hipertansiyonun kolaylaştırdığı ve zemin hazırladığı atheroskleroza da bağlı olabileceği belirtilmektedir (114). 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 (115).

Hipertansiyonda en sık gözlenen kardiyak problem sol ventrikül hipertrofisidir. Sol ventrikül hipertrofisi çocukluk çağı hipertansiyonunda end organ hasarının en önemli kanıtıdır. Veriler gösteriyorki, hipertansiyonu olan çocukların %41 inde sol ventrikül hipertrofisi görülebiliyor (116, 117).

Çocukluk çağı hipertansiyonu erişkin dönemdeki kardiyovasküler sistem hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (3, 4)

Tablo 2.6.' da hipertansiyona bağlı gelişen komplikasyonlar sıralanmıştır (114).

Tablo 2.6. Hipertansiyona bağlı gelişen komplikasyonlar

| Hipertansif | Aterosklerotik |
|--|---|
| Retinopati Ensefalopati Serebral Kanama Konjestif kalp yetersizliği Böbrek Yetmezliği Aort Disseksiyonu | Serebral Tromboz Miyokard İnfarküsü Koroner Kalp Hastalığı Klodikasyon Sendromları |

Hipertansif erişkinler ile karşılaştırıldığında çocuklarda hedef organ hasarını öngörebilecek standart kan basıncı seviyeleri tespit edilebilmiş değildir (118).

2.8.1. Hipertansiyon ve Kalp

Epidemiyolojik veriler hipertansiyonun, koroner kalp hastalığı riskini iki, konjestif kalp yetersizliği riskini ise üç kattan daha fazla artırdığını göstermiştir. Hipertansiyonun kalp üzerindeki etkileri de doğrudan hipertansiyonun artırdığı ard

yük (afterload) artışının sonucu gelişen sol ventrikül hipertrofisine ya da hipertansiyonun gelişimine katkıda bulunduğu ve hızlandığı ateroskleroza bağlı olabileceği belirtilmiştir (114). Hipertansif hastalarda ventriküler aritmi ve buna bağlı ani ölüm riski artmıştır. Bu artışın koroner arter hastalığından bağımsız ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (119). Hipertansiyonun kalp üzerinde yaptığı ilk etkiler fonksiyonel değişikliklerdir. Bunlar ya sistolik fonksiyonlarda artış ya da daha sık olarak diyastolik fonksiyonlarda bozulma şeklinde ortaya çıkar (114).

Hipertansiyonda en sık gözlenen kardiyak problem olan sol ventrikül hipertrofisi için, renin - anjiyotensin - aldosteron sisteminin ve katekolaminlerin önemli uyarı olduğu bildirilmektedir (114, 120).

Sol ventrikül hipertrofisinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Sol ventrikül kitlesinin yaş, cinsiyet, kan basıncı, nörohumoral faktörler, kalıtım, vücut ağırlığı, elektrolit alımı gibi birçok faktör tarafından etkilendiği gösterilmiştir (49).

Sol ventrikül hipertrofisi oluşumunda genetik faktörler araştırılmış, özellikle ACE genotipleri ile sol ventrikül kitlesi üzerinde çalışmalar yapılmıştır. ACE geni DD genotipine sahip bireylerin interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül arka duvar kalınlığı, sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül kitle indeksi ölçümlerinin ACE geni ID ve DII genotiplerine sahip bireylerin ölçümlerine göre daha yüksek bulunduğunu belirtmiş, ACE genotipi ile sol ventrikül hipertrofisi arasındaki bağlantıyı araştırmışlar ve normotansif erkeklerde DD genotipinin sol ventrikül hipertrofisi oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (121).

Obezite sol ventrikül hipertrofisi oluşumunda diğer önemli bir faktördür. Obezitenin derecesi, süresi ve tipi kardiyak disfonksiyon ve sol ventrikül hipertrofisi için önemlidir. Yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksinin sol ventrikül hipertrofisini arttıran önemli faktörlerden biri olduğunu göstermişlerdir. Belirgin sol ventrikül hipertrofisi vücut kitle indeksi yüksek olanlarda %14 oranında bulunmuştur. Son yıllarda obezite sıklığının çocuklarda arttığı bilinen bir gerçektir. Başka bir çalışmada yaşları $13 \pm 3,6$ olan 129 hipertansif çocukta sol ventrikül hipertrofi prevalansını %41,1 bulmuşlar ve artan vücut kitle indeksinin yüksek sol ventrikül kitlesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Hipertansiyonun da eşlik ettiği

obezite olgularında sol ventrikül kitle indeksi ile vücut kitle indeksinin doğrusal ilişkisi çok merkezli değişik araştırmalarda ortaya konmuştur (117, 122).

Esansiyel hipertansif çocuklarda yapılan çalışmalarda sol ventrikül hipertrofi sıklığının % 24- 41.6 olduğu bildirilmiştir (123-125).

Hipertansif çocuklarda erken arteriyel lezyonlar ile ilgili pek çok veri yayınlanmıştır. Arter duvarında, ultrason teknikleri ile gösterilebilen en erken değişiklik intima media tabakasındaki kalınlaşmadır (116, 126). Genel pediatrik popülasyonda intima media duvar kalınlığı yaş ve kan basıncı ile birlikte artış gösterir (127). İntima media kalınlığının klinik önemi; sol ventrikül kitlesinin ekokardiyografik ölçümleriyle benzer olmasıdır. İntima media kalınlığı ölçümü organ hasarının değerlendirilmesi, hastalığın tedavi ve izleminde kullanılabilir (128).

2.8.2. Hipertansiyon ve Beyin

Hipertansiyon, tüm serebrovasküler olaylar için önemli risk faktörü olduğu gösterilmektedir. Serebrovasküler olayların %85' inde, beyine giden kan akımının azalması ya da durması sonucu ortaya çıkan serebral infarktüs söz konusudur. Geriye kalanlar ise ya intraserebral ya da subaraknoid kanamaya bağlı serebral kanamalardır. Epidemiyolojik kanıtlar, iskemik atak, atherotrombotik inme ve intraserebral kanamalarda en önemli düzeltilebilir risk faktörünün hipertansiyon olduğunu göstermektedir (114).

Adölesan hipertansiflerde nörokognitif fonksiyonlarda anormallikler rapor edilmektedir. Ayrıca ciddi hipertansiyonu olan çocuklar, hipertansif ensefalopati, nöbetler, serebrovasküler olaylar açısından risk taşımaktadır (129). Malign hipertansif çocukların %40'ından fazlasında ensefalopatiyi de içeren nörolojik bulgular ortaya çıkmaktadır. Yaygın, şiddetli baş ağrısı, konvülsiyonlar ve görme ile ilgili bozukluklar hipertansif ensefalopatinin en sık görülen ve ilk ortaya çıkan bulgularıdır (114).

2.8.3. Hipertansiyon ve Böbrek

Böbrek hipertansiyonunun birçok formunun gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu nedenle kan basıncı artışı ile renal anormallikler arasındaki sebep-sonuç ilişkisini belirlemek zordur. Erişkinlerde hipertansiyona neden olan son evre böbrek hastalığı prevalansı iyi bilinen ve kötüye giden bir fenomendir. Ancak kan basıncının son

dönem böbrek hastalığına doğru böbrek değişikliklerin ilerlemesine ne ölçüde katkı yaptığı tam olarak belli değildir. Bu yüzden hafif-orta derecede hipertansiyonu olan çocuklarda renal değişikliklerin olup olmadığı cevaplanması gereken önemli bir sorudur. Çocuklarda glomerüler filtrasyon hızı azalması ile hipertansiyonun eş zamanlı gözlenmesi, muhtemelen sekonder hipertansiyon varlığını düşündürmektedir. Bu aynı zamanda proteinüri için de geçerlidir. Mikroalbuminüri ile ilgili olan mesele daha karmaşık. Erişkin hipertansiyonunda mikroalbuminüri kardiyovasküler riskin belirteci iken, çocuklarda yüksek kan basıncı değerlerinin varlığında mikroalbuminürinin önemini tanımlamak için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda yüksek kan basıncı ve proteinüri, kronik böbrek yetmezliğinin progresyonunda iki ana prediktif etkenlerdir (130).

Hipertansif hastalarda böbrek tutulumu genellikle asemptomatiktir ve böbrek yetmezliği gelişinceye kadar da böyle devam edebilir. İlk belirti noktüriye yol açan konsantrasyon defektidir. İlk objektif bulgu ise mikroalbuminüri'dir. Mikroalbuminüri hem intrarenal vazodilatör yanıtlarda bozulmanın hem de tübülointerstisyel hasarın ilk işareti kabul edilebilir. Bunun yanında mikroalbuminüri hem böbrek hasarının ilerleyici karakterini hem de genel kardiyovasküler morbiditeyi yansıtan bir belirteç olarak belirtilmektedir (114).

2.8.4. Hipertansiyon ve Göz

Retina vücuttaki kan damarlarının direkt olarak gözlenebileceği tek bölgedir. Bu nedenle funduskobik inceleme, hipertansiyona bağlı gelişen arteriyel değişiklikleri incelemek açısından oldukça önemli bir muayene yöntemidir. Sistemik hipertansiyona bağlı gözlenen oküler bulgular, hipertansiyonun süresi ve şiddetine yönelik önemli bilgiler sağlamaktadır (114). Çocuklarda retinal dolaşımında kan basıncının etkisiyle ilgili literatürde halen az sayıda veri vardır. Hipertansiyonlu çocukların % 51 inde olması beklenen retinal değişiklikler direk oftalmoskopiyle tespit edilebilir (131).

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 (132).

2.9. Homosistein Tanımı

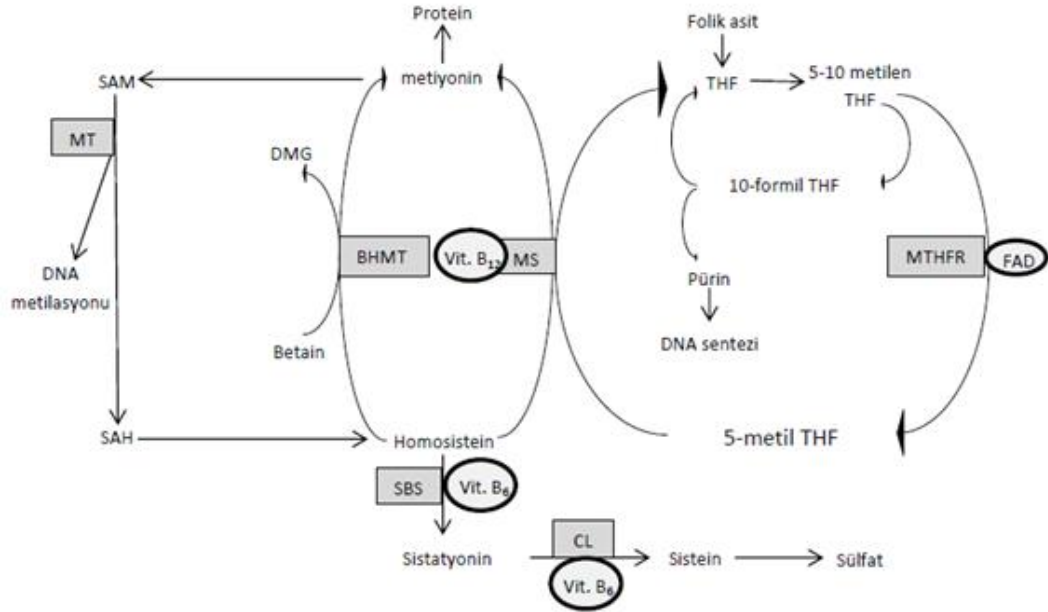
Homosistein sülfür içeren bir aminoasittir. Proteinlerin yapısına katılmayan, kükürtlü bir aminoasit olan homosistein normal olarak diyetle alınmaz. Vücuttaki tek kaynağı esansiyel bir aminoasit olan metiyonindir. Hayvansal proteinlerde bol miktarda bulunan metiyoninin demetilasyonu sonucu oluşur. Homosistein, metiyonin metabolizması esnasında bir ara ürün olarak oluşmakta, serin ve glutasyonu oluşturarak veya tekrar metiyonine dönüşerek metabolize olmaktadır. Homosistein metabolizması bazı vitaminlerle yakından ilişkilidir ve homosistein metabolizmasındaki değişiklikler ateroskleroz, venöz tromboz, malignite ve nöral tüp defekti gibi pek çok patolojide etkili bir faktör olarak görülmektedir (133).

İlk olarak 1969 yılında Mc Cully (134) otopsi sonucunu değerlendirirken, yoğun arteriyel tromboz ve aterosklerozu olan çocuklarda plazma ve idrarda yüksek homosistein düzeylerinin görüldüğünü rapor etmiştir. Bu gözlemlerine dayanarak, yüksek plazma homosistein düzeyleri ile vasküler hastalıklar arasında bir ilişki olabileceği hipotezini ortaya atmıştır. Bu çalışmayı homosisteinin vasküler hastalıklardaki fizyolojik ve patofizyolojik rolünü araştıran pek çok çalışma takip ve teyit etmiştir. Plazma homosistein düzeylerindeki artışın sonuçta prematüre vasküler hastalıklara (serebral, koroner, periferik) yönelik vasküler lezyonların oluşumunu tetiklediği ve diğer risk faktörlerinin bulunmaması durumunda dahi tek başına risk oluşturduğu öne sürülmüştür (135).

2.10. Homosistein Metabolizması

Homosistein, vücuttaki tüm hücrelerde, diyetle alınan metiyoninden demetilasyon sonucunda oluşan, sülfür içeren yapıda ve esansiyel olmayan bir aminoasittir. Metiyonin esansiyel bir aminoasit olup, ya diyetle alınır, ya endojen proteinlerin bozulması sonucu ya da homosisteinin remetilasyonu ile oluşur. Metiyonin yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi ATP yardımı ile enzimatik olarak bir sülfonium bileşiği olan S-adenozil metiyonin (SAM)'e de dönüşebilir (136-138). SAM'nin metil grubu DNA metiltransferaz aracılığıyla koparılıp, S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. Bunun adenozil kısmının hidrolitik olarak parçalanmasıyla da homosistein oluşur (136, 137).

Vücuttaki homosistein transsülfürasyon veya yeniden metilasyon (remetilasyon) yollarından birini kullanarak metabolize olur (Şekil 2. 2.) (136, 139).



Şekil 2.2. Homosistein transsülfürasyon veya yeniden metilasyon (remetilasyon) yolları

Transsülfürasyon yolunda; vitamin B6 bağımlı bir enzim olan sistationin β sentetaz (SBS) enzimi görev yapar. Homosistein SBS katalizörlüğünde sistationine, o da sisteine hidrolize olur. Bu sistein de daha sonra sülfata hidrolize olarak idrarla atılır (138-140).

Remetilasyon yolunda; homosisteinden, metiyoninin yeniden sentezi (remetilasyon) iki farklı yolla gerçekleşir. Kısa yolda; betain homosistein metil transferaz (BHMT) enzimi, bir metil vericisi olan betainin metil grubunu homosisteine aktararak metiyonin oluştururken kendisi dimetilglisine (DMG) dönüşür. Uzun yolda ise 5-metiltetrahidrofolat, bir metil grubu vericisidir. 5-10 metilen tetrahidrofolat, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi aracılığıyla 5-metiltetrahidrofolata dönüşür. 5-metiltetrahidrofolatın bir metil grubu, kobalamin (vitamin B12) bağımlı enzim olan metiyonin sentetaz (MS) aracılığı ile homosisteine aktarılarak metiyonin oluştururken diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir. Bu tetrahidrofolat tekrar 5-10 metilen tetrahidrofolata dönüşür (141, 142).

Plazmada, total homosisteinin %70 'i proteinlere bağlanarak, %25 i disülfid bağı ile birbirlerine bağlanarak (disülfid homosistein) ve % 5'i de homosistein tiolacton halinde bulunur (136, 140).

2.11. Homosistein Düzeyini Etkileyen Faktörler

Plazma homosistein düzeyi standardize edilememiş olmakla birlikte, normal değerler 5-15 $\mu\text{mol/L}$ olarak kabul edilmekte ve 16 $\mu\text{mol/L}$ üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (136, 143).

Kang ve ark. açlıktaki konsantrasyonlarına göre hiperhomosisteinemi hafif (15-30 $\mu\text{mol/L}$), orta (30-100 $\mu\text{mol/L}$) ve ağır (> 100 $\mu\text{mol/L}$) olmak üzere üç gruba ayırmışlardır (135).

Homosistein düzeylerini etkileyen çok sayıda faktör mevcuttur (136) :

- 1) Metabolizmadaki genetik bozukluklar (SBS eksikliği, MTHFR eksikliği, MS eksikliği)
- 2) Kronik Hastalıklar (Kronik böbrek yetmezliği, Akut lenfoblastik lösemi, Diyabet, Hipotiroidi)
- 3) Vitamin Yetersizliği ve Beslenme Bozuklukları (Vitamin B12, Folat, Vitamin B6)
- 4) Demografik Karakterler (İleri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, fiziksel inaktivite, menapoz)
- 5) İlaçlar (Metotreksat, Fenitoin ve karbamazepin)

Plazma homosistein konsantrasyonları genetik ve beslenme faktörleri tarafından düzenlenir. Hiperhomosisteinemi, homosistein metabolizmasında rol oynayan enzimlerdeki genetik bir defektten, nutrisyonel olarak vitamin yetmezliğinden veya her ikisinin birlikte mevcudiyetinden oluşabilmektedir (144, 145). Yine hiperhomosisteinemi ile hipotiroidi, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, kronik gastrit, orak hücre anemisi ve çeşitli kanser tipleri arasındaki ilişki ortaya konmuştur (140, 146).

Plazma homosistein konsantrasyonu yaş ve cinsiyetle yakın ilişkilidir. Yaşa bağlı olarak plazma homosistein seviyesi hafif artma eğilimi gösterir. Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak

düşürdüğü için, erkeklerde homosistein kadınlara göre 1 $\mu\text{mol/L}$ daha yüksek olabilir (136, 140).

Yetmiş yaşın üzerindeki bireylerin %30'dan fazlasında tHcy düzeylerinin 15 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olduğu saptanmıştır (147). Yaş ile birlikte böbrek fonksiyonlarının azalması, folik asit ve vitamin B₁₂ düzeylerinde azalma olması, diyetdeki eksiklikler, malabsorbsiyon, homosistein metabolizmasında yer alan SBS ve MS gibi enzimlerin aktivitelerinin azalması ve ilerleyen yaş ile birlikte folik asit yetersizliğine yol açacak malign ve romatizmal hastalıkların insidansının artması gibi birçok faktörün plazma tHcy düzeylerindeki artıştan sorumlu olduğu öne sürülmüştür (148, 149). Çocuklarda da yaş ile plazma tHcy düzeylerinin arttığı saptanmıştır (150, 151, 152).

Delvin ve ark. (153) ortalama tHcy düzeylerini 5.8 $\mu\text{mol/L}$, De Laet ve ark. (150) Belçika' da 5-19 yaş arasındaki okul çocuklarında yaptıkları bir çalışmada ortalama tHcy düzeyini 7.09 $\mu\text{mol/L}$, Rauh ve ark. (151) 6-17 yaş arasında 257 çocukta yaptıkları çalışmada, ortalama tHcy düzeyini erkeklerde 5.7 $\mu\text{mol/L}$, kızlarda 5.5 $\mu\text{mol/L}$ bulmuşlardır. Chang ve ark. (152) Tayvan'da yaptıkları randomize bir çalışmada, 12-15 yaşları arasında 1234 (609 erkek ve 625 kız) çocuk çalışmaya dâhil edilmiş, bunlarda homosistein, vitamin B12 ve folat düzeyleri çalışılmıştır. Homosistein düzeyleri 8.95-10.5 $\mu\text{mol/L}$ (ortalama değer erkeklerde 9.67 $\mu\text{mol/L}$, kızlarda 8.47 $\mu\text{mol/L}$) olarak saptanmıştır. Erkeklerde kızlara göre homosistein düzeylerinin yüksek, folat ve vitamin B12 düzeylerinin ise düşük olduğu, yaşla birlikte homosistein düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada plazma homosistein düzeyleri ile VKİ arasında da anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır.

2.12. Hiperhomosisteinemi Nedenleri

2.12.1. Homosistein Metabolizmasındaki Genetik Bozukluklar

Homosistein metabolizmasında görev alan enzimlerden özellikle SBS, MTHFR ve MS enzimlerinin hatalı veya eksik sentezlenmesi homosisteinemi ve homosistinüriye neden olmaktadır (154, 155).

Bu enzimlerden SBS enzim eksikliği en yaygın görüleni olup, otozomal resesif geçiş özelliğine sahiptir. Bu enzim geninde en yaygın görülen mutasyon

844ins68'dir (156). SBS'nin homozigot formu yaklaşık 1/200.000 sıklıkla ortaya çıkar. Ciddi hiperhomosisteinemiye neden olan ve nadir olarak görülen bu enzim eksikliğinin, popülasyonda yetişkin inme oluşumunda, MTHFR enzim eksikliğine göre daha az etkili olduğu açıklanmıştır (157). Bu kişilerde açlık homosistein konsantrasyonu 200-400 $\mu\text{mol/L}$ 'dir (137, 140). Klinik olarak SBS eksikliğinde mental retardasyon, tromboembolizm, prematüre aterosklerozis, iskelet yapısında bozukluklar, ektoptik lens görülür. Heterozigot formu, yaklaşık olarak %1-2 sıklıkta ortaya çıkar. Bu hastalarda açlık homosistein konsantrasyonu genellikle 20-30 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Son çalışmalarda bu hastalarda özellikle prematüre ateroskleroz riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (136, 137, 140).

MTHFR enzim eksikliği de homosisteineminin yaygın bir nedenidir. MTHFR'nin homozigot formunda ciddi yada orta hiperhomosisteinemi ve erken ölümler görülür. MTHFR genindeki en yaygın mutasyon 677. kodondaki C→T değişimidir. Bu durumda alanin aminoasiti yerine valin aminoasiti şifrelenir. Bu polimorfizmin homozigot sıklığı popülasyonlara göre değişiklik göstermekte olup %5-10 oranındadır. C677T homozigot mutasyonlu hastalarda plazma homosistein seviyesi genelde 20-40 $\mu\text{mol/L}$ 'dir (136, 137).

Homosistein konsantrasyonundaki artışı ciddi ve orta derecede olan kişiler, gelişme geriliği, nörolojik anormallikler, vasküler hastalıklar ve inme için yüksek risk taşırlar (137, 157, 158).

MTHFR enziminde en sık görülen ikinci missense mutasyon A1298C mutasyonu olup, MTHFR enzim aktivitesinde azalmaya neden olmakta ancak C677T kadar etkili olmamaktadır. Ekzon 7'de glutamat yerine alanin geçmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (159).

Üçüncü olarak, MS enzim eksikliği de hiperhomosisteinemi nedenidir. MS genindeki mutasyonlar da tromboembolik olaylar için genetik bir risk faktörüdür (140).

2.12.2. Homosistein Metabolizmasındaki Edinsel Bozukluklar

Bu bozukluklar en sık rastlanan ve kolaylıkla tedavi edilebilen bozukluklardır. Edinsel nutrisyonel hiperhomosisteinemi nedenlerinden, folat ve kobalaminin yetersiz alınması en yaygın görülen nedenlerdir. B6 vitamininin yetersiz alımı da özellikle transsülfürasyon yolu bozukluğuna neden olabilmektedir. Verhoef

ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyetle alınan folik asit, B6 ve B12 vitamin yetersizliğinin, Kuzey Amerika ve Avrupa'da özellikle de yaşlılar arasında oldukça yaygın olduğu saptanmıştır (160). Bu maddeler homosistein metabolizmasında kosubstrat ve kofaktörlerdir. Bu vitaminlerin eksikliğinin, hafif veya orta düzeylerde, nadir olarak ta ağır düzeyde hiperhomosisteinemiye neden olabileceği bilinmektedir (161, 162).

B6, B12 ve folik asit düzeyi ile kan homosistein konsantrasyonu arasında negatif bir ilişki vardır. Hiperhomosisteinemi vakaların 2/3'ünde bir veya daha fazla B vitamin noksanlığı saptanmaktadır (163).

Edinsel hiperhomosisteinemi nedenlerinden bir diğer grubu ise hastalık durumları oluşturmaktadır. Bunların içinde en önemlisi böbrek fonksiyon bozukluklarıdır. Glomerüler filtrasyon hızı ile kan homosistein konsantrasyonu arasında negatif ilişki vardır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin artışı ile birlikte kan homosistein düzeyi artarak normalin 4 katına kadar çıkabilmektedir. Bu artış son dönem böbrek yetmezlikli hastalardaki aterosklerozis oluşumundaki hızlanmayı kısmen açıklayabilmektedir (14). Renal yetmezlikte hiperhomosisteineminin nedeni tam olarak bilinmemektedir (147). Renal yetmezlik olan hastalarda tHcy düzeylerinin yükselmesi üzerine kreatinin artışı dışında, böbrekte meydana gelen hasar sonucunda homosisteinin vücuttan uzaklaştırılmaması, üremik toksinlere bağlı böbrek dışı homosistein metabolizmasının inhibe olması ve B vitaminlerinin azalmasının etkili olduğu öne sürülmektedir (164).

Bunun dışında birçok çalışma ile hipotroidizmi hastalarda hiperhomosisteinemi gösterilmiştir. Hipotroidide artmış vasküler hastalık insidansında bu faktörün rol alabileceği belirtilmektedir. Akut lenfoblastik lösemi ve psöriasis gibi artmış hücre proliferasyonu ile giden durumlarda tHcy düzeylerinde yükselme olmaktadır. Total homosistein düzeylerindeki bu artış, hücre içi folik asitin büyük bölümünün DNA sentezi için kullanılması ile açıklanmaktadır (147). Çeşitli malignitelerde de (meme, over, pankreas) hiperhomosisteinemi gösterilmiştir. Transforme hücrelerin homosisteini kullanmadığı ve proliferen olan hücrelerin endojen homosisteini metabolize edemediği belirtilmektedir (165).

Bazı ilaçlarda plazma homosistein konsantrasyonunu artırıcı etkiye sahiptir. Bunlara örnek olarak metotreksat, tamoksifen, antikonvulzan ilaçlar, nitrik oksit (NO), levodopa verilebilir (156, 166). Metotreksat; folat depolarını azaltarak homosisteinde geçici bir artışa neden olurken, fenitoin folat metabolizmasını durdurarak, teofilin (fosfodiesteraz inhibitörü) ve sigara kullanımı ise pridoksal fosfat (vitamin B6) kullanımını antagonize ederek hiperhomosisteinemiye yol açarlar (136, 137).

2.13. Hiperhomosisteineminin Etkileri ve Hastalıklarla İlişkisi

Homosisteinin yüksekliği, trombozis, inme, miyokard infarktüsü ve kronik renal yetersizlik için önemli bir risk faktörüdür (138, 139, 167). Yapılan çalışmalarda plazma homosistein düzeyinin orta derecede artışlarının; serebral, koroner ve periferel damar hastalıkları ile ilişkisi olduğu açıklanmıştır (168).

Hiperhomosisteineminin etkilediği birçok aterosklerotik mekanizmalar vardır. Bunlara; damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, endotelial hücrelerin kopmasının zorlaşması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonunun artışı, platelet tromboksan sentezinin aktivasyonu, homosistein oksidasyonu sırasında oluşan oksidatif hasarın artması örnek olarak verilebilir (136).

Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, homosisteinin çeşitli düzeylerde damar endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu kabul edilmektedir. Homosistein, faktör V, X ve XII'nin aktivitelerini hızlandırıp, protein C'nin aktivasyonunu baskılayarak, endotelin normal antitrombotik özelliğini değiştirir. Aynı zamanda, endotelde trombodulin ve heparin sülfat salınımını baskılayarak, doku plazminojen aktivatörleri salınımını uyarır. Böylece protrombotik bir ortam yaratarak trombin oluşumunu hızlandırır (140, 169).

Bunlara ilaveten homosisteinin etkilerini oksidatif hasar yaratarak gösterdiğini ortaya koyan kanıtlar da giderek artmaktadır (168). Homosistein plazmaya katılınca hızlıca disülfid homosistein veya homosistein tiolactona okside olur. Bu reaksiyon sırasında hidrojen peroksit ve süperoksit radikali gibi reaktif oksijen ürünleri oluşur. Oluşan hidrojen peroksit (hidroksil radikali ile), damar

endotelinde hasara neden olurken süperoksit radikalleri de, hem endotel hem de LDL partiküllerini etkileyerek lipid peroksidasyonunu başlatır (136, 168, 169).

Normal endotel hücreleri, homosisteinin toksik etkilerini ortadan kaldırmak için homosisteini bağlayan NO salgılar. NO'nun bu koruyucu etkisi, endotelin uzun süreli hiperhomosisteinemiye mağruz kalması sonucunda bozulur. Çünkü homosistein, lipid peroksidasyonuna neden olarak endotelial NO sentaz salınımını azaltır. Sonuçta, NO'nun endotelial üretimindeki bozulma, endotelial homosistein kökenli oksidatif hasara maruz bırakır ve endotelial fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar (136, 169, 170).

Homosisteinin, endotelial hasar oluşturarak ateroskleroza hızlandırmasına ek olarak, damar düz kas hücrelerinin aşırı çoğalmasına da neden olduğu açıklanmıştır. Düşük dansiteli lipoproteinlerden oluşan kolesterol esterlerinin birikimi, diğer mekaniksel, inflamatuvar mekanizmalar veya hiperhomosisteinemi nedeniyle endotel hücreleri hasara uğrar. Kan monositleri, makrofaj, T lenfositleri endotelial hasarın olduğu bu bölgeye tutunurlar ve orayı aşındırırlar. Sonuçta; subendotelial bölgeye göç ederler, orada lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşürler. Bu lezyon bir yağ deposu olarak da adlandırılır. Çoğalan intimal düz kas hücrelerinin de buraya katılması ile damar içinde fibröz plak oluşur. Bu oluşuma ek olarak ortaya çıkan endotelial yaralanma veya aşınma bu kısma plateletlerin tutunmasını sağlar. Sonuçta ateromatöz lezyon damar lümenine doğru genişler ve hem aterotromboz hem de embolinin bir kaynağını oluşturur (136).

İlk olarak 1969 yılında Mc Cully (134) otopsi sonucunu değerlendirirken, yoğun arteriyel tromboz ve ateroskleroza olan çocuklarda plazma ve idrarda yüksek homosistein düzeylerinin görüldüğünü rapor etmiştir. Bu çalışmayı homosisteinin vasküler hastalıklardaki fizyolojik ve patofizyolojik rolünü araştıran pek çok çalışma takip ve teyit etmiştir. Plazma homosistein düzeylerindeki artışın sonuçta erken vasküler hastalıklara (serebral, koroner, periferik) yönelik vasküler lezyonların oluşumunu tetiklediği ve diğer risk faktörlerinin bulunmaması durumunda dahi tek başına risk oluşturduğu öne sürülmüştür (135).

Total homosistein düzeyindeki 5 µmol/L artışa karşılık KKH riskinin kadınlarda %80 ve erkeklerde %60 arttığı tespit edilmiştir (171). Bir çalışmada da homosisteinin vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve her 4

$\mu\text{mol/L}$ 'lik artışın koroner kalp hastalığı riskini 1.4 kat arttırdığı ileri sürülmüştür (14). Yapılan bir metaanalizde tHcy'deki $5 \mu\text{mol/L}$ 'lik bir artış ile total kolesterol düzeylerinde $0,5 \text{ mmol/L}$ 'lik artışın koroner arter hastalığı yönünden eşdeğer olduğu bildirilmektedir (172).

Clarke ve ark. (173) yaptıkları bir çalışmada, serebrovasküler hastalıkların %42'sinde, periferik arter hastalıklarının %28'inde, koroner kalp hastalığı olanların ise %30'unda hiperhomosisteinemi olduğunu göstermişlerdir.

Homosisteinin aterogenez, ateroskleroz ve trombozda oynadığı roller tam olarak bilinmemesine rağmen, son yıllarda yapılan çalışmalar hiperhomosisteineminin direkt olarak vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olabildiği, endotelinin antikoagülan özelliğini prokoagülana dönüştürebildiği ve in vitro düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olabildiği gösterilmiştir (174).

2.14. Homosistein ve Hipertansiyon

Plazma homosistein artışı ve hipertansiyon patogenezi arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (17, 18). Homosistein çok fonksiyonlu bir hasar faktörüdür (19). Arteriyel duvar yapıları veya fonksiyonlardaki değişiklikler nedeniyle arteriyel elastisite azalması, hipertansiyon patogenezinde önemli bir faktördür. Plazma homosistein konsantrasyonunun yükselmesi elastik liflerin çözünmesini ve kollajen liflerin sentezini artırarak, damar duvarı yapısındaki iki lifin sabit oranını değiştirip, arter duvarındaki elastisiteyi değiştirir. Homosistein vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu artırır. Dolayısıyla arteriyel duvardaki orta tabaka düz kas hücrelerinin sayısında artış ve kompliyansında azalma görülür (13, 20).

Endotel hücreleri, damar duvarındaki düz kas hücreleri üzerinde dilatasyon ve konstriksiyon yapan birçok lokal parakrim etkili madde salgılayarak hipertansiyon patogenezinde aktif rol alır. Bunların içinde en güçlüleri nitrik oksit (NO) ve endotelindir. NO vazokonstriktör hormonlara yanıt olarak salgılanan bir vazodilatör maddedir ve normal kan basıncının sürdürülmesini sağlar (52). Homosistein kan endotelin ve NO arasındaki dengesizliğe yol açabilir bu da vasküler endotelin vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon anormalliği ile sonuçlanır. Ayrıca, homosistein vasküler düz kas hücreleri içinde kalsiyum iyonlarını artırabilir, böylece vasküler

sistolik basıncın artışına yol açar. Bu sebepler homosisteineminin hipertansiyon patogenezinde önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir. Ancak hipertansiyonun patojenik mekanizması halen tam olarak açıklanamamıştır (13, 20).

Ateroskleroza bağlı veya genetik olarak NO sentez veya salgılanmasındaki bir bozukluk, kişinin hipertansiyona olan yatkınlığını belirleyen önemli bir faktördür (80).

Pediyatrik yaş grubu ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda, yüksek homosistein düzeyleri ile hipertansiyon arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur (13, 18, 22-24). Bundan başka baba, büyükbaba ve amcalarında erken kardiyovasküler ölüm olan çocuklarda homosistein düzeyleri yüksek bulunurken, sağlıklı çocuklarda homosistein düzeyi yüksekliğinin önemi henüz bilinmemektedir (175).

Chen ve ark. (13) yaptıkları çalışmada esansiyel hipertansiyonu olan 25 çocuk ve sağlıklı normotansif 30 çocuk incelenmiştir. Plazma homosistein düzeyleri hipertansif çocuklarda, kontrol grubuna göre daha yüksek saptanırken, H₂S (hidrojen sülfid) düzeyleri ise anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Sutton ve ark. (23) yaptıkları çalışmada 60 yaş üzeri sistolik hipertansiyonu olan 179 kişiyi incelemişler, izole sistolik hipertansiyon ile plazma tHcy düzeyleri arasında kuvvetli bir ilişkinin varlığını ortaya çıkarmışlardır. Bu ilişkiyi homosisteinin damar endotelindeki elastin yapısını parçalayarak damar duvarında meydana getirdiği bozulmaya bağlamışlardır.

Taqi ve Al-Baldawi'nin yaptıkları çalışmada ise, 35 yaş ve üzerinde toplam 60 hipertansif hasta çalışmaya alındı. Total plazma homosistein düzeyleri hipertansif grupta kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak bu çalışma gösterdi ki; homosistein düzeyleri açısından kadınlar ve erkekler arasında anlamlı fark yoktu. Hipertansif grupta serum total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunurken, HDL kolesterol düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı (176).

Knekt ve ark. (177) yaptığı çalışmada da kolesterol ve trigliserid seviyelerindeki artışla homosistein düzeyleri arasında ilişki saptanmamış olması, homosisteinin koroner hastalıklar için bağımsız risk faktörü olduğunu destekledi.

Eren ve ark. (178) yaptıkları çalışmada; 25 hipertansif normolipidemik, 25 hipertansif hiperlipidemik hastada ve 21 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda

homosistein düzeyleri çalışılmıştır. Hipertansif hastalarda plazma homosistein düzeyleri anlamlı yüksek bulunurken, lipit yüksekliğinin homosistein düzeylerini etkilemediği tespit edilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından esansiyel hipertansiyon tanısı ile takip edilen ebeveynlerin normotansif çocukları ile kontrol grubu olarak Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına masum üfürüm, nonspesifik göğüs ağrısı gibi şikâyetler ile başvuran ebeveynlerinde hipertansiyon öyküsü olmayan normotansif çocuklar çalışmaya alınmıştır. Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya 79 hipertansif ebeveyn çocuğu, 72 kontrol grubu olmak üzere toplam 151 çocuk alındı. Çalışmaya alınacak çocukların ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek gönüllü olarak katılımlarına dair yazılı onayları alındı. Çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 4 Nisan 2013/03 sayılı karar ile onay alındı.

Çocukların ayrıntılı tıbbi öyküsü, özgeçmişleri ve soygeçmişleri sorgulandı. Kronik hastalık öyküsü, anemisi ya da ilaç kullanımı gerektiren herhangi bir hastalık öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Çocukların fizik muayeneleri yapılarak normal fizik muayene bulguları olanlar çalışmaya alındı. Tüm çocuklardan tam kan sayımı, düşük dansiteli lipoprotein, yüksek dansiteli lipoprotein, trigliserid, total kolesterol, folik asit, vitamin B12 ve homosistein düzeyleri çalışıldı.

Çocuklar; anne ve/veya babasında esansiyel hipertansiyon olan olgular (Çalışma grubu, n: 79) ve ailesinde hipertansiyon olmayan olgular (Kontrol grubu, n: 72) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Esansiyel hipertansiyon tanısı hekim tarafından konulmuş, Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından takip edilen, düzenli antihipertansif ilaç kullanan ve sekonder hipertansiyon nedenleri ekarte edilmiş ebeveynlerin çocukları çalışmaya alındı. Ebeveynlerin başka bir kardiyovasküler hastalığı ya da kronik hastalığı olmamasına dikkat edildi.

Çocukların ayakkabısız olarak dik pozisyonda standart boy ölçme skalası ile boy ve kalibre edilen bir baskül ile ağırlıkları ölçüldü. Çocukların vücut kitle indeksi “ağırlık (kg)/boy² (m²)” formülü ile hesaplandı ve VKİ 95 persantil üzerinde olan çocuklar çalışmaya alınmadı.

Her çocuğun, civalı sfigmomanometre ile uygun boyutta manşon kullanılarak 10 dakika dinlenmeden sonra 3 kez arka arkaya, oturur pozisyonda kan basıncı ölçümleri yapılarak ortalamaları alındı. Kullanılan manşonların üst kolun 2/3'ü kadar

genişlikte ve kolu tamamen saracak uzunlukta olmasına dikkat edildi. Manşon radial nabzın kaybolduğu basıncın 20 mmHg üstüne kadar şişirilip 2-3 mmHg/sn hızla basınç azaltılarak, brakial arter üzerinden stetoskolla Korotkoff sesleri alınmıştır. Sistolik basınç değeri olarak Korotkoff faz 1, diyastolik basınç değeri olarak 12 yaşına kadar olan çocuklarda Korotkoff faz 4, 12 yaşından büyük çocuklarda Korotkoff faz 5 değerleri alınarak veriler her çocuk için kayıt edildi.

Hastalardan venöz kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben, sabah 8-10 saatlerinde antekübital venden alındı. Homosistein düzeyi çalışılmak için standart biyokimya tüpüne 3 cc venöz kan örnekleri alındı. 4000 RPM'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum örnekleri, -80 derecede analiz edilene kadar saklandı. Serum homosistein düzeyi analizi IMMULITE 2000 (SIEMENS) cihazı ile SIEMENS Homosistein Kiti kullanılarak kemilüminesans yöntemiyle Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında çalışıldı.

Total kolesterol (TK), total trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri tayini için de yine 12 saatlik açlığı takiben, 5 cc venöz kan örnekleri standart biyokimya tüpüne alındı. Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında, Roche Diagnostics kitleri kullanılarak Roche modüler cihazında enzimatik kolorimetrik yöntemle çalışıldı.

Serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri için BD Vacutainer Z tüpüne 2 cc venöz kan örneği alınarak 4000 RPM'de 5 dakika santrifüj edildi. Plazma ayrılarak -80 derecede analiz edilene kadar saklandı. Hematoloji Bilim Dalı laboratuvarında, HITACHI E170 modüler cihazı ile Roche Diagnostics kitleri kullanılarak çalışıldı. Kullandığımız kitlerin referans değerlerine göre; serum folik asit düzeyleri için 4.6 - 18.7 ng/ml'nin, serum vitamin B12 düzeyleri için 191-663 pg/ml'nin arasındaki değerler normal olarak değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde "SPSS for Windows 13.0" paket programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren parametreler için iki grup arasındaki karşılaştırmalar t-testi ile, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise iki grup arasındaki karşılaştırmalar Mann Whitney-U testi ile yapılmıştır. Çapraz tabloların analizinde ise X^2 testinden yararlanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkinin gücünü ve yönünü belirlemek amacıyla normal dağılım göstermeyen

değişkenler için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Veriler ortalama \pm standart sapma (SS) veya medyan (min-max) olarak gösterilmiş ve tüm testler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya ailesinde esansiyel hipertansiyon olan, yaşları 5-20 yıl arasında değişen 40 kız ve 39 erkek olmak üzere toplam 79 normotansif çocuk, kontrol grubu olarak ise ailesinde hipertansiyon olmayan, yaşları 5-20 yaş arasında değişen 35 kız ve 37 erkek olmak üzere toplam 72 normotansif çocuk alındı. Ailesinde EHT olan çocukların yaş ortalaması 12.4 ± 4.0 yıl, boy ortalaması 151.2 ± 18.8 cm, vücut ağırlığı ortalaması 47.5 ± 16.7 kg, vücut kitle indeksi 19.9 ± 3.2 kg/m² bulundu. Kontrol grubu yaş ortalaması 12.1 ± 4.2 yıl, boy ortalaması 147.5 ± 18.4 cm, vücut ağırlığı ortalaması 43.0 ± 15.4 kg, vücut kitle indeksi 18.9 ± 2.9 kg/m² bulundu. Yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı ve VKİ özellikleri yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Olguların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı ve VKİ'e göre karşılaştırılması

| | Çalışma grubu (n:79) | Kontrol grubu (n:72) | p |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------|
| Yaş (yıl) | 12.4 ± 4.0 | 12.1 ± 4.2 | $p>0.05$ |
| Kız | 40 | 35 | $p>0.05$ |
| Erkek | 39 | 37 | $p>0.05$ |
| Vücut ağırlığı (kg) | 47.5 ± 16.7 | 43.0 ± 15.4 | $p>0.05$ |
| Boy (cm) | 151.2 ± 18.8 | 147.5 ± 18.4 | $p>0.05$ |
| VKİ (kg/m ²) | 19.9 ± 3.2 | 18.9 ± 2.9 | $p>0.05$ |

Olguların poliklinikte ölçülen kan basıncı verileri incelendiğinde; ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocukların sistolik kan basıncı ortalaması 109.6 ± 9.2 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması 68.7 ± 8.3 mmHg, kontrol grubu sistolik kan basıncı ortalaması 106.4 ± 7.9 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması 66.3 ± 6.3 mmHg bulundu. Ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları her iki grupta da normal sınırlarda olmakla birlikte ailesinde esansiyel hipertansiyon olan olgularda kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Olguların kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması*

| | Çalışma grubu (n:79) | Kontrol grubu (n:72) | p |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------|
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg) | 109.6 ± 9.2 | 106.4 ± 7.9 | p<0.05 |
| Diyastolik Kan Basıncı (mmHg) | 68.7 ± 8.9 | 66.3 ± 6.3 | p<0.05 |

*Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Sistolik kan basıncının ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocuklarda yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (sırasıyla $r=0.748$ $p<0.001$, $r=0.711$ $p<0.001$, $r=0.720$ $p<0.001$, $r=0.611$ $p<0.001$). Aynı şekilde kontrol grubundaki çocuklarda da sistolik kan basıncı yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ ile pozitif korelasyon göstermiştir (sırasıyla $r=0.645$ $p<0.001$, $r=0.584$ $p<0.001$, $r=0.565$ $p<0.001$, $r=0.432$ $p<0.001$) (Tablo 4.3.).

Diyastolik kan basıncının ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocuklarda yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (sırasıyla $r=0.613$ $p<0.001$, $r=0.576$ $p<0.001$, $r=0.592$ $p<0.001$, $r=0.500$ $p<0.001$). Aynı şekilde kontrol grubundaki çocuklarda da diyastolik kan basıncı yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ ile pozitif korelasyon göstermiştir (sırasıyla $r=0.396$ $p<0.005$, $r=0.381$ $p<0.005$, $r=0.394$ $p<0.005$, $r=0.346$ $p<0.005$) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Olguların kan basıncı değerlerinin yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ ile korelasyonu

| | Çalışma grubu (n:79) | | Kontrol grubu (n:72) | |
|----------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
| | SKB | DKB | SKB | DKB |
| Yaş | r=0.748 p<0.001 | r=0.613 p<0.001 | r=0.645 p<0.001 | r=0.396 p=0.001 |
| Boy | r=0.711 p<0.001 | r=0.576 p<0.001 | r=0.584 p<0.001 | r=0.381 p=0.001 |
| Vücut ağırlığı | r=0.720 p<0.001 | r=0.592 p<0.001 | r=0.565 p<0.001 | r=0.394 p=0.001 |
| VKİ | r=0.611 p<0.001 | r=0.500 p<0.001 | r=0.432 p<0.001 | r=0.346 p=0.003 |

Olguların sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri 5-9 (prepubertal), 10-14 (pubertal) ve 15-19 (postpubertal) yaş grubu olmak üzere gruplara göre değerlendirildiğinde; 5-9 yaş grubu sistolik kan basıncı çalışma grubunda 99.7 ± 7.4 mmHg, kontrol grubunda 100.4 ± 7.4 mmHg, diyastolik kan basıncı çalışma grubunda 63.4 ± 6.3 mmHg, kontrol grubunda 64.1 ± 4.4 mmHg saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.4.).

10-14 yaş grubunda sistolik kan basıncı çalışma grubunda 110.5 ± 7.5 mmHg, kontrol grubunda 106.8 ± 6.4 mmHg, diyastolik kan basıncı çalışma grubunda 68.2 ± 7.2 mmHg, kontrol grubunda 64.4 ± 5.8 mmHg saptandı. 10-14 yaş grubunda ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocuklarda sistolik ve diyastolik kan basınçları aynı yaş grubundaki kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.4.).

15-19 yaş grubu ele alındığında sistolik kan basıncı çalışma grubunda 115.2 ± 4.6 mmHg, kontrol grubunda 112.0 ± 5.6 mmHg, diyastolik kan basıncı ise çalışma grubunda 72.5 ± 6.7 mmHg, kontrol grubunda 69.8 ± 6.5 mmHg olarak saptandı. 15-19 yaş grubunda ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocuklarda sistolik ve diyastolik kan basınçları kontrol grubundaki çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Olguların yaş gruplarına göre kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması*

| Yaş Grubu | Sistolik Kan Basıncı (mmHg) | | | Diyastolik Kan Basıncı (mmHg) | | |
|-----------|-----------------------------|---------------|--------|-------------------------------|---------------|--------|
| | Çalışma grubu | Kontrol grubu | p | Çalışma grubu | Kontrol grubu | p |
| 5-9 | 99.7 ± 7.4 | 100.4 ± 7.4 | p>0.05 | 63.4 ± 6.3 | 64.1 ± 4.4 | p>0.05 |
| 10-14 | 110.5 ± 7.5 | 106.8 ± 6.4 | p<0.05 | 68.2 ± 7.2 | 64.4 ± 5.8 | p<0.05 |
| 15-19 | 115.2 ± 4.6 | 112.0 ± 5.6 | p<0.05 | 72.5 ± 6.7 | 69.8 ± 6.5 | p<0.05 |

*Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Olguların biyokimyasal parametreleri Tablo 4.5.'de gösterilmiştir. Çalışma grubu ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında; açlık lipid düzeyleri, folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo 4.5. Olguların açlık lipid profili, homosistein, vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri *

| | Çalışma grubu (n:79) | Kontrol (n:72) | p |
|---------------------------------|----------------------|-------------------|--------|
| Total kolesterol (mg/dl) | 149 (88-196) | 152 (95-198) | p>0.05 |
| Trigliserit (mg/dl) | 76 (33-188) | 69 (39-152) | p>0.05 |
| HDL (mg/dl) | 52 (24-79) | 55 (23-101) | p>0.05 |
| LDL (mg/dl) | 86 (34-130) | 84 (43-158) | p>0.05 |
| Folik asit (ng/ml) | 8.7 (3.6-17.5) | 8.9 (3.5-17.21) | p>0.05 |
| Vitamin B ₁₂ (pg/ml) | 288 (141-806) | 303 (120-961) | p>0.05 |

*Değerler medyan (min -max) olarak verilmiştir.

Ailesinde esansiyel hipertansiyon olan grupta vitamin B₁₂ düzeyi medyan değeri 288 (141-806) pg/ml, folik asit medyan değeri 8.7 (3.6-17.5) ng/ml, kontrol

grubunda vitamin B₁₂ düzeyi medyan değeri 303 (120-961) pg/ml, folik asit medyan değeri 8.9 (3.5-17.21) ng/ml bulundu. İki grup arasında folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.5.).

Hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda yaş ile vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu (p<0.01).

5-9, 10-14, 15-19 yaş gruplarının hiçbirinde vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri açısından çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Olguların yaş gruplarına göre vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri*

| Yaş Grubu | Vitamin B ₁₂ Düzeyi (pg/ml) | | | Folik Asit Düzeyi (ng/ml) | | |
|-----------|--|------------------|--------|---------------------------|---------------------|--------|
| | Çalışma grubu | Kontrol grubu | p | Çalışma grubu | Kontrol grubu | p |
| 5-9 | 362 (204-806) | 382 (187-961) | p>0.05 | 10.1 (4.9-17.5) | 10.2 (5.9-17.21) | p>0.05 |
| 10-14 | 262 (150-560) | 300 (129-626) | p>0.05 | 7.7 (4.7-11.8) | 7.5 (3.5-12.5) | p>0.05 |
| 15-19 | 246 (141-456) | 285 (120-637) | p>0.05 | 6.9 (3.6-10.8) | 7.27 (4.9-12.54) | p>0.05 |

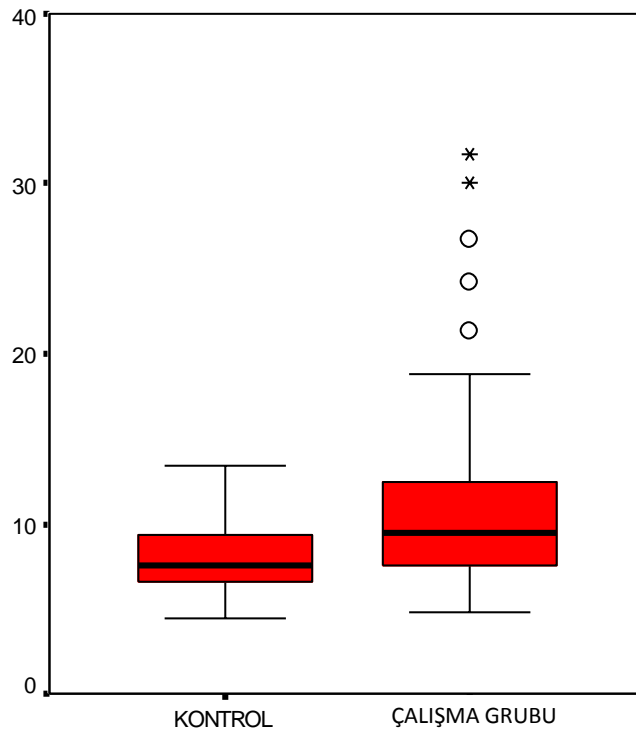
*Değerler medyan (min -max) olarak verilmiştir.

Olguların homosistein düzeyleri Tablo 4.7.'de gösterilmiştir. Ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocuklarda homosistein düzeyi 9.5 (4.8-31.7) µmol/L, kontrol grubunda 7.5 (4.4-13.4) µmol/L olarak saptandı. Ailesinde hipertansiyon olan çocuklarda tHcy düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek saptandı (p < 0.01) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Olguların tHcy değerleri karşılaştırılması*

| | Çalışma grubu (n:79) | Kontrol grubu (n:72) | p |
|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------|
| tHcy düzeyi | 9.5 (4.8-31.7) $\mu\text{mol/L}$ | 7.5 (4.4-13.4) $\mu\text{mol/L}$ | p<0.01 |

*Değerler medyan (min -max) olarak verilmiştir.



Şekil 4.1. Olguların tHcy değerleri karşılaştırılması

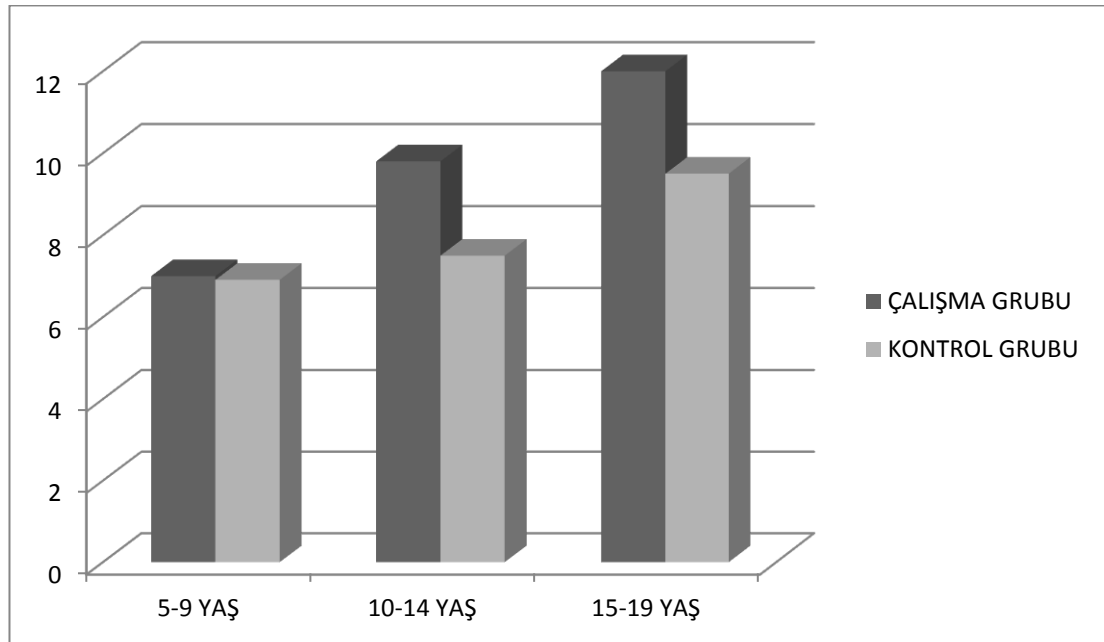
Olguların homosistein düzeyleri 5-9, 10-14 ve 15-19 yaş grubu olmak üzere yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; 5-9 yaş grubu tHcy düzeyi çalışma grubunda 7.0 (4.83-9.98) $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda 6.91 (4.74-9.67) $\mu\text{mol/L}$ saptandı. İki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). 10-14 yaş grubu homosistein düzeyi çalışma grubunda 9.8 (6.1-26.7) $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda 7.5 (4.4-11.9) $\mu\text{mol/L}$ saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). 15-19 yaş grubu homosistein düzeyi çalışma grubunda 12.0 (6.7-

31.7) $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda 9.5 (5.2-13.4) $\mu\text{mol/L}$ bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Olguların yaş gruplarına göre homosistein düzeylerinin karşılaştırılması *

| | Çalışma grubu tHcy düzeyi ($\mu\text{mol/L}$) | Kontrol grubu tHcy düzeyi ($\mu\text{mol/L}$) | p |
|------------------------|---|---|-----------|
| 5-9 yaş grubu | 7.0 (4.83-9.98) | 6.91 (4.74-9.67) | $p>0.05$ |
| 10-14 yaş grubu | 9.8 (6.1-26.7) | 7.5 (4.4-11.9) | $p<0.001$ |
| 15-19 yaş grubu | 12.0 (6.7-31.7) | 9.5 (5.2-13.4) | $p<0.001$ |

*Değerler medyan (min -max) olarak verilmiştir.



Şekil 4.2. Olguların yaş gruplarına göre homosistein düzeylerinin karşılaştırılması

Ailesinde esansiyel hipertansiyon olan 79 çocuktan 11'inde (%13.92) tHcy düzeyinin 15 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olduğu, bu 11 çocuktan 3 tanesinin (%27.27) 10-14 yaş grubunda, 8 tanesinin (%72.72) ise 15-19 yaş grubunda olduğu görüldü. 5-9

yaş grubundaki hiçbir çocukta homosistein düzeyi 15 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde değildi. Kontrol grubundaki hiçbir çocukta tHcy düzeyi 15 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde değildi.

Ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocukların tHcy düzeyleri ile yaş, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0.630$ $p<0.001$, $r=0.620$ $p<0.001$, $r=0.556$ $p<0.001$). Plazma tHcy düzeyleri sistolik ve diyastolik kan basınçları ile pozitif ilişkili (sırasıyla $r=0.458$ $p<0.001$, $r=0.389$ $p<0.001$), vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri ile negatif ilişkili (sırasıyla $r=-0.433$ $p<0.001$, $r=-0.380$ $p=0.001$) saptandı. Ailesinde EHT olan çocuklarda plazma tHcy düzeyi trigliserid düzeyi ile pozitif korelasyon gösterirken ($r=0.324$ $p<0.01$), total kolesterol, HDL ve LDL ile anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Kontrol grubunda tHcy düzeyleri yaş, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0.547$ $p<0.001$, $r=0.572$ $p<0.001$, $r=0.419$ $p<0.001$). Plazma tHcy düzeyleri ile sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptanırken ($r=0.298$ $p<0.05$), diyastolik kan basıncı ile korelasyon saptanmadı ($r=0.110$ $p=0.359$).

Kontrol grubunda plazma tHcy düzeyi ile trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan hipertansiyon, kardiyovasküler sistemin yaygın görülen bir hastalığıdır (1, 2). Günümüzde yaşam koşullarının değişmesi, artan stresin, sigara, alkol kullanımının yaygınlaşması, beslenme şekillerinin değişmesi sonucunda HT, koroner kalp hastalıklarının etyolojisinde primer ve bağımsız bir risk faktörü haline gelmiştir (2). Hipertansiyon ileri yaşlarda ortaya çıkan kalp, beyin ve damar hastalıkları için temel risk etmenidir ve kökleri çocukluk çağına uzanır (179).

Aile öyküsü, çocukluk çağına görülen esansiyel hipertansiyonda önemli bir risk faktörü olarak gösterilmektedir (7, 10). Hipertansif ebeveynlerin çocuklarının, adolesan dönemde daha belirgin olmak üzere normotansif ebeveynlerin çocuklarına oranla daha yüksek kan basıncına sahip oldukları gösterilmiştir (5,11). Esansiyel hipertansif çocuklarda yapılan çalışmalarda aile öyküsü oranını Robinson ve ark. (180) %51, Cura ve ark. (47) %54.2, Flynn ve Alderman (10) %86.2, Ünsat (31) %33,1 olarak bildirmişlerdir.

Longitudinal çalışmalar çocukluk çağı kan basıncı değerlerinin erişkin kan basıncı değerleri için önbelirleyici olabileceğini göstermektedir (46). Erişkin HT'sini önceden tespit etmek ve önlemek; potansiyel hipertansif çocukların belirlenmesi ile mümkün olabilecektir (103).

Çalışmamızda olguların antropometrik (boy, vücut ağırlığı, VKİ) ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da ailede EHT öyküsü olan çocukların boy, vücut ağırlığı ve VKİ'leri kontrol grubundan daha yüksek bulundu ($p>0.05$). Yapılan çalışmalarda ailesinde hipertansiyon öyküsü olan çocuklarda vücut ağırlığı kontrol grubu olarak değerlendirilen çocuklara göre yüksek olarak saptanmış ancak istatistiksel fark bulunmamıştır (11, 25). Yine yapılan bazı çalışmalarda ailesinde primer HT öyküsü olan çocukların, aile öyküsü olmayanlara göre daha yüksek VKİ'lere sahip oldukları belirlenmiştir (180, 181).

Çalışmamızda olguların sistolik ve diyastolik kan basınçları normal değerler içinde olmakla birlikte; ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocukların kan basıncı ölçümleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Ayrıca hem sistolik hem de diyastolik kan basınçlarının her iki grupta da yaş ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu ($p<0.01$).

Olgular yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ise; 5-9 yaş grubunda ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocuklar ile kontrol grubu arasında kan basıncı düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). On yaş ve üzerindeki çocuklarda ise hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı değerleri ailesinde esansiyel hipertansiyon olanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0.05$).

Xu ve ark. (182), Ravogli ve ark. (183) ve Kucerova ve ark. (26) hipertansif aile öyküsü olan genç erişkinlerin; Aglony ve ark. (11) ve Kılıç ve ark. (25) hipertansif aile öyküsü olan normotansif çocukların kan basıncı düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmacılar hipertansif aile öyküsünün önemli bir risk faktörü olduğunu vurgulamışlar, klinik olarak hipertansiyon saptanmadan önce etkilerinin oluşabileceğini rapor etmişlerdir. Ravogli ve ark. (183) yaptıkları çalışmada hipertansif aile öyküsü olanlarda, kan basınçlarını aile öyküsü olmayanlara göre daha yüksek saptamışlardır. Ekokardiyografik değerlendirmede hipertansif ebeveyni olan normotansif genç erişkinlerde interventriküler septum ve arka duvar kalınlıklarının artmış olduklarını istatistiksel olarak saptamışlar. Hipertansif aile öyküsünün hedef organ hasarı gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir. Camcı ve ark. (105) yaptıkları çalışmada, olguların kan basıncı değerleri normal sınırlar içinde olmasına karşın ailesinde hipertansiyon öyküsü olan çocuklarda DKB ve OKB kontrol grubundan yüksek saptanırken, SKB ise istatistiksel olarak yüksek bulunmamıştır.

Çalışmamızda ailesinde hipertansiyon olan çocuklarda ve kontrol grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin yaş, vücut ağırlığı, boy ve VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. Literatürde de benzer şekilde kan basıncı değerlerinin yaş, vücut ağırlığı, boy ve VKİ ile paralel olarak arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (98, 105, 184). Aglony ve ark. (11) yaptıkları çalışmada ise kan basıncı ile VKİ arasındaki pozitif ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Erişkinlerde ve çocuklarda hipertansiyon ile homosistein yüksekliğinin birlikteliğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (22-24). Ancak hipertansif ebeveynlerin normotansif çocuklarında homosistein düzeyleri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

Bizim yaptığımız çalışmada ailesinde EHT öyküsü bulunan çocuklarda homosistein düzeyi, kontrol grubundaki çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.01$). Ailesinde EHT olan grupta homosistein düzeyi $9.5 \mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda $7.5 \mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Yaş gruplarına göre baktığımızda; 5-9 yaş grubunda homosistein düzeyleri istatistiksel olarak farklı saptanmazken, 10-14 ve 15-19 yaş gruplarında ailesinde EHT öyküsü olan grupta homosistein düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksekti ($p<0.001$).

Çalışmamızda ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocuklarda tHcy düzeyi, 5-9 yaş grubunda $7.0 (4.83-9.98) \mu\text{mol/L}$, 10-14 yaş grubunda $9.8 (6.1-26.7) \mu\text{mol/L}$, 15-19 yaş grubunda ise $12.0 (6.7-31.7) \mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Kontrol grubundaki çocuklarda tHcy düzeyi 5-9 yaş grubunda $6.91 (4.74-9.67) \mu\text{mol/L}$, 10-14 yaşta $7.5 (4.4-11.9) \mu\text{mol/L}$, 15-19 yaşta $9.5 (5.2-13.4) \mu\text{mol/L}$ saptandı. Gerek ailesinde EHT öyküsü olan grupta, gerekse kontrol grubunda homosistein düzeylerinin yaş ile pozitif korelasyon gösterdiği görüldü (çalışma grubunda $r=0.630$ $p<0.001$, kontrol grubunda $r=0.547$ $p<0.001$).

Total homosistein düzeyleri ile ilgili olarak farklı topluluklarda çocuk ve erişkinlerden çeşitli bildirimler yapılmıştır. Ancak Türk çocuklarında belirli yaş aralıklarında homosistein düzeylerini karşılaştıran çalışma azdır. Altuntaş ve ark. (185) Türk çocukları için referans aralıklarını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada ortalama homosistein düzeyini ($7.77 \pm 4.13 \mu\text{mol/L}$) saptarken, homosistein düzeylerinin yaşla birlikte artmakta olduğunu bildirmişler. Homosistein düzeylerini 1-6 yaş grubunda $3.87 \pm 1.44 \mu\text{mol/L}$, 7-11 yaş grubunda $8.7 \pm 1.4 \mu\text{mol/L}$ ve 12-17 yaş grubunda $13.54 \pm 1.49 \mu\text{mol/L}$ olarak saptamışlar.

Delvin ve ark. (153) 2-18 yaş arasındaki çocuklarda ortalama tHcy düzeylerini $5.8 \mu\text{mol/L}$, De Laet ve ark. (150) Belçika' da 5-19 yaş arasındaki okul çocuklarında yaptıkları bir çalışmada ortalama tHcy düzeyini $7.09 \mu\text{mol/L}$, Rauh ve ark. (151) 6-17 yaş arasında 257 çocukta yaptıkları çalışmada, ortalama tHcy düzeyini erkeklerde $5.7 \mu\text{mol/L}$, kızlarda $5.5 \mu\text{mol/L}$ bulmuşlardır.

Yetmiş yaşın üzerindeki bireylerin %30'undan fazlasında tHcy düzeylerinin $15 \mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olduğu saptanmıştır (147). Yaş ile birlikte böbrek fonksiyonlarının azalması, folik asit ve vitamin B₁₂ düzeylerinde azalma olması, diyetteki eksiklikler, malabsorbsiyon, homosistein metabolizmasında yer alan SBS

ve MS gibi enzimlerin aktivitelerinin azalması ve ilerleyen yaş ile birlikte folik asit yetersizliğine yol açacak malign ve romatizmal hastalıkların insidansının artması gibi birçok faktörün plazma tHcy düzeylerindeki artıştan sorumlu olduğu öne sürülmüştür (148, 149).

Yaptığımız çalışmada, ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocukların kan basıncı ve homosistein değerleri kontrol grubundan yüksek bulundu. Aynı zamanda plazma tHcy değerleri ile sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasındaki pozitif ilişki de istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Yani kan basıncı değerleri yükseldikçe homosistein değerlerinin de arttığı gözlemlendi.

Sutton ve ark. (23) yaptıkları çalışmada 60 yaş üzeri sistolik hipertansiyonu olan 179 kişiyi incelemişler, izole sistolik hipertansiyon ile plazma tHcy düzeyleri arasında kuvvetli bir ilişkinin varlığını ortaya çıkarmışlardır. Bu ilişkiyi homosisteinin damar endotelindeki elastin yapısını parçalayarak damar duvarında meydana getirdiği bozulmaya bağlamışlardır. Joseph ve ark. (186) yaptıkları çalışmada hiperhomosisteineminin, diyastolik basınç üzerinde disfonksiyona neden olabileceğini ortaya atmışlardır. Bunu da periferik vasküler kollajen seviyesini artırarak yaptığını ileri sürmüşlerdir. Araki ve ark. (187) yaptıkları çalışmada plazma Hcy düzeyleri ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi incelemişler, plazma Hcy düzeyi yüksek kişilerde hem sistolik hem de diyastolik kan basınçlarında artış tespit etmişlerdir.

Chang ve ark.'nın (152) Tayvan'da yaptıkları randomize bir çalışmada, 12-15 yaşları arasında 1234 (609 erkek ve 625 kız) çocuk çalışmaya dâhil edilmiş, bunlardan homosistein, vitamin B12 ve folat düzeyleri çalışılmıştır. Homosistein düzeyleri 8.95-10.5 $\mu\text{mol/L}$ (ortalama değer erkeklerde 9.67 $\mu\text{mol/L}$, kızlarda 8.47 $\mu\text{mol/L}$) olarak saptanmıştır. Erkeklerde kızlara göre homosistein düzeylerinin yüksek, folat ve vitamin B12 düzeylerinin ise düşük olduğu, yaşla birlikte homosistein düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada plazma homosistein düzeyleri ile VKİ arasında da anlamlı pozitif ilişki saptanırken, folat ve vitamin B₁₂ düzeyleri arasında negatif ilişki saptanmıştır. Rauh ve ark. (151) tarafından 6-17 yaş arasındaki 257 çocuk ve onların ebeveynlerinde yapılan çalışmada; erişkinlerin %7'sinde tHcy konsantrasyonu 15 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde saptanırken, çocuklarının hiçbirinde tHcy konsantrasyonu 15 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde

bulunmamıştır. Erkeklerde tHcy konsantrasyonunun kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, erişkinlerde ve çocuklarda tHcy konsantrasyonlarının vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri ile negatif, VKİ ve serum kreatinin düzeyleri ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde plazma tHcy değerlerinin vücut ağırlığı ve VKİ ile pozitif ilişkili olduğu görüldü (p<0.001). Ailesinde esansiyel hipertansiyon olan grupta 11 çocukta (%13.92'sinde) homosistein düzeyi 15 µmol/L'nin üzerinde saptanırken, kontrol grubundaki çocukların hiçbirinde tHcy düzeyi 15 µmol/L'nin üzerinde değildi.

Vitamin B₁₂ ve folat düzeyleri plazma tHcy düzeylerini belirleyen önemli faktörlerdir ve plazma tHcy düzeyleri vitamin B₁₂ ve folat düzeyleri ile negatif ilişkilidir (188). Çalışmamızda ailesinde EHT öyküsü olan grup ile kontrol grubu arasında vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Ailesinde EHT olan grupta, homosistein düzeyleri ile folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla r=-0.433 p<0.001, r=-0.380 p<0.001). Vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri azaldıkça homosistein düzeylerinin artmakta olduğu gözlemlendi. Yaş ile vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri arasında negatif ilişki olduğu, yaş ilerledikçe vitamin B₁₂ ve folik asit düzeylerinde azalma olduğu görüldü.

Venn ve ark. (189) tHcy seviyeleri 10 µmol/L den yüksek olan hastalara 4 hafta boyunca folik asit desteği vermişler, serum folik asit konsantrasyonunun; kontrol grubuna göre arttığını, tHcy düzeylerinde ise kontrol grubuna göre azalma olduğunu saptamışlar. Folik asit desteği verilen hastalarda, folik asit seviyeleri desteğin miktarı ile paralel artış gösterirken, tHcy düzeylerinin folik asit desteği miktarından bağımsız ve benzer oranda azaldığı bulunmuştur. Mayer ve ark. (190) yüksek koroner kalp hastalığı riski olan ve tHcy seviyesi 20 µmol/Lnin üzerindeki hastalara 2 ay boyunca 10 mg/gün folik asit verildiğinde tHcy seviyelerinde önemli oranda düşüşe neden olduğunu gözlemişlerdir.

Çalışmamızda ailesinde EHT olan çocuklarda homosistein düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptanırken (p<0.001), ailesinde EHT olan grup ile kontrol grubu arasında total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Homosistein düzeyleri ile total kolesterol, HDL, LDL arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi (p>0.05). Ailesinde

esansiyel hipertansiyon olan çocuklarda plazma tHcy ile trigliserid düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki bulundu ($r=0.324$ $p=0.004$).

Taqi ve Al-Baldawi'nin (176) 35 yaş ve üzerinde 60 hipertansif hasta ile yaptığı çalışmada; total plazma homosistein ve serum total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol düzeyleri hipertansif grupta kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek, HDL kolesterol düzeyleri de anlamlı olarak düşük saptandı. Ancak bu çalışma gösterdi ki; homosistein düzeyleri açısından kadınlar ve erkekler arasında anlamlı fark yoktu.

Eren ve ark.'nın (178) yaptıkları çalışmada; 25 hipertansif normolipidemik, 25 hipertansif hiperlipidemik hastada ve 21 kontrol grubunda homosistein düzeyleri çalışıldı. Hipertansif hastalarda plazma homosistein düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, lipid yüksekliğinin homosistein düzeylerini etkilemediği tespit edildi.

Knekt ve ark.'nın (177) yaptıkları çalışmada kolesterol ve trigliserid seviyelerindeki artışla homosistein düzeyleri arasında ilişki saptanmamış olması, homosisteinin koroner hastalıklar için bağımsız risk faktörü olduğunu destekledi.

Sonuç olarak; hipertansif ebeveynlerin normotansif çocuklarında hipertansiyon gelişmeden önce homosistein düzeyleri yüksek saptanmıştır. Hipertansif ebeveyni olan çocuklarda hipertansiyon gelişme sıklığının, ebeveynleri normotansif olanlara göre oldukça yüksek olması nedeniyle bu çocuklarda hipertansiyon ortaya çıkmadan önce homosistein düzeyi çalışılması, hipertansiyon oluşum sürecinin durdurulması veya yavaşlatılmasına olanak sağlayacak önlemlerin alınması bakımından önemlidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ailesinde esansiyel hipertansiyonu olan 79 normotansif çocuk ile kontrol grubu olarak ailesinde hipertansiyon öyküsü olmayan 72 normotansif çocuk olmak üzere toplam 151 çocuğun fizik muayene bulguları, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek yapılan çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara varıldı:

1) Yaş, cinsiyet, VKİ özellikleri ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocuklar ve kontrol grubu çocuklarda farklı saptanmadı ($p>0.05$).

2) Olguların poliklinikte ölçülen kan basıncı verileri incelendiğinde; sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri her iki grupta da normal sınırlarda olmakla birlikte, ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocuklarda kontrol grubundan yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

3) Olguların kan basıncı verileri yaş gruplarına göre incelendiğinde; 5-9 yaş arası çocuklarda ailesinde esansiyel hipertansiyon olan grup ile kontrol grubu arasında kan basıncı değerleri farklı değilken ($p>0.05$), 10 yaş ve üzeri çocuklarda sistolik ve diyastolik kan basınçlarının ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocuklarda daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$).

4) Ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocuklarda ve kontrol grubunda sistolik kan basıncının bilindiği gibi yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu ($p<0.001$).

5) Her iki grupta da diyastolik kan basıncı yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ ile pozitif ilişkili bulundu ($p<0.01$).

6) Açlık lipid düzeyleri açısından ailesinde esansiyel hipertansiyon olan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

7) Ailesinde esansiyel hipertansiyon olan grup ile kontrol grubu arasında folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

8) Çalışma ve kontrol grubunda vitamin B₁₂ düzeyleri ile yaş arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (Çalışma grubunda $r = - 0.437$, $p<0.001$, kontrol grubunda $r = - 0.352$, $p<0.01$).

9) Çalışma ve kontrol grubunda folik asit düzeyleri ile yaş arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (Çalışma grubunda $r = -0.360$, $p = 0.001$, kontrol grubunda $r = -0.446$, $p < 0.001$).

10) Ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocuklarda homosistein düzeyi 9.5 ($4.8-31.7$) $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda 7.5 ($4.4-13.4$) $\mu\text{mol/L}$ olarak değerlendirildi. Ailesinde EHT olan çocuklarda tHcy düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p < 0.01$).

11) Olguların homosistein düzeyleri yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; 5-9 yaş grubu tHcy düzeyi çalışma grubunda 7.0 ($4.83-9.98$) $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda 6.91 ($4.74-9.67$) $\mu\text{mol/L}$ saptandı. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.05$). 10-14 yaş grubu homosistein düzeyi çalışma grubunda 9.8 ($6.1-26.7$) $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda 7.5 ($4.4-11.9$) $\mu\text{mol/L}$ saptandı. İki grup arasında istatistiksel fark bulundu ($p < 0.001$). 15-19 yaş grubu homosistein düzeyi çalışma grubunda 12.0 ($6.7-31.7$) $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda 9.5 ($5.2-13.4$) $\mu\text{mol/L}$ saptandı. İki grup arasında istatistiksel fark bulundu ($p < 0.001$).

12) Ailesinde esansiyel hipertansiyon olan 79 çocuktan 11 (%13.92)'inde tHcy düzeyi 15 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olduğu, bu 11 çocuktan 3 tanesinin (%27.27) 10-14 yaş grubunda, 8 tanesinin (%72.72) 15-19 yaş grubunda olduğu görüldü. 5-9 yaş grubundaki hiçbir çocukta homosistein düzeyi 15 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde değildi.

13) Kontrol grubundaki hiçbir çocukta tHcy düzeyi 15 $\mu\text{mol/L}$ üzerinde değildi.

14) Ailesinde EHT olan çocuklarda plazma tHcy düzeyleri sistolik ve diyastolik kan basınçları ile pozitif ilişkili bulundu ($p < 0.001$).

15) Ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocukların tHcy düzeyleri ile yaş, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyon saptanırken ($p < 0.001$), vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ile negatif ilişkili bulundu ($p < 0.01$).

16) Ailesinde EHT olan çocuklarda plazma tHcy düzeyi trigliserid düzeyi ile pozitif korelasyon gösterirken ($r = 0.324$ $p < 0.01$), total kolesterol, HDL ve LDL ile anlamlı korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

17) Kontrol grubunda plazma tHcy düzeyleri sistolik kan basınçları ile pozitif ilişkili bulunurken ($p < 0.05$), diyastolik kan basıncı ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

18) Kontrol grubunda plazma tHcy düzeyleri ile yaş, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ile pozitif korelasyon gösterirken ($p<0.001$), açlık lipit düzeyleri ile arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızda hipertansif ebeveynlerin normotansif çocuklarında kan basıncı kontrol grubundan yüksek saptandı. Ayrıca bu çocuklarda klinik olarak hipertansiyon gelişmeden önce homosistein düzeyleri yüksek bulundu. Bu nedenle hipertansiyon başlamadan ve end organ hasarı meydana gelmeden önce ailesinde esansiyel hipertansiyon olan çocuklarda homosistein düzeyi çalışılmasının önemli olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 11-9.
2. Collins R, Peto R, Macmahon S ve ark. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease II. Short term reduction in blood pressure. Overview of randomized drug trials in their epidemiologic context. *The Lancet* 1990; 335: 827-38.
3. Bernstein D. Systemic hypertension Ed: Kleigman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton B, Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition, Saunders, Philadelphia, USA, 2007; 445: 1988-1995.
4. Mavrakanas 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.
5. Staessen JA, Wang J, Bianchi G. Essential Hypertension. *Lancet* 2003; 261: 1629-1641.
6. Güneş D, Kavukçu S. Çocuklarda kan basıncı ölçümü ve hipertansiyon tanımı. *T Klin Pediatri*. 2004; 13: 50-56.
7. Mitsnefes MM. Hypertension in children and adolescents. *Pediatric Clinics of North America*. 2006; 53: 493-512.
8. Luma GB, Spiotta RT. Hypertension in children and adolescents. *Am Fam Physician*. 2006; 73: 1158-1168.
9. Coy V. Genetics of essential hypertension *J Am Acad Nurse Pract*. 2005 Jun; 17(6): 219- 24.
10. Flynn JT, Alderman MH. Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 961–966.
11. Aglony IM, Arnaiz GP, Acevedo BM, Barja YS, Marquez US, Guzman, Berrios CX. Blood pressure and family history of hypertension in children from Santiago, Chile. *Rev Med Chil*. 2009; 137 (1): 39-45.
12. Saatçi Ü. Çocukluk çağında hipertansiyon tedavisi ve izlemi. *Katkı, Pediatri Dergisi* 1992; 2: 93–114, 126–37.

13. Chen L, Ingrid S, Ding Y, Liu Y, Qi J, Tang C, Du J. Imbalance of endogenous homocysteine and hydrogen sulfide metabolic pathway in essential hypertensive children. *Chinese Medical Journal*, 2007, Vol. 120 No. 5: 389-393.
14. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24 (4): 704-9.
15. Sato Y, Kaji M, Kondo M, Yoshida H, Satoh K, Metoki N. Hyperhomocysteinemia in Japanese patients with convalescent stage ischemic stroke: Effect of combined therapy with folic acid and mecobalamine. *J Neur Sci* 2002; 202-65-8.
16. Ubbink JB, Delport R, Vermaak WJ. Plasma homocysteine concentrations in a population with a low coronary heart disease prevalence. *J Nutr* 1996; 126 (Suppl 4): 1254-7.
17. Yan H, Du JB, Tang CS. The regulatory role of the gasotransmitter hydrogen sulfide upon the aortic structural remodeling in spontaneous hypertensive rats. *J Peking Univ (Health Sci) (Chin)* 2004; 36: 234-237.
18. Kahleova R, Palyzova D, Zvara K, Zvarova J, Hrach K, Novakova I. Essential hypertension in adolescents: Association with insulin resistance and with metabolism of homocysteine and vitamins. *Am J Hypertens* 2002; 15: 857-864.
19. Li X, Liu NK, Jiang HF, Pang YZ, Tang CS, Du JB. Homocysteine inhibiting the transfer of Arginine in human vascular endothelial cells. *J Peking Univ (Health Sci) (Chin)* 2002; 34: 159-162.
20. Sun XN, Li YM, Guo H. An approach on correlated factors of genetic polymorphism of the key enzyme in metabolism of homocysteine in patients with simple systolic hypertension. *Chin Cardiovasc Dis J (Chin)* 2003; 31: 269-273.
21. Oparil S, Zaman A, Calhoun DA. Pathogenesis of Hypertension. *Physiology in Medicine*. 2003; 139 (9): 761-76.
22. Şanlıtürk Ş., Mehmetoğlu İ.,Kurban S., Yazıcı M. Esansiyel Hipertansiyon Hastalarında Serum Koenzim Q1 (CoQ1) ve Homosistein Düzeylerinin Araştırılması. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2010; 22 (3): 284-8.

23. Sutton K, Bostom A, Selhub J, Zeigler-Johnson C. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation* 1997; 96: 1745-49.
24. Fakhrzadeh H, Ghotbi S, Pourebrahim R, Heshmat R, Nouri M, Shafae A and Larijani B. Plasma homocysteine concentration and blood pressure in healthy Iranian adults: the Tehran Homocysteine Survey (2003-2004). *Journal of Human Hypertension* (2005) 19, 869-76.
25. Kılıç Z, Başbüyük T, Tekin N. Esansiyel hipertansiyonlu ailelerin çocuklarındaki risk faktörleri. *Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 1995; 17 (12): 71-80.
26. Kucerova J, Filipovsky J, Staessen JA, Cwynar M, Wojciechowska W, Stolarz K, Kuznetsova T, Gasowski J, Dolejsova M, Grodzicki T, Kawecka Jaszcz K, Fagard R. Arterial characteristics in normotensive offspring of parents with or without a history of hypertension. *Am J Hypertens*. 2006; 19 (3): 264-269.
27. Black HR, Bakris GL, Elliott WJ. Hypertension: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. 10th ed. New York, The Mc Graw-Hill Companies. 2001. p 1553-1604.
28. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-73.
29. Brewer ED. Evaluation of hypertension in childhood disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P(eds). *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia. Lippincott Williams&Willkins, 2004: 1179-97.
30. National Heart, Lung and blood institute. Bethesda, Maryland: Report of the second Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics* 1987; 97: 1-25.
31. Ünsat S. Eskişehir ili okul çağı çocuklarında hipertansiyon prevalansı ve kan basıncı değerlerinin vücut ölçüleriyle korelasyonu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi*. Osmangazi Üniversitesi Fakültesi, Eskişehir, 2002.

32. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ: Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004, 113: 475-482.
33. Bernstein D. Systemic Hypertension. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JS, Schor N, Behrman RE, editors. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. pp. 1988–95.
34. 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.
35. Yüce H. Okul Çocuklarında Metabolik Sendrom Risk Faktörü Olarak Obezite ve Hipertansiyon Taraması, Uzmanlık tezi, İstanbul, 2007.
36. 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.
37. Lurbe E, Invitti C, Torro I, et al. The impact of the degree of obesity on the discrepancies between office and ambulatory blood pressure values in youth. *Jhypertens* 2006; 24; 1557-1564.
38. Atabek MW, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72: 315-21.
39. Mocan H, Ökten A, Gedik Y. Trabzon il merkezi ilkokul çocuklarında proteinüri, hematüri, hipertansiyon prevalansı. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 1992; (1) : 15-18.
40. Elevli M, Yakut İ, Devocioğlu C. Diyarbakır il merkezi iki ilkokulda yapılan hipertansiyon taraması. *Dicle Tıp Bülteni*. 1991; 18: 41-45.
41. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC (2007) Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA* 298: 874–879.
42. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ (2007) Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *J Pediatr* 150: 640-644.
43. Dişçigil G, Aydoğdu A, Başak O. Prevalence of hypertension and related factors in primary school students in Aydın. *Türk Aile Hek Derg* 2008; 12 (2): 70-74.

44. Candan C, Çalışkan S, Çocukluk çağında hipertansiyona yaklaşım, Türk Pediatri Arşivi 2005; 40: 15- 22.
45. Waeber B, Brunner HR, Burnier M. Hypertension. In Willerson JT, Cohn JN, eds. Cardiovascular Medicine. 2th ed. Philadelphia, 2000. p 1496-1511.
46. Reid C, Chantler C. Systemic Hypertension. In Anderson EJ, Macertney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Tynon M, eds. Pediatric Cardiology. 2th ed. London: 2002. p 1809-24.
47. Cura A, Mir S, Kabasakal C, Dönmez O. Çocuk yaş grubu hipertansiyonlarının toplu sonuçları. Ege Tıp Dergisi. 2000; 39 (1): 23-28.
48. Ogborn MR, Crocker JFS. Investigation of pediatric hypertension: Use of a pilot tailored protocol. Am J Dis Child 1987; 141: 1205-1209.
49. Paç F A, Gülcan H, Yakıncı C, Karabiber H, Balbay D. Türkiye’de çocukluk çağı hipertansiyonunun prevalans ve etiyolojisi. İnönü Üniv Tıp Fak Dergisi. 2001; 8 (3): 107-110.
50. Ekim M. Çocuklarda kan basıncı ve hipertansiyona yaklaşım. T Klin Tıp Bilimleri Dergisi. 1990; 10 (3).
51. Kabasakal C. Çocukluk çağında primer hipertansiyon tedavisi. Güncel pediatri 2007; 5 (1): 99-102.
52. Babalık E. Hipertansiyon patofizyolojisi. Klinik Gelişim 2005; 18; 25-32.
53. Kaplan NM. Systemic Hypertension: Mechanism and Diagnosis. Ed: Braunwald E In: Heart Disease. 6th Edition. W.B. Saunders Company 2001; 941-71.
54. De Artinano AA, Gonzalez VL. Endothelial dysfunction and hypertensive vasoconstriction. Pharmacol Res. 1999 Aug; 40 (2): 113-24.
55. Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. Physiol Rev. 1997; 77: 76-97.
56. Doğru T, Günaydın S, Şimşek V, Tulmaç M, Tireli E. Arteriyel kan basıncındaki ortostatik değişikliklerin otonomik tonus ile ilişkisi: cinsiyet ile ilgili farklılıklar. Türk Kardiyoloji Dern Arş. 2007; 35 (2): 69-77.
57. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. Am J Kidney Dis. 1994; 23: 171-175.

58. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens*.1996; 10: 633-639.
59. Laragh JH. The renin system and four lines of hypertension. *Journal of hypertension*. 1992; 20: 267-279.
60. Barba G, Cappucio FP, Russo L. Renal funtion and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive men. *Hypertension*. 1996; 27: 1160-1164.
61. Googfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Eng J Med*. 1996; 334: 1649-1654.
62. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45: 34-8.
63. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr. Precursors of essential hypertension: Pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 1017-27.
64. Orbay C. Esansiyel hipertansiyonda böbrek hasarının erken göstergeleri olarak mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyi. *Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1995.*
65. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B. İnsülin resistance, hyperinsülinemia and blood pressure. *Hypertension*. 1997; 30: 1144-1149.
66. Hausberg M, Hoffman RP, Somers VK. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insülin in healthy elderly versus young subjects. *Hypertension*. 1997; 29: 700-705.
67. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens* 2010; 23: 1170-8.
68. Mir S. Esansiyel (primer) hipertansiyonda ve obez çocukta tedavi yaklaşımları. *Güncel Pediatri*. 2006; 70-71.
69. Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal medial thickness. *J Pediatr*. 2005; 147: 651–6.
70. Koçak H, Yavuz D, Altun E, Şirikçi Ö, Tuğlular S, Akoğlu E, Özener Ç. Esansiyel hipertansif hastalarda serum leptin seviyesi ve endotel fonksiyonu

- arasındaki ilişki. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2006; 15 (4) 207-212.
71. 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; 20: 288-93.
 72. Lu D, Kassab GS. Role of shear stress and stretch in vascular mechanobiology. *J R Soc Interface* 2011; 8: 1379-85.
 73. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuiliez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314-9.
 74. Wallace SM, Yasmin, McEniery CM, Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Cockcroft JR, et al. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension* 2007; 50: 228-33.
 75. Nava E, Luscher TF. Endothelium-derived vaso-active factors in hypertension: nitric oxide and endothelin. *J Hypertens*. 1995; 13 (12): 39-48.
 76. Mc Donald Dm, Alp NJ, Channon KM. Functional comparison of the endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp polymorphic variants in human endothelial synthase. *Pharmacogenetics*. 2004; 14 (12): 831-9.
 77. Powell JT, Higman DJ. Smoking, nitric oxide and the endothelium. *Br J Surg*. 1994; 81: 785-7.
 78. Alvarez R, Gonzalez P, Batalla A, Reguero JA, Cubero G, Hevia S, Cortina A, Merino E, Gonzalez I, Alvarez V, Coto E. Association between the NOS3 (2786 T/C) and the ACE (I/D) DNA Genotypes and Early Coronary Artery Disease. *J Biol Chem*. 2001; 5: 343-8.
 79. Katusic ZS, Caplice NM, Nath KA. Nitric oxide synthase gene transfer as a tool to study biology of endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003; 23: 1990-4.
 80. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med*. 1999; 107: 479-87.
 81. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med*. 1995; (333): 356-63.

82. Dong Y, Wang X, Zhu H, Treiber FA, Sneider H. Endothelin-1 gene and progression of blood pressure and left ventricular mass: longitudinal findings in youth. *Hypertension*. 2004; 44: 884-890.
83. Cardillo C, Kilcoyne CM, Waclawiw M, Cannon RO 3rd, Panza JA. Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 753-8.
84. Gowinska B, Urban M, Hryniewicz A, Peczynska J, Florys B, Al-Hwish M. Endothelin-1 plasma concentration in children and adolescents with atherogenic risk factors. *Kardiol Pol* 2004; 61: 329-38.
85. Dzau VJ, Gibbons GH, Cooke JP. Vascular biology and medicine in the 1990s: scope, concepts, potentials, and perspectives. *Circulation*. 1993; 87: 705-19.
86. Özbay G, Bezcioglu İ, Gorçin M. Hipertansiyon komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri* 1986; 6 (3): 58 – 63.
87. Chobanian GL, Bakris T, Black H. Seventh report of the Joint National Committee on High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
88. Emre S, Tanman F, Şirin A. Hipertansiyon. İç Neyzi O, Ertuğrul T, editör. *Pediatrici*. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevi: 2002. s 472-78.
89. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu. 2002.
90. Bayrakçı US, Bakkaloğlu A. Çocuklarda ayakta kan basıncı monitorizasyonu. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi*. 2007; 50: 270-274.
91. Mattoo TK. Arm cuff in the measurement of blood pressure. *Am J Hypertens* 2002; 15; 67S-68S.
92. Mir S. Çocuklarda hipertansiyon. *Yeni Tıp Dergisi*. 1989; 6 (4): 81-113.
93. McCrindle BW. Assessment and management of hypertension in children and adolescent. *Cardiology* 2010; 7; 155-163.
94. Bonilla-Felix MA, Yetman RJ, Portman RJ. Epidemiology of Hypertension. In Barratt TM, Avner ED, Harmon WF, eds. *Pediatric Nephrology*, 4th Edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 959-85.
95. 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.

96. Morgenstern B. Blood pressure, hypertension, and ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Am J Hypertens* 2002; 15; 64S-66S.
97. Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents; A working group report from the national high blood pressure education program. *Pediatrics*. 1996; 98 (4): 649-658.
98. Tümer N, Yalçinkaya F, İnce E, Ekim M, Köse K, Çakar N. Blood pressure nomograms for children and adolescents in Turkey. *Pediatr Nephrol*. 1999; 13 (5): 438-443.
99. Marras RA, Bassareo PP, Ruscazio M. The prevalence of paediatric hypertension, emphasising the need to use specific population references: the sardinian hypertensive adolescents research programme study. *Cardiol young*. 2009; 19: 233-238.
100. De Man SA, Andre JL, Bachmann H. Blood pressure in childhood: pooled findings of six european studies. *J Hypertens*. 1991; 9 (2): 109-114.
101. Luepker RV, Jacobs DR, Prineas RJ, Sinaiko AR. Secular trends of blood pressure and body size in a multi-ethnic adolescent population: 1986 to 1996. *J Pediatr*. 1999; 134 (6): 668-674.
102. Alejandro MA, Carlos F; Genetics of Hypertensive Syndrome; *Horm Res* 2009; 71: 253–259.
103. Urbina EM, Srinivasan SR, Berenson GS. Epidemiology of essential Hypertension in children. In Portman RJ, Sorof JM, Ingelfinger JR. *Pediatric Hypertension*. Totowa, New Jersey, Riverview Brive. 2004: 121-141.
104. Barış N, Özerkan F, Önder R, Akdeniz B, Güneri S. Esansiyel Hipertansiyonda Hedef Organ Hasarı Sayısı ile Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2004; 32: 107-114.
105. Camcı L, Kilic Z, Dinleyici EC, Müslümanoğlu H, Tepeli, Uçar B. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism frequency in normotensive children with a positive family history of essential hypertension. *Journal of Pediatrics and child health*. 2009 (45): 742-746.
106. Higaki J, Baba S, Katsuya T. Deletion allele of ACE gene increases risk of essential hypertension in Japanese men. The Suita Study. *Circulation*. 2000; 101: 2060-2065.

107. Kumar R.; Multi-locus interactions of vascular homeostasis genes in essential hypertension: A gender-based study; *Clinica Chimica Acta* 405 (2009) 87–93.
108. Shear CL, Webber LS, Freedman. The relationship between parental history of vascular disease and cardiovascular disease risk factors in children: The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 762–71.
109. Lauer RM, Clarke WR. Childhood risk factors for adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1989; 84: 633-641.
110. Clarke WR, Schrott HG, Burns TL. Aggregation of blood pressure in the families of children with labile high systolic blood pressure. The Muscatine study. *Am J Epidemiol* 1980; 123: 67–80.
111. Berenson GS, Dolferes ER, Savage D. Ambulatory blood pressure measurements in children and young adults selected by high and low casual blood pressure levels and parental history of hypertension: The Bogalusa Heart study *Am J Med Sci* 1993; 305 (6): 374–382.
112. Tütüncü Toker R. Hipertansif ebeveynlerin normotansif çocuklarında kan basıncı sirkadiyen ritmi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi*. Osmangazi Üniversitesi Fakültesi, Eskişehir, 2010.
113. Radice M, Alli C, Avanzini F. Role of blood pressure response to provocative tests in the prediction of hypertension in adolescents. *Eur Heart J*. 1985; 6 (6): 490-496.
114. Arıcı M, Çağlar Ş. Hipertansiyon ve oluşturduğu sorunlar. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2002; 33 (1): 4-9.
115. Sözeri B. Çocukluk Döneminde Primer Hipertansiyonun Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkisi Ve Tanı Yöntemleri *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2012; 24 (3): 213-8.
116. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, Portman RJ. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics*. 2003; 111: 61–66.
117. Hanevold C, Waller J, Daniels S, Portman R, Sorof J. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the international pediatric hypertension association. *Pediatrics*. 2004; 113 (2): 328-333.

118. Richey PA, Disessa TG, Hastings MC, Somes GW, Alpert BS, Jones DP. Ambulatory blood pressure and increased left ventricular mass in children at risk for hypertension. *J Pediatr.* 2008; 152 (3): 343-348.
119. Akdeniz B, Güneri S, Badak Ö, Aslan Ö, Tamcı B. Hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofinde ventriküler aritmi riski ve noninvaziv aritmi göstergeleri ile ilişkisi. *Ana Kar Der.* 2002; 2: 121-129.
120. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni, C. Predictors of diurnal blood pressure changes in 2042 subjects with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1996. 14 (10): 1167-1173.
121. Dursunoğlu D, Tanrıverdi H, Turgut S, Evrengül H, Turgut G, Kılıç M. Anjiotensin dönüştürücü enzim genotiplerinde sol ventrikül kitlesi, boyutları ve uzun eksen sistolik fonksiyonları farklı mıdır? *Anadolu Kardiyol Derg.* 2005; 5: 172-177.
122. Daniels S, Sorof J. Obesity hypertension in children. *Hypertension.* 2002; 40: 441-447.
123. Flynn J T. Evaluation and management of hypertension in childhood. *Pediatric Cardiology.* 2001; 12: 177-188.
124. Litwin M, Niemirska A, Sladowska J. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 811-819.
125. Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation.* 1998; 97: 1907-1911.
126. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanoto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Hartiala JJ, Celermajer DS, Raitakari OT. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high risk children. *Circulation.* 2001; 39: 2943–2947.
127. Jourdan C, Whul E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens.* 2005; 39: 1707–1715.
128. Spagnolo et al. Focus on prevention, diagnosis and treatment of hypertension in children and adolescents. *Italian Journal of Pediatrics* 2013; 39: 20.

129. Ippisch HM, Daniels SR. Hypertension in overweight and obese children. *Pediatric Cardiology*. 2008; 25: 177-182.
130. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O: Randomised multicentre study of low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Lancet* 1997, 349: 1117-1123.
131. Daniels SR, Lipman MJ, Burke MJ, Loggie JM: The prevalence of retinal vascular abnormalities in children and adolescents with essential hypertension. *Am J Ophthalmol* 1991, 111: 205-208.
132. Mitchell P, Cheung N, de Haseth K, Taylor B, Rochtchina E, Wang JJ: Blood pressure and retinal arteriolar narrowing in children. *Hypertension* 2007, 49: 1156-1162.
133. D'Angelo, A. & Selhub, J. (1997) Homocysteine and thrombotic disease. *Blood*, 90, 1-11.
134. McCully KS. Vascular pathology of homosisteinemia; implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
135. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 279-98.
136. Dikmen M. Homosistein metabolizması ve hastalıklarla ilişkisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004, 24: 645-652.
137. Perna AF, Castaldo P, Ingrosso D, et al. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor is also a powerful uremic toxin. *J Nephrol* 1999; 12: 230-40.
138. Engbersen AMT, Franken DG, Boers GHJ, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 142-50.
139. Fattal-Valevski A, Bassan H, Korman SH, et al Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: Importance of early diagnosis. *J Child Neuro* 1999; 15: 39-543.
140. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve Kardiyovasküler Hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Ar* 2001; 29: 181-90.
141. Nelen WJDM, Blom HJ, Thomas CMG, Steegers EAP, Boers GHJ, Eskes TKAB. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in

- homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *Nutrition Org* 1998; 128: 1336.
142. Schwartz SM, Siscovick DS, Malinow R, Rosendaal FR. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation* 1997; 96: 412-7.
143. Utku U, Çelik Y. Serebrovasküler hastalıklar. In: Balkan S, ed. Ankara: Güneş Kitapevi Ltd Şti; 2002.p.49-61.
144. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein (a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994; 106: 9-19.
145. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-48.
146. Diekman MJM, Van Der Put NM, Blom HJ, et al. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 197-204.
147. Schneede J, Refsum H, Ueland PM. Biological and enviromental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 263-279.
148. Norlund L, Grubb A, Fex G, et al. The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal functions as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 175-178.
149. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 2-11.
150. DeLaet C, Wautrecht JC, Brasseur D, et al. Plasma homocysteine concentration in a Belgian school-age population. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 968-972.
151. Rauh M, Verwied S, Knerr I, Dörr HG, Sönnichsen A, Koletzko B. Homocysteine concentrations in a German chort of 500 individuals: reference

- ranges and determinants of plasma levels in healthy children and their parents. *Amino Acids* 2001; 20: 409-418.
152. Chang JB, Chu NF. Determinants and distributions of plasma total homocysteine concentrations among school children in Taiwan. *Eur J Epidemiol.* 2003; 18 (1): 33-8.
153. Delvin EE, Rozen R, Merouani A, Genest J Jr, Lambert M. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, age, vitamin B-12, and folate status on plasma homocysteine in children. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1469-1473.
154. Akar N, Akar E, Özel D, et al. Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. *Thrombosis Research* 2001; 102: 115-20.
155. Berg K, Malinov MR, Kierulf P, Upson B. Population variation and genetics of plasma homocyst(e)ine level. *Clin Genet* 1992; 4: 315-21.
156. Zang G, Dai C. Gene polymorphisms of homocysteine metabolism-related enzymes in Chinese patients with occlusive coronary artery or cerebral vascular diseases. *Thrombosis Research* 2001; 104: 187-95.
157. Markus HS, Ali Nadira, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28: 1739-43.
158. Fletcher O, Kessling AM, et al. MTHFR association with arteriosclerotic vascular disease. *Hum Genet* 1998; 103: 11-21.
159. Botto LD, Yang Q, 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a huge review. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 862-877.
160. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, Gaziano JM, Allen RH, Stabler SP, Reynolds RD, Kok FJ, Hennekens CH, Willett WC *Am. J. Epidemiol* 1996; 143: 845-59.
161. De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, Mennen LI, Blom HJ. Homocysteine and coronary heart disease: the importance of a distinction between low and high risk subjects. *Int J Epidemiol.* 2002 Dec; 31 (6): 1268-72; author reply 1271-2.

162. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 2003; 107: 1562-6.
163. Tsimikas S, Witztum JL. Shifting the diagnosis and treatment of atherosclerosis to children and young adults: a new paradigm for the 21st century. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2122-4.
164. Van Guldener C, Janssen MJ, Stehouwer CD, et al. The effect of renal transplantation hyperhomocysteinaemia in dialysis patients, and the estimation of renal homocysteine extraction in patients with normal renal function. *Neth J Med* 1998; 52: 58-64.
165. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med* 1998; 338 (15): 1042-50.
166. Yasui K, Kowa H, Nakaso K, Takeshima T, Nakashima K. Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD. *Neurology* 2000; 55: 437-40.
167. Reis RP, Azinheira J, Reis HP, et al. Homocysteinaemia after methionine overload as a coronary artery disease risk factor: Importance of age and homocysteine levels. *Coronary Artery Disease* 1995; 6: 851-6.
168. Hanratty CG, Mcgrath LT, Mcauley DF, et al. The effects of oral methionine and homocysteine on endothelial function. *Heart* 2001; 85: 326-30.
169. McDowell IFW, Long D. Homocysteine and endothelial dysfunction: A link with cardiovascular disease. *J Nutr* 2000; 130: 3695-725.
170. Pullin CH, Wilson JF, Ashfield-Watt PAL, et al. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, exercise and other risk factors on endothelial function in healthy individuals. *Clin Sci* 2002; 102: 45-50.
171. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*, 1998; 98, 204-10.
172. Dunn J, Title LM, Bata I, Johnstone DE, Kirkland SA, O'neill BJ et al. Relation of a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase to plasma

- homocysteine and early onset coronary artery disease, *Clin Biochem*, 1998; 31: 95-100.
173. Clarke R, Daly R, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-55.
174. Tang L, Mamotte CD, Van Bockxmeer FM, Taylor RR. The effect of homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle. *Atherosclerosis* 1998; 136: 169-73.
175. Aviva Must, Paul F. Jacques, Gail Rogers, Irwin H. Rosenberg and Jacob Selhub. Serum Total Homocysteine Concentrations in Children and Adolescents: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Nutrition*. 133: 2643-2649, 2003.
176. Ali Taqi, Al-Baldawi. Evaluation of Amino acid Homocysteine in Hypertensive Patients. *The Iraqi Postgraduate Medical Journal*, 2006, Vol. 5, No.2.
177. Knekt P, Reunanen A, Alfthan G, et al; Hyperhomocysteinemia; A risk factor or consequence of coronary heart disease *Arch. Inter. Med.* 2001; 161: 1589-1594.
178. Eren H, Yılmaz K. A, Hipertansif Hastalarda Kan Homosistein Düzeyleri ve Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol İle İlişkisi, *Akademik Acil Tıp Dergisi*, 2008, Cilt: 7, Sayı: 1, (30-33).
179. Vogt BA. Hypertension in children and adolescents: definition, pathophysiology, risk factors, and long term sequelae. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001; 62: 283-97.
180. Robinson RF, Batisky DL, Hayes JR. Body mass index in primary and secondary pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2004 (19): 1379-1384.
181. Malbora B. Ailede hipertansiyon öyküsü olan sağlıklı okul çağı çocuklarında ayakta kan basıncı monitorizasyonu ile kan basıncı parametrelerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara 2005.*
182. Xu L, Wang S, Wang YX, Jonas JB. Prevalence of arterial hypertension in the adult population in rural and urban China: the Beijing eye study. *Am J Hypertens.* 2008; 21 (10): 1117-1123.
183. Ravogli A, Trazzi S, Villani A, Mutti E, Cuspidi C, Sampieri L, De Ambroggi L, Parati G, Zanchetti A, Mancia G. Early 24-Hour Blood Pressure Elevation in

- Normotensive Subjects With Parental Hypertension. *Hypertension*. 1990; 16: 491-497.
184. Laroia D, Sharma M, Diwedi V. Profile of blood pressure in normal school children. *Indian Pediatr* 1989; 26: 531.
185. Altuntaş A, Soylu K, Suskan E. Homocysteine levels in Turkish children. *Turk J Haematol* 2004; 21 (2): 79-82.
186. Joseph J, Washington A, Joseph L, Koehler L, Fink LM, Hauer-Jensen M, Kennedy RH. Hyperhomocysteinemia leads to adverse cardiac remodeling in hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circulation* 2002; 10: 1152-66.
187. Araki A, Sako Y, Fukushima Y ve ark. plasma sulfhydryl-containing amino acids in patients with cerebral infarction and in hypertensive subjects. *Atherosclerosis* 1989; 79: 139-46.
188. Jacques PF, Sulsky SI, Sadowski JA, Phillips JC, Rush D, Willett WC. Comparison of micronutrient intake measured by a dietary questionnaire and biochemical indicators of micronutrient status. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 182–189.
189. Venn BJ, Mann JI, Williams SM. Assessment of three levels of folic acid on serum folate and plasma homocysteine: a randomised placebo-controlled double-blind dietary intervention trial. *Eur J Clin*. 2002; 56: 748-754.
190. Mayer O Jr, Simon J, Rosolova H. The effects of folate supplementation on some coagulation parameters and oxidative status surrogates. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002; 58: 1-5.

