T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

AİLESİNDE ESANSİYEL HİPERTANSİYON ÖYKÜSÜ OLAN NORMOTANSİF ÇOCUKLARDA ANJİOTENSİN KONVERTİNG ENZİM GEN POLİMORFİZMİ SIKLIĞI

Dr . Lale CAMCI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2006

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

AİLESİNDE ESANSİYEL HİPERTANSİYON ÖYKÜSÜ OLAN NORMOTANSİF ÇOCUKLARDA ANJİOTENSİN KONVERTİNG ENZİM GEN POLİMORFİZMİ SIKLIĞI

Dr. Lale CAMCI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ

ESKİŞEHİR

2006

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T . C .
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Lale CAMCI' ya ait "Ailesinde esansiyel hipertansiyon öyküsü olan normotansif çocuklarda anjiotensin konverting enzim gen polimorfizmi sıklığı" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih : 17.10.2006

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Nesrin DOĞRUEL Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Birsen UÇAR Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun …….. tarih ve …….. sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Erol GÖKTÜRK
Dekan

T E Ş E K K Ü R

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ'a, hocalarım Prof. Dr. Nesrin DOĞRUEL'e, Prof. Dr. Birsen UÇAR'a, Uzm. Dr. Çağrı DİNLEYİCİ'ye, Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. M. Hamza MÜSLÜMANOĞLU'na yardımları ve destekleri için teşekkür ederim. Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi olarak varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim aileme sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Ö Z E T

Camcı, L. Ailesinde esansiyel hipertansiyon öyküsü olan normotansif çocuklarda anjiotensin konverting enzim gen polimorfizmi sıklığı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2006. Erişkin dönemdeki hipertansiyonun temelinin çocukluk yaş grubunda başladığı bilinmektedir. Hipertansiyonun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır; etyolojide genetik ve çevresel pek çok etken sorumlu tutulmuştur. Esansiyel hipertansiyondan (EHT) sorumlu genetik zemini araştıran gen çalışmaları halen devam etmektedir ancak sonuçlar kısıtlı ve tartışmalıdır. Bu çalışmada ailesinde EHT olan normotansif çocuklarda kan basıncı (KB) ve anjiotensin konverting enzim (ACE) geni insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmi incelendi ve ACE gen polimorfizmi ile hipertansiyon arasındaki ilişki araştırıldı. Bu amaçla Eskişehir il merkezinde bulunan okullardan 7-17 yaşları arasında 147'si erkek, 229'u kız olmak üzere 376 çocuk çalışmaya alındı. Anne ve/veya baba birinci düzey, ebeveynlerin anne (büyükanne) ve/veya babası (büyükbaba) ikinci düzey akrabalık olarak tanımlandı. KB değerleri tüm olgularda normal sınırlar içinde olmasına rağmen birinci ve ikinci düzey akrabasında EHT olan çocukların diyastolik kan basıncı (DKB) ($p<0.0001$) ve ortalama kan basıncı (OKB) ($p<0.0001$) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı, sistolik kan basıncı (SKB) kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Birinci ve ikinci düzey akrabasında EHT olan çocuklarda ACE geni DD genotip sıklığı kontrol grubundaki DD genotip sıklığından istatistiksel yüksek saptanırken ($p<0.05$), ACE geni ID ve II genotip sıklığı açısından fark bulunmadı ($p>0.05$). Ailesinde EHT olan ve ACE geni DD genotipi taşıyan çocuklarda SKB, DKB, OKB değerleri; ACE geni ID ve II genotipi taşıyan çocuklara göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$). Birinci düzey akrabasında EHT olan ve ACE geni DD genotipi taşıyan çocuklarda SKB, DKB, OKB değerleri (her üçü için de $p<0.05$), ikinci düzey akrabasında EHT olan ve ACE geni DD genotipi taşıyan çocuklarda DKB değeri ($p<0.01$); ACE geni II genotipi taşıyan çocuklara göre yüksek saptandı. Çalışmamızda ailesinde EHT öyküsü olan bireylerde ACE geni DD genotipinin sık ve KB değerlerinin yüksek olduğu, EHT oluşumunda ACE geninin rol oynayabileceği ve bu bireylerde alınacak erken önlemler ile hipertansiyonun komplikasyonlarının önlenmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Esansiyel hipertansiyon, kan basıncı, ACE gen polimorfizmi

ABSTRACT

Camcı, L. Angiotensin converting enyzme gene polymorphism frequency in normotensive children with positive family history of essential hypertension. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskisehir, 2006. Essential hypertension (EHT) in adults has been shown to begin during childhood. The pathogenesis of hypertension (HT) remains still unknown and it may results from complex interactions between many genetic and environmental factors. The classic candidate gene approach continues to be the most prevalent tool in the search for the genetic basis of EHT but there is some limited and sometimes even contradictory information. The aim of this study was to evaluate the possible relationship between blood pressure (BP) and angiotensin converting enyzme (ACE) gene polymorphism in normotensive children with positive family history of EHT. A randomly selected 376 schoolchildren (147 boys, 229 girls) aged between 7-17 years, residing in urban parts of Eskisehir, were enrolled. Patient group was subdivided to "first degree relative group" and "second degree relative group" according to the presence of positive history for HT in parents or grandparents, respectively. BP levels were within the normal limits in all subjects. Diastolic BP (DBP) and mean BP (MBP) levels were higher in children with positive family history for EHT than the controls ($p<0.0001$ for both), systolic BP (SBP) levels were also higher in both groups than the controls without statistical difference ($p>0.05$). Allelic frequencies of DD genotype of ACE gene were higher in children with positive history in the first and second degree relatives for EHT than the controls ($p<0.05$), but ID and II genotypes frequencies were similar between the study group and the controls ($p>0.05$). Children with positive family history of EHT and DD genotype of ACE have significantly higher SBP, DBP, MBP levels ($p<0.05$ for all) than the children with ID or II genotypes. Children with positive history for EHT in the first degree relatives and DD genotype of ACE have significantly higher SBP, DBP, MBP levels ($p<0.05$ for all) than the controls. Children with positive family history for EHT in the second degree relatives with DD genotype of ACE have significantly higher DBP than the children with II genotype of ACE ($p<0.01$). In conclusion, we consider that ACE gene DD genotype is common and BP levels were higher in children with positive family history of EHT. Because of ACE gene can play crucial role in EHT pathogenesis, we suggest the usage of this parameter for the prevention of complications associated with HT by establishing early preventive measures in children with genetic predisposition.

Key Words: Essential hypertension, blood pressure, ACE gene polymorphism

İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI……...iii
TEŞEKKÜR……iv
ÖZET……v
ABSTRACT……vi
İÇİNDEKİLER……vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ……...viii
ŞEKİLLER DİZİNİ……..ix
TABLOLAR DİZİNİ……x
1 – GİRİŞ……...1
2 – GENEL BİLGİLER…….....3
2. 1. Tanım……...……..3
2. 2. Epidemiyoloji…...…….4
2.3. Kan Basıncı Ölçüm Tekniği……..5
2. 4. Hipertansiyon Patogenezi…….……6
2. 4.a. Kan Basıncı Regülasyon Mekanizmaları……6
2. 4.b. Kan Basıncını Etkileyen Faktörler……..8
2. 4.c. Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi……...9
2. 5. Hipertansiyon ve Aile……..11
2. 6. Hipertansiyon ve Genetik……..……..15
2. 7. ACE Gen Polimorfizmi…….……..17
2. 7. a. ACE Gen Polimorfizminin Fizyolojik Etkileri……17
2. 7. b. ACE Gen Polimorfizmi ile İlişkili Hastalıklar……18
2. 7. c. ACE Gen Polimorfizmi ve Koroner Arter Hastalığı……18
2. 7. d. ACE Gen Polimorfizmi ve Sol Ventrikül Hipertrofisi……...20
2. 7. e. ACE Gen Polimorfizmi ve Venöz Tromboz……21
2. 7.f. ACE Gen Polimorfizmi ve Nefropati……21
2. 7.g. ACE Gen Polimorfizmi ve Hipertansiyon……22
3 - MATERYAL ve METOD……..……...25
4 – BULGULAR……..28
5 – TARTIŞMA……...39
6 – SONUÇ VE ÖNERİLER……...46
KAYNAKLAR……48
EKLER……

SİMGELER VE KISALTMALAR

AT II	Anjiotensin II
ACE	Anjiotensin Konverting Enzim
AGT	Anjiotensinojen
ATR 1	Anjiotensin II reseptör 1
D	Delesyon
DD	Homozigot delesyon
DKB	Diyastolik kan basıncı
DM	Diyabetes mellitus
EHT	Esansiyel hipertansiyon
ENAC	Epiteliyal sodyum kanalı
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	Hipertansiyon
ICAM	İntrasellüler adezyon molekülü
I	İnsersiyon
ID	Heterozigot insersiyon – delesyon
II	Homozigot insersiyon
K	Korotkoff
KB	Kan basıncı
MCP	Monosit kemoatraksiyon proteini
MI	Miyokard infarktüsü
MMP	Matriks metalloproteinaz
MTHFR	Metilen tetrahidrofolat redüktaz
OKB	Ortalama kan basıncı
PRA	Plazma renin aktivitesi
RAA	Renin anjiotensin aldosteron
RAS	Renin anjiotensin sistemi
SKB	Sistolik kan basıncı
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
TİMP	Metalloproteinaz doku inhibitörü
VCAM	Vasküler hücresel adezyon molekülü
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. HT multifaktöriyel bir hastalıktır……..... 7
2.2. Anjiotensin II oluşum ve etki mekanizmaları……..10

TABLOLAR

Sayfa

2.1. KB ölçümünde kullanılacak manşonların yaşa göre boyutları……..6
2.2. HT ile ilişkilendirilen ya da ilişkisi araştırılan genler……..16
3.1. Yaş ve cinsiyete göre KB persentil değerleri……...61
4.1. Ailesinde EHT olan çocukların ve kontrol grubunun özelliklerinin cinsiyet açısından karşılaştırılması……...28
4.2. 1 ve 2. düzey akrabasında EHT olan çocuklar ile kontrol grubunun özelliklerinin cinsiyet açısından karşılaştırılması……...29
4.3. Ailesinde EHT olan çocuklar ile kontrol grubunun karşılaştırması…….31
4.4. 1 ve 2. düzey akrabasında EHT olan çocuklar ile kontrol grubunun karşılaştırılması……..32
4.5. Ailesinde EHT olan çocuklar ile kontrol grubunun ACE genotip sıklığı…….. 34
4.6. Ailesinde EHT olan çocukların ACE gen polimorfizmine göre KB karşılaştırması……...35
4.7. 1. düzey akrabasında EHT olan çocukların ACE gen polimorfizmi ile KB karşılaştırması……..36
4.8. 2. düzey akrabasında EHT olan çocukların ACE gen polimorfizmi ile KB karşılaştırması……..37
4.9. Kontrol grubunun ACE gen polimorfizmi ile KB karşılaştırması……...38

1-GİRİŞ

Hipertansiyon (HT) önemli bir sağlık problemi olup sanayileşmiş toplumlarda erişkin populasyonun %20-30'unu etkilemektedir. Hipertansiyon; miyokard infarktüsü (MI), serebrovasküler atak, konjestif kalp yetersizliği, böbrek yetmezliği gibi majör morbidite ve mortalite için risk oluşturmaktadır (1, 2). HT'u olan erişkin hastaların %95'inde bir neden saptanmayıp primer ya da esansiyel hipertansiyon (EHT) olarak tanımlanır (3).

Hipertansiyonun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır; etyolojide genetik ve çevresel birçok etken sorumlu tutulmuştur. Kan basıncı (KB) değişimleri üzerine genetik faktörlerin %30 düzeyinde etkili olduğu öne sürülmektedir (4). KB yüksekliğinde ailesel yatkınlık açıkça ortaya konmuştur. Adolesan dönemde daha belirgin olmak üzere hipertansif ebeveynlerin çocuklarının kan basıncı yenidoğan döneminden itibaren daha yüksek seyredebilir (5). İkizlerde yapılan çalışmalarda, kan basıncının ebeveynler ile korelasyon gösterdiği, bu durumun monozigotik ikizlerde dizigotik olanlara göre daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Anne ve babasından birinde hipertansiyon varsa çocuklarda %28, ikisinde varsa %41 oranında hipertansiyon gelişebileceği, erişkin yaşa ulaştıklarında ise hipertansiyonlu olma oranının %65'e yükseldiği bildirilmektedir (5). Ailede hipertansiyon öyküsü olması çocukta hipertansiyon gelişmesine eğilim yaratır (3-5).

Hipertansiyonun neden olduğu komplikasyonların erişkin kalp hastalıkları ile sınırlı olmadığı ve hipertansif kardiyovasküler - renal hastalıkların çocukluk çağında başladığı gösterilmiştir. Miyokardiyal ve kan damarı değişiklikleri daima kan basıncının yükselmesinden sonra oluşmaz ve bu da değişikliklerin her zaman basınç artmasına bir yanıt olmadığını gösterir. Bunlar daha çok yüksek kan basıncına da neden olan komplike genetik ve çevresel faktörlerin bir sonucu olabilir (6).

Hipertansiyon geni veya gen gruplarını izole etme çalışmaları yıllardır sürmektedir. Kimin hipertansif olacağını gösterecek gen profilinin çıkması muhtemel bir gelecekte mümkün olabilecektir. Bireylerin hipertansif olmalarına yol açan aday genlerin tanımlanması için risk altındaki aileleri ve kan bağı olan çiftleri kapsayan çalışmalar yapılmaktadır. Bu genetik profil

çıkıncaya kadar epidemiyolojik çalışmalarla hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riski altındaki kişilerin tanımlanmasına devam edilecektir (7, 8).

Hipertansiyon gelişimi ile birçok genetik faktör arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırma yapılmış ancak tam sonuca ulaşılamamıştır. Bu genetik çalışmalarda tek bir genin sorumluluğu nadir olup sıklıkla birden fazla gen mutasyonu tanımlanmıştır (7-10). Anjiotensin Konverting Enzim (ACE) insersiyon (I)/delesyon (D) polimorfizmi bunlardan biridir (3, 11-14). Bazı çalışmalarda ACE I/D gen polimorfizmi DD genotip sıklığının hipertansif hastalarda artmış olduğu, bazı çalışmalarda iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık gibi hipertansiyonun neden olduğu komplikasyonlar ile ilişkili olduğu saptanırken (3, 9, 15), bir kısım çalışmada ise ACE geni ile HT arasında ilişki gösterilememiştir (16-22).

Çocuklarda yapılan çalışmalarda ailede hipertansiyon ile ACE geni DD genotipinin ilişkili olduğu ancak KB değerleri ve cinsiyet açısından farklı sonuçlar elde edildiği, bazı çalışmalarda ACE geni ile ailede HT ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (23, 24). ACE geni DD genotipi ile etnik, ırk, cinsiyet açısından farklı sonuçlar elde edilmiş (3, 11-14), toplumumuzda ailesinde esansiyel hipertansiyon olan normotansif çocuklarda ACE gen polimorfizmi sıklığı ve hipertansiyon ilişkisi henüz araştırılmamıştır.

Bu çalışmada ailesinde (anne, baba ya da büyükanne, büyükbaba) esansiyel hipertansiyon olan 7-17 yaşları arasındaki normotansif çocukların kan basınçları ve ACE geni I/D polimorfizmi saptanarak ACE gen polimorfizmi ile hipertansiyon arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım:

Erişkinde en az üç ölçümde kan basıncı değerinin 140/90 mmHg' nin üzerinde bulunması o kişinin hipertansif olduğunun delilidir (8). Çocukta ise; oturur durumda, dinlenmiş bir çocukta, uygun boydaki bir manşetle kan basıncı tekrar tekrar ölçüldüğünde (en az üç kez) sistolik ve diyastolik basınçların yaşa uyan kan basıncının 95. persentil değerinin üzerinde olması hipertansiyon olarak değerlendirilir (25, 26).

HT'u olan erişkin hastaların %95'inde bir neden saptanmayıp primer ya da esansiyel hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (3).

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 (27). 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 (28).

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. SKB'nda yıllık ortalama; erkeklerde 1.68 mmHg, kızlarda ortalama 1.47 mmHg, DKB'nda yıllık ortalama; erkeklerde 1.05 mmHg, kızlarda 0.98 mmHg artış olduğu saptanmıştır (29). Onsekiz yaşa kadar giderek yükselen SKB ve DKB değerleri bu dönemde ve erişkinlik sırasında, ortalamaya yakın değişmez bir persentil çevresinde seyreder (26).

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

2.2. Epidemiyoloji:

Gelişmiş ülkelerde erişkinlerin %20–30'unda hipertansiyon vardır. HT özellikle genç ve orta yaş gruplarında erkeklerde kadınlara göre biraz daha sıktır (31). ABD'de Afrika kökenli Amerikalılarda hipertansiyonun insidansı ve prevalansı beyaz populasyondakinden 1.5–2 kat fazladır (32).

Erişkinlerde görülen hipertansiyonun %95'nin nedeni esansiyel hipertansiyondur. Çocuklarda yapılmış çalışmalarda hipertansiyon prevalansı %1 ile %12.4 arasında değişmektedir (7, 33-37). Çocukluk döneminde görülen hipertansiyonda %75–80 oranında neden saptanabilmektedir. Bunların %80'i böbrek parankim ve damar duvarına ilişkin patolojilere bağlıdır. Çocuklarda nedeni belirlenemeyen hipertansiyon vakalarının %80–90'ı esansiyel hipertansiyondur (28).

Çocuk ve adolesanlarda EHT çoğu zaman asemptomatiktir, KB yüksekliği hafif düzeydedir, rutin fizik inceleme ya da atletik karşılaşma öncesindeki muayenelerde saptanır. Bu çocukların hafif ya da orta derecede obezitesi vardır ve 10 yaşın altında nadir görülür. Tanıda hastanın yaşı (çoğu zaman adolesan), kan basıncı seviyesinin yüksekliği (çoğu zaman hafif düzeyde), pozitif aile hikayesi, altta yatan hastalık semptom ve bulgularının olmaması EHT'u düşündürür (25, 26).

Ülkemizde çocukluk çağında hipertansiyon prevalansını belirlemek amacıyla yapılan çalışmaların sayısı sınırlıdır. Türkiye'nin çeşitli yerlerinde yaşayan okul çağı çocuklarında hipertansiyon prevalansı %6.2-12.3 olarak bulunmuştur (33-35). Ünsat'ın (29) 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. Kan basıncı değerlerinin her iki cinste de yaşla arttığı ve yaş, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. SKB ve DKB değerlerinde yıllık ortalama artış, erkek çocuklarda 1.68/1.05 mmHg, kız çocuklarında 1.47/0.98 mmHg olup erkeklerde kızlardan daha yüksek saptanmıştır. Mocan ve ark.(36) 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. (37) Diyarbakır bölgesinde 6–12 yaş grubu 1115 ilkokul çocuğunda % 2.6 olarak tespit etmişlerdir.

Çocukluk çağında hipertansiyon prevalansı bölgesel varyasyonlar, etnik grupların, diyet alışkanlıklarının, çevresel faktörlerin, ölçüm yöntemlerinin ve yaş gruplarının farklılığı gibi pek çok faktörden etkilenir (38-40).

Hipertansif kişilerde obezite, hiperinsülinemi, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus (DM), serebrovasküler hastalık, sigara içimi ve sedanter yaşam gibi başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere pek çok sistemik hastalığa ait risk faktörleri belirgin artmıştır (41). Hipertansiyon ateroskleroz için her yaşta temel bir risk faktörüdür: Framingham çalışmasında 45–62 yaşları arası kan basıncı 160/95 mmHg'nin üzerindeki erkekler; kan basıncı 140/90 mmHg ve altında olanlara göre beş kez artmış ateroskleroz riskine sahip bulunmuştur (42). Normotansiflere göre hipertansif hastalarda koroner kalp hastalığı iki kat, felç oluşumu sekiz kat fazla görülmektedir (43).

2.3. Kan Basıncı Ölçüm Tekniği:

KB ölçümünde direkt ve indirekt yöntemler kullanılmaktadır. Direkt yöntem pediatri ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde KB monitorizasyonu gereken hastalarda intraarteryel kateter yerleştirilerek yapılır. Günlük uygulamada sifigmomanometre, ossilometre ve doppler ultrasonografi gibi invazif olmayan teknikler kullanılır (38, 44). KB'nin sirkadyen ritm göstermesi, stabil olmaması, günün değişik saatlerinde farklı değerlerde olması, hipertansif olarak belirlenen kişilerin %20'sinde geçici KB yüksekliği olması nedeniyle, 24 saat boyunca KB ölçümü yaparak aralıklı yüksek olan KB'nı tespit etmek amacı ile ambulatuar KB ölçümü yapan aletler kullanılmaktadır (45).

Kan basıncı ölçülecek çocuk öncelikle rahat ve sakin pozisyonda olmalı, oturur pozisyonda (infantlarda supin pozisyonunda), sağ kolu tam olarak açılmalı ve destekle kalp hizasına getirilmelidir. Tansiyon aletinin manşonu kolu tam olarak sarmalı ve yaşa uygun manşon kullanılmalıdır (Bkz. Tablo 2.1.). Manşonun genişliği kolun %75'i kadar olmalıdır. Manşon nabzın

kaybolduğu basıncın 20 mmHg üstüne kadar şişirilir, daha sonra 2-3 mmHg/sn hızla basınç düşürülürken hekim brakiyal arter üzerinden steteskopla Korotkoff (K) seslerini dinler, ilk duyulan ses (K1–arterin açılma sesi) SKB değerini verir. DKB ise seslerin azaldığı (K4) ya da kaybolduğu (K5) ölçüm olarak tanımlanır. Adolesanda K5'in, çocuklarda ise K4'ün DKB olarak alınması önerilmektedir. Her muayenede KB en az iki defa ölçülmeli ve ortalaması alınmalıdır (46).

Tablo 2.1.: KB ölçümünde kullanılacak manşonların yaşa göre boyutları (27)

	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 üzeri	11.5-13	23
Erişkin	15	30

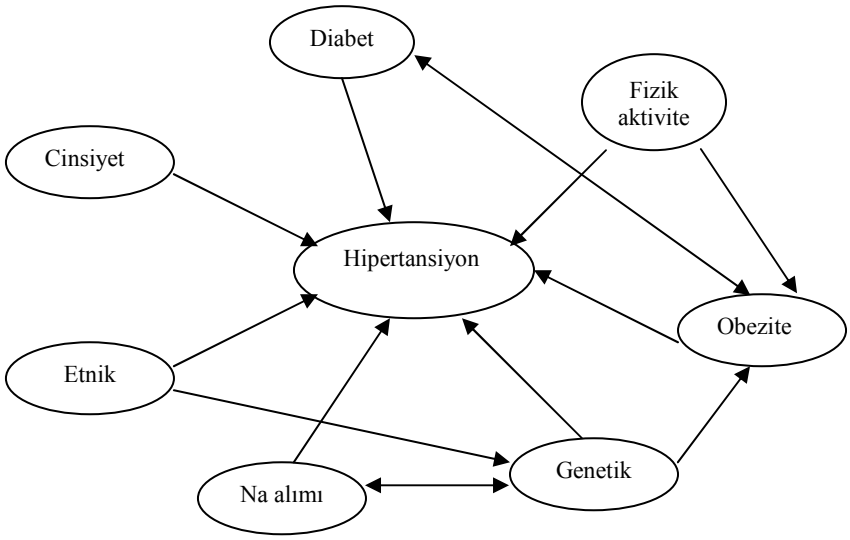
2.4. Hipertansiyon Patogenezi:

2.4.a. Kan Basıncı Regülasyon Mekanizmaları

Hipertansiyon, patogenezinde genetik ve çevresel birçok faktörün rol oynadığı multifaktöriyal bir hastalıktır (Bkz. Şekil 2.1.) (9).

Psikososyal streste olduğu gibi sempatik sinir sisteminin aktivitesinin artması, sodyum retansiyonuna neden olan hormonların ya da vazokonstriktör hormonların fazla üretimi, artmış renin sekresyonu sonucu artmış anjiotensin II (AT II) ve aldosteron üretimi, vasodilatörlerin (prostosiklin, nitrikoksit, natriüretik peptid gibi) eksikliği, vasküler tonusa etki eden kallikrein–kinin sisteminin değişen ekspresyonu gibi çeşitli hormonal değişiklikler sonucu HT gelişebilir (9, 10).

Uzun süre yüksek sodyumlu diyet, potasyum ve kalsiyumdan fakir diyet gibi çevresel ve renal sodyum (Na) dengesi, resistan damarlarda anormallikler, adrenerjik reseptörlerde değişiklik oluşmasıyla vasküler tonus ve hücresel iyon değişimine etki gibi genetik temelli çok sayıda patofizyolojik faktör hipertansiyon oluşumuna neden olabilir (10).



Şekil 2.1.: HT multifaktöriyel bir hastalıktır (9).

Kan basıncı artışı, damar duvarının gerilmesine bu da endoteliyal disfonksiyona, düz kas hücre hiperplazi ve hipertrofisine neden olur (42). 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 (47). 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. Lümende gelişen tromboz rekanalize olabilir veya iskemi gelişir. Bu mekanizma hipertansiyona bağlı hedef organ hasarının temelini oluşturur (8).

Kan basıncı artışının bir diğer sonucu hipertrofidir, sol ventrikülde konsantrik hipertrofi olur (48, 49). Zamanla sol ventrikül duvarının artan sertliği diyastolik doluşu engeller ve atım volümü azalır. Sonuçta sol ventrikül

duvar gerilimi ve oksijen sarfiyatı artar, yeterli kontraksiyon olmaz ve kalp yetersizliği gelişir (50).

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 (51).

Endoteliyal disfonksiyon, artmış oksidatif stres, vasküler remodeling ve azalmış komplians gibi vasküler yapı ve fonksiyonel anormallikler hipertansiyondan önce başlayabilir ve hipertansiyonun patogenezine katkıda bulunabilir (52).

Hipertansiyon genetik temele dayanan bir hastalıktır ya da kalıtsal biyokimyasal anormallikler sonucu oluşur. Bu oluşan fenotipler, kan basıncı yüksekliğinin şiddeti ve HT'un ortaya çıkış zamanı gibi çeşitli çevresel faktörler tarafından değiştirilebilir (50).

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 (8).

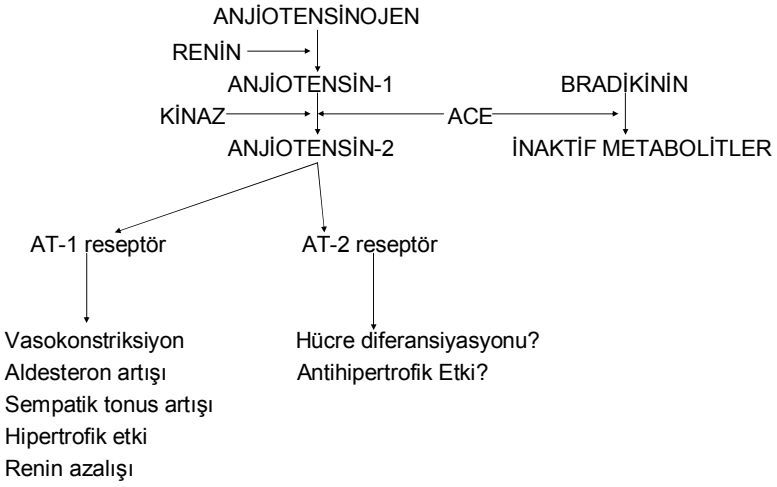
2.4.b. Kan Basıncını Etkileyen Faktörler :

- ✓ Kardiyak output
  - o Kalp hızı
  - o Strok volüm
  - o Venöz dönüş
  - o Miyokard kontraktilitesi
  - o Kan volümü
- ✓ Periferik direnç
  - o Adrenerjik sistem
  - o Dolaşan katekolaminler
  - o Diğer vazoaktif maddeler
  - o Asetilkolin

- Anjiotensin II
- Endotel ilişkili kontraktil faktör
- Kininler
- Nöropeptidler (nörotensin, Nöropeptid Y, substrat P)
- Nitrik oksit
- Oksitosin
- Prostonoidler (Prostoglandinler, lökotrienler, tromboksanlar)
- Serotonin
- Vazopressin (ADH)
- İyon ve hücresel regülatörler (Ca, Na, Cl, K, Mg, Mn ve diğer eser elementler, pH…vb)
- Hematokrit (viskozite)
- Reaktif oksijen türleri (7)

2.4.c. Renin–Anjiotensin-Aldosteron (RAA) Sistemi :

RAA sistemi kan hacmini ve basıncını düzenleyen en önemli sistemlerden biridir. Karaciğerden salgılanan plazma anjiotensinojeni böbrekte renin tarafından anjiotensin I'e dönüştürülür. Anjiotensin I de anjiotensin konverting enzim (ACE) tarafından anjiotensin II (AT II)'ye yıkılır (Bkz. Şekil 2.2.) (8). ACE aynı zamanda kininaz II olarak adlandırılır ve vazodilatör peptid olan bradikinini yıkar (3). Sistemik RAA sistemine ek olarak kan damarları, kalp, böbrek ve başka yerlerde, dolaşan renin ve anjiotensinojen seviyelerinden bağımsız olarak dokunun yapılandırılması gibi lokal etkiler yapan yerel RAA sistemi olduğuna dair kanıtlar vardır (8). RAA sisteminin parakrin bir sistem gibi fonksiyon gördüğü ve AT II'nin kalp dokusu gibi çeşitli hedef hücrelerde lokal RAA yan yolları ile üretildiği gösterilmiştir (53, 54). Bu yan yol karboksipeptidaz ve kemotripsin benzeri proteinazlar gibi nonspesifik enzimleri içerir. Bu enzimlerden biri olan serin proteaz AT II'nin dokudaki etkilerini katalize eder, miyokard, endotel ve mast hücrelerinde gösterilmiştir. Bu yan yol ile üretilen AT II, ACE inhibitörleri ile inhibe edilemez (55, 56).



Şekil 2.2.: Anjiotensin II oluşum ve etki mekanizmaları (3).

AT II'nin etkilerinin çoğu anjiotensin II reseptör tip 1 (AT R 1) üzerinden olur ve böylece vasküler düz kas kontraksiyonu ve hipertrofisini uyarır, kardiyak kontraktiliteyi artırır, santral ve periferik sinir sistemlerindeki sempatik sinir sistemlerini uyarır, nitrikoksit üretimini artırır, aldosteron ve vazopressin salınımına neden olarak susuzluğu arttırır (57). Böbrekte AT II tarafından AT R 1 reseptörünün uyarılması renal vazokonstriksiyona (özellikle efferent arteriol ve vazo rektada), böbrek kan akımında düşüşe ve renal vasküler dirençte artışa neden olur. AT II, aldosteron salgılanmasını artırarak ve proksimal tubule doğrudan etki ederek Na reabsorbsiyonunu artırır. Ek olarak AT II tubuloglomerüler geri besleme yanıtının duyarlılığını da artırır (58).

RAA sisteminin esansiyel hipertansiyondaki rolü komplekstir. Plazma renin aktivitesi (PRA) hipertansif hastaların %20'sinde artmışken, çoğunluğunda normal (%50) veya düşüktür (%30). Plazma renin seviyesi normal olan çoğu hastada PRA'si total vücut sodyumuyla uyumsuz bir şekilde yüksek olabilir. Bu durum hipertansiyonlu hastalarda Na kaybının PRA seviyelerindeki değişimi hızlandırdığı, Na infüzyonunun bu değişimi fazla etkilemediği gözlemine dayanmaktadır (59).

Sealey ve ark. (60) bu değişen PRA seviyelerinin nedeninin nefron heterojenitesi olabileceğini, bazı iskemik nefronların aşırı renin ürettiğini ve diğer fazla süzen nefronların da renin üretimini baskıladığını öne sürmüşlerdir. İskemik nefronlardan salgılanan aşırı renin dolaşıma girerek AT II açığa

çıkmasına yol açar, bu da diğer aşırı süzen nefronlarda uygunsuz vazokonstrüksiyon ve Na emilimine neden olur, Na tutulur, hipertansiyon gelişir. Ancak bu açıklamalar, zincirin bir kısmını oluşturur. Çünkü hipertansiyon ve komplikasyonlarının sık görüldüğü Afrika kökenli Amerikalılar ve yaşlılarda PRA görece düşüktür. Ama PRA'nın düşük olması RAA sisteminin çalışmadığını göstermez. Çünkü PRA'ya bakarak doku etkileri ve lokal hareketler görülemeyebilir.

AT II'nin damar duvarında doğrudan sitotoksik etkileri olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Bu etkilerin bazılarına proinflamatuar sitokin (interlökin 6 gibi) genlerinin ekspresyonunun aktivasyonu ve AT II tarafından transkripsiyon faktörünün aktivasyonu aracılık eder (61, 62). AT II'nin uzun süre infüzyonu ile oksidatif enzim olan nikotinamidadenindinükleotid-fosfatoksidazın (NADPH) arttığı gösterilmiştir. Bu enzim süperoksit iyon oluşumunu sağlar, aynı zamanda düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol aktivasyonunu sağlar ve monosit kemoatraksiyon protein (MCP) ve vasküler hücre adezyon molekül (VCAM) ekspresyonunu arttırır. Bu değişiklikler damar duvarında hasarlanma ve aterosklerotik değişikliklere neden olur (63).

The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) çalışmalarında ACE inhibitörlerinin kan basıncı ve kalp yetersizliğindeki vasküler komplikasyonlara etkileri araştırılmış, ACE inhibitörleri ile tedavi edilenlerin plaseboya göre kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü, inme riskini %20 azalttığı görülmüş, çalışma etik bulunmayarak erken sonlandırılmıştır. Bu çalışmada ACE inhibitörleri ile kan basıncındaki azalmaya oranla risk faktörlerinin daha etkin azaltıldığı, ACE inhibitörlerinin kan basıncını düşürmenin yanında vasküler yeniden yapılanmada önemli bir yer aldığı vurgulanmıştır (64).

2.5. Hipertansiyon ve Aile:

Kan basıncındaki artışta ailesel yatkınlık açıkça ortaya konmuştur. Hipertansiyonlu ebeveynlerin çocukları; adolesan dönemde daha belirgin olmak üzere yenidoğan döneminden itibaren normotansif ebeveynlerin çocuklarına oranla daha yüksek kan basıncına sahiptirler. 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 (7). Anne ve babasından birinde hipertansiyon varsa çocuklarda %28, ikisinde varsa %41 oranında hipertansiyon gelişebileceği, erişkin yaşa ulaştıklarında ise hipertansiyonlu olma oranının %65'e yükseldiği bildirilmektedir (5).

Hipertansiyon açısından potansiyel risk taşıyan çocukların saptanmasının amacı, erişkin dönemde oluşabilecek kalp ve böbrek hastalıklarını önceden saptamak ve önlemler almaktır. Beş-onyedi yaşları arasında 3312 çocuğun alındığı bir çalışmada, yaş, ırk ve cinsiyet gözönüne alındığında ailede HT öyküsü ile kan basıncı yüksekliği arasında belirgin korelasyon saptanmıştır (65). Başka bir çalışmada çocuklar dokuz yıl boyunca KB açısından takip edilmiş ve sadece ailede HT öyküsünün SKB için bağımsız bir belirleyici olduğu bulunmuştur (66). Çocuklarda KB 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 hastayı 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 (67).

Ambulatuar kan basıncı çalışmaları da hipertansiyonda aile hikayesinin önemini göstermiştir. Irk, cins ve boy sabit tutulduğunda sistolik ve diyastolik kan basıncı 90. persentilin 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 (68).

Ailesinde HT olan sağlıklı kişilerde bazı gen ekspresyonları spesifik biyokimyasal belirteçler yardımıyla saptanılabilir. Çalışmalarda prehipertansif yada hipertansif hastaların birinci derece akrabalarında bazı membran geçiş

anomalileri gösterilmiştir (69). Benzer şekilde ailesi nedeniyle hipertansiyona eğilimi olan kişilerde idrar kallikren atılımı düşük saptanmıştır. Genetik eğilimi nedeniyle ileride hipertansiyon oluşabilecek normotansif kişilerin belirlenmesi için klinikte fiziksel egzersiz ya da mental strese fazla artmış kan basıncı cevabı gibi bazı kriterler olmalıdır (8). Hipertansiyona genetik eğilimi olan kişilerin strese cevap olarak kan ve idrar katekolaminlerinin daha fazla yükseldiği gösterilmiştir. Bu kişilerin dışarıdan verilen norepinefrine de abartılı cevap verdiği gözlenerek; genetik yatkınlığın fiziksel ve psikolojik uyarılara hiperaktif sempatik sinir sistemi cevabı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (7). Ekspresyonu ile hipertansiyon oluşturulabileceği düşünülen genlerin bu kişilerde araştırılması ile daha oluşmadan hipertansiyon saptanabilir ve erken dönemde önlemler alınarak tedavi başlanabilir (8).

Hipertansiyona genetik yatkınlık bulunsa bile genetik bozuklukların ortaya çıkmasında olasılıkla çevresel faktörler de olaya katılmaktadır. Hipertansiyonun nedeni olarak suçlanan çevresel faktörler arasında; stres, şişmanlık, sigara, fiziksel aktivite azlığı ve fazla tuz tüketimi sayılabilir (42).

Erişkin dönemdeki hipertansiyonun köklerini çocukluktan itibaren aldığı artık bilinmektedir (7). Bogalusa kalp çalışmasında 3–31 yaş arası kaza sonucu ölen 85 kişinin otopsi incelemesinde antemortem serum total kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol seviyeleri ve SKB ile aorta ve koronerlerde yağlı çizgilenme arasında ilişki gösterilmiştir. Bu çalışma ile aterosklerotik hipertansif proçesin erken yaşta başladığı ve vasküler etkilenme derecesinin hipertansiyonu da içeren kardiyovasküler risk faktörlerinin antemortem seviyeleri ile korele olduğunu göstermiştir (70, 71).

1980'lerde yapılmış bir çalışmada kalp siklusu sırasında karotis artere ultrasonografi yapılmış ve arterin maksimal ve minimal çapları ölçülmüştür. Bu bulgulardan damarın genişleyebilme yeteneğinin tersi olan damar duvar sertliği anlamına gelen basınç süzen elastik mod (E_p) hesaplanmıştır. Ailede pozitif hipertansiyon öyküsü olan asemptomatik çocuklarda E_p (basınç süzen elastik mod–damar duvar sertliği) daha yüksek bulunmuştur (72).

Radice ve ark. (73) 14-18 yaşları arasında en az bir ebeveyni hipertansif 65 ve ebeveynleri normotansif 65, toplam 130 normotansif çocuğa egzersiz ve

mental stres test uygulamış ve SKB, DKB ve elektrokardiyogram bulgularını karşılaştırmıştır. Dinlenme döneminde her iki grubun bulguları farklı değilken, ebeveynleri hipertansif olan çocukların egzersizin maksimal noktasındaki ortalama SKB değerleri daha yüksek bulunmuştur. Ebeveynleri hipertansif olanlarda egzersiz sırasında SKB, DKB ve kalp hızı normotansif olanlara göre az da olsa yüksektir. Mental stres sırasında belirgin fark bulunmamıştır. Bu çalışma dinamik egzersiz sırasında SKB cevabının risk grubunda HT için iyi bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür.

Radice ve ark. (74) B mod ekokardiyografik çalışmalarında ebeveynlerinden biri hipertansif olan 51 normotansif çocuk ile; yine normotansif olan ve ebeveynleri de normotansif 51 çocuğu, sol ventrikül yapısı ve fonksiyonları açısından karşılaştırmıştır. Hipertansif ebeveynlerin çocuklarında, kendileri ve ebeveynleri de normotansif olan çocuklara göre belirgin derecede kalın interventriküler septum ve arka duvar, sol ventrikül kitlesinde ve yüzeyinde artış saptanmıştır. Sonuçta bu olgularda zarara uğrayacak hedef organ olan sol ventrikül hipertrofisinin, hipertansiyona yatkınlığı olan genç kişilerde daha hipertansiyon gelişmeden önce saptanabileceği vurgulanmıştır.

Kılıç ve ark.'nın (75) 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 ölçümleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. 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.

Çocuklarda ve genç erişkinlerde sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı ve azalmış komplians gibi kardiyovasküler yapı ve fonksiyondaki bazı değişiklikler kan basıncı seviyesinden bağımsız ve hatta kan basıncı yükselmeden önce ortaya çıkabilir. Bu miyokardiyal ve kan damarı

değişiklikleri daima kan basıncının yükselmesinden sonra oluşmaz ve bu da bu değişikliklerin her zaman basınç artmasına bir yanıt olmadığını gösterir. Bunlar daha çok yüksek kan basıncına da neden olan komplike genetik ve çevresel faktörlerin bir sonucudur (76).

2.6. Hipertansiyon ve Genetik:

Hipertansiyondaki ailesel yatkınlığı gösteren epidemiyolojik çalışmalar KB'daki değişimin genetik yönünü göstermiştir (10). İkizlerde yapılan çalışmalarda, KB'nın ebeveynler ile korelasyon gösterdiği, bu durumun monozigot ikizlerde dizigot olanlara göre daha belirgin olduğu belirtilmiştir (7). Benzer şekilde biyolojik ve evlatlık çocuklar ile yapılan çalışmalar sonucunda KB'nın akrabalarının KB ile korele olduğu saptanmıştır. Yani KB yüksek olan ebeveynin çocuğunun KB'ı yüksek, KB düşük olan ebeveynin çocuğunun KB'ı düşük olma eğilimindedir. Yapılan çalışmalar KB üzerine tek bir genin etkili olmadığı, HT etyolojisinin poligenik olduğunu düşündürmüştür (7-10).

Hipertansiyon geni veya gen gruplarını izole etme çalışmaları yıllardır sürmektedir. Kimin hipertansif olacağını gösterecek gen profilinin çıkması muhtemel bir gelecekte mümkün olacaktır. Bireylerin hipertansif olmalarına yol açan aday genlerin tanımlanması için risk altındaki aileleri ve kan bağı olan çiftleri toplayan çalışmalar yapılmaktadır. Bu genetik profil çıkıncaya kadar epidemiyolojik çalışmalarla hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riski altındaki kişilerin tanımlanmasına devam edilmelidir (8).

Yapılan çalışmalarda kan volümü ve/veya vazokonstriksiyona etki ederek HT oluşumuna katkıda bulunan RAA sistemi, natriüretik peptid, endotelin gen anormalliklerini içeren en az 25-30 gen mutasyonu tanımlanmıştır (7-10) (Bkz. Tablo 2.2.). Endoteliyel nitrik oksit sentaz, hücre membranı iyon transportunda rol alan alfa adesin, hücre iskelet proteini gen polimorfizmleri ile HT ilişkisi çalışmalarda araştırılmaktadır (3).

Tablo 2.2.: Hipertansiyon ile ilişkilendirilen ya da ilişkisi araştırılan genler (9).

İlişkili mekanizma	*Genler*	*Polimorfizm*	*Kromozom*
Renin anjiotensin sistemi	Anjiotensinojen	C-532T; G-6A;T174; M235T	1
	Anjiotensin konverting enzim	Alu delesyon/insersiyon intron 16	17
	Anjiotensin II tip 1 reseptör (AT1R)	A1166C	3
	Aldosteron sentaz (CYP11B2)	C344T	8
Sempatik sinir sistemi	α2b adrenerjik reseptör	Glu delesyon/insersiyon 297-309	2
	β1 adrenerjik reseptör	Arg 38961y Ser 4961y	10
	β2 adrenerjik reseptör	Arg 1661y Gln276lu	5
G protein sinyali	β3 subünite	C825T	12
	G protein coupled reseptör kininaz 4	R65L; A142V; A486V	4
Vazoaktif peptidler	Endotelyal nitrik oksit sentaz	T-786C; G894T	7
	Karbamil-fosfat sentaz	T1405N	2
	Endotel ilişkili relaksasyon faktörü	R139K; K269F; K399R	10

RAS (Renin-anjiotensin sistemi) kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda önemli rol oynar. RAS'i oluşturan renin, aldosteron sentaz, anjiotensinojen (AGT), ACE ve anjiotensin II reseptör 1 (AT R 1) ve 2 (AT R 2) genleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırılmaktadır (15). Bunlardan ACE gen polimorfizmi DD ve DI

genotiplerinin hipertansiyon açısından artmış risk ile ilişkili olduğu iddia edilmiş; ancak doğruluğu kanıtlanamamıştır. D alelinin artmış serum ACE seviyesi, ateroskleroz ve renal mikrovasküler komplikasyonlar için belirteç olduğuna dair güvenilir deliller vardır. Anjiotensin II reseptör 1 (AT R 1) gen polimorfizmi de tanımlanmış ancak yüksek kan basıncı ile ilişkisi çelişkide kalmıştır. Epiteliyal Na kanal (ENAC) geni de esansiyel hipertansiyonlu hastalarda çalışılmaktadır. Henüz bu kanalın mutasyonu ile yüksek basınç arasında ilişki bulunamamıştır (3).

2.7. ACE Gen Polimorfizmi:

ACE geni insanda 17. kromozomun uzun kolunun 23 bölgesinde (17q23) lokalize olmuştur. Bu gen 21 kilobaz büyüklüğünde olup 26 ekzon ile 25 introndan oluşur.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada Rigat ve ark. (77) akraba olan yetişkin bireylerde plazma ACE seviyesinin ailesel benzerlik gösterdiğini tesbit etmiştir. Bu yüzden plazma ACE seviyesinin belirlenmesinde genetik çok önemli bir faktördür. Farklı büyüklükte iki ACE alleli keşfedilmiştir. ACE geninin 16. intronunun 287 bp DNA dizisinin varlığında insersiyon, yokluğunda ise delesyon alleli bulunur. İnsersiyon I sembolü ile insersiyondan daha küçük delesyon ise D sembolü ile gösterilmiştir. ACE gen polimorfizminde üç tip genotip vardır: Bunlar insersiyon homozigot II, delesyon homozigot DD, heterozigot ID'dir.

2.7.a. ACE Gen Polimorfizminin Fizyolojik Etkileri :

Kardiyovasküler hastalıklar açısından düşük risk taşıyan sağlıklı topluluklarda gen polimorfizminin çalışılması bu genin fizyolojik etkilerini anlamaya yardımcı olur.

Goyagay ve ark. (78) çalışmasında Avustralyalı atletlerde ACE geni II genotipinin belirgin yüksek olduğunu saptamış, ACE geni II genotipi ile azalmış ACE seviyesinin kardiyak ardyükü azalttığını ve patolojik ventriküler hipertrofi riskini azaltmış olabileceğini öne sürmüştür.

Japonlar, Amerikalı Kızılderililer ve Samoalılar gibi bazı toplumlarda kardiyovasküler hastalık ve komplikasyonlarının görülme sıklığı düşüktür. Bu

toplumlarda yapılan çalışmalarda ACE geni DD polimorfizmi sıklığı düşük bulunmuş ve azalmış kardiyovasküler hastalık ile düşük D alleli sıklığı arasında ilişki olduğu düşünülmüştür (79).

Bir başka çalışmada Schachter ve ark. (80) ortalama yaşları 100.7 olan 338 Fransızda artmış DD genotipi saptanmıştır. Buna karşılık kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olarak düşünülen D allelinin uzun dönemde nöropeptidleri parçalama gibi nöroendokrin yada sitotoksik T lenfositlere etki ederek immunomodülatör gibi koruyucu etkilerinin olabileceği düşünülmüştür. ACE geni DD polimorfizminin bu koruyucu etkisi RAA sistemi yada kinin-kallikrein sistemi üzerinde ACE'nin başka biyolojik fonksiyonlar ile ilişkili olabileceği; bu bağlamda ACE geni ile benzer şekilde 17q23'de kodlanan ve ACE ile güçlü bağlantısı olan büyüme hormonunun sağlıklı ve uzun yaşamda rol alabileceği öne sürülmüştür.

2.7.b. ACE Gen Polimorfizmi ile İlişkili Hastalıklar:

2.7.c. ACE Gen Polimorfizmi ve Koroner Arter Hastalığı:

ACE geni DD genotipinin, koroner arter hastalığı için artmış risk ile ilişkili olabileceği düşünülmüş, bazı çalışmalarda prematür koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, prematür miyokard infarktüsü ile ilişkisi gösterilmiştir.

Cambien ve ark.'nın (81) çalışmasında MI geçirmiş hastalarda ACE geni DD genotipi sıklığının belirgin artmış olduğu ve bu genotipli hastaların plazma ACE seviyelerinin kontrollere göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır. ECTIM (Etude Cas-Temoin de I'Infarctus du Myocarde) çalışma grubunun ACE geni DD genotipinde miyokard infarktüsü riski %8 iken bu çalışmada %35 olarak bulunmuştur. Ayrıca ECTIM çalışmasında ebeveynlerinde MI olan çocukların kontrol grubuna göre üç kez daha yüksek oranda DD genotipine sahip olduğu saptanmıştır (82).

Larousse ve ark. (83) esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ACE genotipi ve vasküler inflamasyona işaret eden belirteçleri araştırmıştır. Organ hasarı bulunmayan ve henüz tedavi görmeyen 39 hastada (ortalama yaş 40) serum intraselüler adezyon molekülü tip 1 (ICAM 1), vasküler hücre adezyon

molekülü tip 1 (VCAM 1), P–selektin, E-selektin, monosit kemoatraksiyon proteini (MCP), matriks metalloproteinaz (MMP) 1, 2, 9, metalloproteinaz doku inhibitörü (TİMP) ve ACE genotipi çalışılmıştır. DD genotipinde P-selektin, E-selektin, ICAM 1 ve VCAM 1 plazma konsantrasyonları artmış saptanmış, MMP ve TİMP seviyelerinde fark bulunmamıştır. ACE geni DD genotipi olan hipertansiyon hastalarında serum aterosklerotik belirteç olan selektin ve adezyon moleküllerinin arttığı, bu değişikliklerin hipertansiyon ile ilişkili aterosklerotik komplikasyonlara işaret edebileceği vurgulanmıştır.

Yapılan çalışmalarda; ACE gen polimorfizminin fatal miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölüm açısından artmış risk faktörü olabileceği, bunu ACE'nin RAS ve adrenerjik sistemde regülatör rol oynayarak, vazokonstriksiyona sekonder oluşan aritmilere bağlı miyokardiyal etkilenme sonucu olabileceği öne sürülmüştür (84).

ACE gen polimorfizmi ile hastalıklar arası pozitif ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışmaya karşın bazı çalışmalar ve metaanalizlerde bu ilişki bulunamamıştır. Lindpaintner ve ark. (85) ACE genotipi ile miyokard infarktüsü ve diğer iskemik kalp hastalıklarının ilişkisini araştırmış, 22071 kişinin on yıllık takibinde 1250 erkekte iskemik kalp hastalığı gelişmiştir. D genotipi taşıyan hastalarda iskemik kalp hastalığı riski artışının fark edilir boyutta olmadığı gözlenmiştir. ACE ile koroner hastalıklar arasındaki pozitif ilişkinin gösterildiği çalışmalarla çelişen bu sonuç, otoriteler tarafından; hastaların çalışmaya alınış kriterlerinin farklı olması yada Kuzey Amerika toplumunun Avrupa toplumuna göre daha heterojen genetik yapıları olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Angerholm–Larsen ve ark. (86) 46 çalışmayı içeren metaanalizlerinde beyazlarda ACE genotipi, plazma ACE seviyesi, kan basıncı, miyokard infarktüsü, iskemik kalp hastalığı, iskemik serebrovasküler hastalık için risk faktörlerini araştırmıştır. D alleli ile plazma ACE seviyesinin korelasyonu dışında; kan basıncı, iskemik serebrovasküler olay ve iskemik kalp hastalığı ile korelasyon kurulamamıştır. Ancak otörler bunun, çalışmalarda ACE inhibitör kullanım öyküsünün sorgulanmamasına bağlı olabileceğini, çünkü ACE inhibitörlerinin plazma ACE seviyesi, kan basıncı ve iskemik kardiyovasküler

hastalık riskine etki edeceğini öne sürmüşlerdir. Bu metaanaliz çalışmasını sınırlayan bir başka nokta ise çalışmaya nonfatal vakaların alınmasıdır. Eğer DD genotipi koroner arter hastalığı ve fatal MI ile ilişkili ise metaanalizin sonucu tahminlerden daha düşük olacaktır. Evans ve ark.'nın (86) çalışmasında; fatal MI hastalarında artmış D alleli saptanmış ancak kriterleri uymadığı için metaanalize alınmamıştır. Bu metaanalizin katı kriterleri nedeniyle bir çok pozitif ilişki gösteren çalışma metaanalize alınmamıştır.

Çalışma ve metaanalizlerdeki negatif ilişki; koroner arter hastalığı ve MI oluşmasında genetik ve çevresel pek çok faktörün katkıda bulunduğunun altını çiziyor ve bütün toplumlarda risk artışının tek bir gen polimorfizmine bağlanması düşüncesini ortadan kaldırıyor. Buna karşın bazı seçilmiş toplumlarda ACE gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalıklarda risk artışı belirgin olabilir (87).

2.7.d. ACE Gen Polimorfizmi ve Sol Ventrikül Hipertrofisi (SVH) :

Sol ventrikül hipertrofisi kardiyovasküler morbidite ve mortalitede güçlü, bağımsız bir risk faktörüdür. SVH primer olarak kronik hipertansiyon sonucu oluşur, ama bazı genetik faktörler de rol oynar (88).

Schunkert ve ark. (89), Iwai ve ark. (90), Prasad ve ark. (91) ACE genotipi ile SVH ilişkisini araştırmış, DD genotipinin normotansif erkeklerde SVH gelişmesinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Dursunoğlu ve ark. (92) 49 sağlıklı genç erkekte (ortalama yaş 22 yıl) ACE genotipi ve ekokardiyografik inceleme ile sol ventrikül kitlesi, boyutları, sistolik fonksiyonlar ve aralarındaki ilişkiyi araştırmıştır. ACE geni DD genotipine sahip sağlıklı genç erkeklerde interventriküler septum, sol ventrikül arka duvar kalınlığı, sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül kitle indeksi artmasa bile DI ve II genotipleri gruplarına göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. ACE geni DD genotipine sahip kişilerin fazla ACE aktivitesi nedeniyle yaşamlarının ileriki yıllarında çevresel faktörlerin (HT, obezite) de etkisi ile sol ventrikül hipertrofisine aday olabilecekleri belirtilmiştir.

Sistemik RAA sistemine ek olarak kan damarları, kalp, böbrek ve başka yerlerde, dolaşan renin ve anjiotensinojen seviyelerinden bağımsız olarak dokunun yapılandırılması gibi lokal etkiler yapan yerel RAA sistemi olduğuna

dair kanıtlar vardır (53-56). Artmış kardiyak ACE ve AT II konsantrasyonu ve lokal RAS aktivitesi, sistemik dolaşımdaki ACE, AT II konsantrasyonu ve RAS aktivitesinden daha önemli olduğu öne sürülmüştür. ACE geni DD genotipi taşıyan hastalarda bu etkiler daha belirgindir. Artmış kardiyak AT II seviyesi; düz kas hücre hipertrofisi ve hiperplazisini tetikleyebilir, endoteliyal disfonksiyon, miyokard hücreleri üzerine direkt toksik etki, ventriküler dilatasyon ve remodeling, fibroblast proliferasyonunun stimülasyonu, artmış sol ventrikül ardyükü, bozulmuş diyastolik relaksasyon, vazokonstriksiyon ve sempatik sinir sistemi aktivasyonuna neden olabilir (93, 94).

2.7.e. ACE Gen Polimorfizmi ve Venöz Tromboz :

Philipp ve ark. (95) total diz artroplastisi uygulanan hastalarda ACE DD genotipinin tromboz için güçlü risk faktörü olduğunu gözlemlemiş, ACE gen polimorfizminin faktör 5 leyden mutasyonu ve 5, 10 metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu gibi postoperatif venöz tromboz ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Diley ve ark. (96) Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde ACE geni DD genotipi ile venöz tromboz arasında üç kat fazla risk artışı saptamıştır.

DD genotipi ile tromboz riskindeki artış klinikte ve muhtemel terapötik anlamda bir çok soruyu da beraberinde getiriyor. ACE gen polimorfizmi DD genotipi ile venöz tromboz riskinin anlaşılabilmesi için güçlü rasyonel çalışmalara ihtiyaç vardır (95).

2.7. f. ACE Gen Polimorfizmi ve Nefropati :

RAS gen polimorfizminin böbrek hastalıkları oluşumu ve ilerlemesindeki rolü pek çok çalışmada ele alınmıştır. RAS'da santral rol oynayan ACE gen polimorfizmi renal hastalıkların oluşumunda genişce ele alınmıştır.

Schmidh ve Ritz (97), Yashido ve ark. (98); ACE geni DD genotipli hastalarda diyabetik nefropatinin daha hızlı ilerlediğini göstermiş, ACE geni DD polimorfizminin diyabete bağlı kronik böbrek yetmezliğine ilerleyişte genetik belirteç olabileceğini öne sürmüştür.

Diyabete bağlı olmayan renal hastalıkları da kapsayan kronik renal hastalıklarda ACE inhibitörleri ile proteinüride belirgin azalma gösterilmiştir. ID ve II genotipli hastalarda proteinüride belirgin azalma varken DD genotipinde bu renoprotektif etkiye direnç gözlenmektedir (98-100).

Diyabetik ve nondiyabetik nefropatide ACE genotip tayini konusunda henüz fikir birliği sağlanamamıştır. Bu yönde sınırlı sayıda hasta verisi mevcuttur. Geniş prospektif çalışmalarla ACE gen polimorfizminin renal hastalıklara ve tedaviye yanıta etkisinin araştırılması faydalı olacaktır (101, 102).

2.7.g. ACE Gen Polimorfizmi ve Hipertansiyon:

Hipertansiyon gelişimi ile birçok genetik faktör arasında araştırma yapılmış ancak tam sonuca ulaşılamamıştır. Bu genetik çalışmalarda sıklıkla tek bir genin sorumluluğu nadir olup sıklıkla birden fazla gen mutasyonu tanımlanmıştır (7-10). ACE I/D polimorfizmi bunlardan biridir. ACE gen polimorfizmi ve esansiyel hipertansiyon arasındaki ilişki çelişkilidir. Farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalarda allelik dağılım ile ilgili farklı sonuçlar çıkmıştır (3, 11-14). Pek çok çalışmada (16-22) hipertansiyon ve ACE seviyesi yada ACE genotipi ile korelasyon bulunamamışken, bazı çalışmalarda ACE geni DD genotipi ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (11-14, 16, 103-105).

O'Donnell ve ark.'nın (103) yaptığı çalışmada; hipertansif erkeklerde ACE geni DD genotipi ile DKB yüksekliği arasında ilişki bulunmuş, hipertansiyonlu hastada DD genotipinin istatistiksel anlamlı arttığı saptanmıştır. Kadınlarda benzer ilişki gözlenmemiş, cinsiyet ayırımındaki mekanizma anlaşılamamıştır. DD genotipinin hipertansiyona nedensel delil olarak yeterli olmadığı, daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

Fornage ve ark. (23) ailede hipertansiyon öyküsü olan 583 çocukta (ortalama yaş 14.8 yıl) anjiotensinojen (AGT), renin, ACE ve anjiotensin II reseptör 1 (AT R 1) gen polimorfizmleri çalışmıştır. Erkeklerde ACE geni ile DKB ve OKB arasında güçlü ilişki saptanmış, kızlarda bu ilişki

gösterilememiştir. AGT, renin, AT R 1 genleri ile kan basıncı arasında ilişki bulunmamıştır.

Higaki ve ark. (11) Japonlarda ACE geni DD genotipini hipertansiyonlu erkeklerde, sınırda hipertansif yada normotansiflere göre belirgin yüksek bulmuştur. Tibet halkında ise kadınlarda ACE geni DD genotipi ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki bulunmuş; DKB, SKB ve OKB bu grupta belirgin yüksek saptanmıştır (12). Çin'de EHT ve ACE geni I/D polimorfizm ilişkisini araştıran 18 çalışmayı kapsayan metaanalizde ACE geni DD genotipinde esansiyel hipertansiyon sıklığının arttığı saptanmıştır (13).

İtalya'da yapılan çalışmada 25–55 yaşları arasında 684 sağlıklı gönüllüde ACE genotipi belirlenmiş ve altı yıl sonra kişiler tekrar değerlendirilmiştir. ACE geni DD genotipi olanlarda hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık (koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği) sıklığı belirgin yüksek saptanmıştır (14). Bloem ve ark. (104) ACE gen polimorfizmi ve serum ACE aktivitesinin ırksal farklılığını araştırmış, beyaz ırkta D alleli bulunan çocuklarda serum ACE seviyesini ve DKB' i anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Siyah ırkta ACE gen polimorfizmi ile KB ve serum ACE aktivitesi arasında ilişki saptanmamıştır.

Ağaçhan ve ark. (105) Türk toplumunda hipertansiyon ile RAS gen polimorfizmlerinin ilişkisini araştırmış; ACE gen polimorfizmi, anjiotensinojen (AGT) geni M 235 T / T 174 M polimorfizmi ve anjiotensin II tip 1 reseptör (AT R 1) geni A1166 C polimorfizmini incelemiştir. ACE geni D alleli, AGT geni M 235 T polimorfizmi, AGT geni 174 M polimorfizmi ve AT R 1 alleli yüksek bulunmuş ve Türk toplumunda RAS genlerinin etkileşiminin hipertansiyon oluşumunda önemli olduğu vurgulanmıştır. Ata ve ark.'nın (106) çalışmasında HT ile ACE gen polimorfizmi arasında ilişki bulunmamış ancak ACE geni DD genotipi olanlarda ile serum ACE seviyesinde anlamlı yükseklik olduğunu saptanmıştır.

Çocuklarda yapılan çalışmalarda ise Franken ve ark. (107) ebeveyni hipertansif 40 normotansif öğrenci ile ebeveyni normotansif 40 normotansif sağlıklı tıp öğrencisinin ACE gen polimorfizmi ve ekokardiyografi bulguları karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında ACE genotipi arasında fark yokken,

hipertansif ebeveynlerin çocuklarında interventriküler septum kalınlığı artmış bulunmuştur. Petrovic ve ark. (108) 8–19 yaşları arasında 57 esansiyel hipertansiyonlu çocukta ACE gen polimorfizmi, anjiotensinojen geni M 235 T polimorfizmi ve anjiotensin II tip 1 reseptör geni A 1166 C polimorfizmini incelemiştir. Esansiyel hipertansiyonlu çocuklarda anjiotensinojen geni M 235 T polimorfizmi dominansı saptanmış ve M 235 T gen polimorfizminin obezite ile etkileşerek çocuklarda hipertansiyon açısından risk oluşturabileceği öne sürülmüştür.

İlk kez miyokard infarktüsü için ACE geni DD genotipinin risk artışı göstermesi ile yoğun klinik çalışmalar başlamıştır. Geniş çaplı çalışmalarda pozitif ilişki bulunmuşken, bazı çalışmalarda bu sonuca varılamamıştır. Metaanalizler de bu çelişkiyi çözememişlerdir. Bu çelişkili sonuçları açıklamak için yapılan çalışmalarda da önemli sınırlamalar mevcuttur.

İleriki yıllarda insan genom projesinin tamamlanması ile RAS polimorfizminin klinik önemi ortaya çıkacak ve kardiyovasküler hastalık açısından kompleks genetik profil ve risk faktörleri belirlenebilecektir (66).

3-MATERYAL VE METODLAR

Eskişehir il merkezinde bulunan bir ilköğretim okulu ve bir lise düzeyindeki iki okuldan 7–17 yaşları arasındaki 147 erkek, 229 kız olmak üzere 376 çocuk çalışmaya alındı. Ailesinde EHT olan çocukların 92'si erkek, 141'i kız toplam 233 vaka çalışma grubu ve 55'i erkek, 88'i kız toplam 143 çocuk kontrol grubu olarak ayrıldı. İstatistiksel olarak Eskişehir topluluğunu yansıtacak kesitsel grup alındı.

Çalışma öncesi sınıflara gidilerek öğrencilere çalışma hakkında bilgi verildi ve ebeveynlere ulaştırılmak üzere çalışma bilgi formu dağıtıldı.

Çalışma gününde ebeveynlerle bire bir görüşülerek ailede esansiyel hipertansiyon öyküsü sorgulandı. Ailede esansiyel hipertansiyon öyküsü, ebeveynlerden birinde ya da ikisinde veya ebeveynlerin anne–babalarında (büyünanne–büyükbaba) esansiyel hipertansiyon bulunması olarak tanımlandı. Anne ve/veya babası birinci düzey, ebeveynlerin anne (büyükanne) ve/veya baba (büyükbaba) ve var ise ebeveynlerin kardeşi (teyze, dayı, hala, amca) ikinci düzey akrabalık olarak tanımlandı. Esansiyel hipertansiyon tanısı doktor tarafından konulmuş, bir hastane tarafından takip edilen, düzenli antihipertansif ilaç kullanan ve hipertansiyon nedeni saptanamamış bireyler olarak belirlendi ve ebeveynlerin başka bir kardiyovasküler ya da kronik hastalığı olmaması kriter alındı.

Çalışmaya katılmayı kabul edenler; birinci düzey akrabasında esansiyel hipertansiyon öyküsü olan, ikinci düzey akrabasında esansiyel hipertansiyon öyküsü olan ve kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Kontrol grubu, ailede hipertansiyon öyküsü olmayan sağlıklı çocuklar olarak seçildi. Çalışma ve kontrol grubunda bütün çocukların normotansif olmaları ve herhangi bir kronik hastalığının (astım, diyabetes mellitus, böbrek hastalığı vb.) olmaması kriter alındı.

Çocukların fizik muayeneleri yapıldı, normal olanlar çalışmaya alındı. Normal muayene bulguları olmayanlar çalışma grubuna alınmadı.

Pediatri araştırma görevlisi ve önceden çalışma hakkında eğitim almış intern doktorlardan oluşan bir ekip halinde okullara gidilerek; ayakkabısız olarak dik pozisyonda standart boy ölçme skalası ile boy, ayakkabısız ve

minimal içeri kıyafetleri ile günde birkaç kez kalibre edilen bir baskül ile ağırlık ölçüldü. Çocukların vücut kitle indeksi (VKİ) ağırlık(kg)/boy^2(m^2) formülü ile hesaplandı.

Kan basıncı ölçümleri oturur pozisyonda, en az beş dakika dinlendikten sonra sağ koldan ve uygun boyutta manşon kullanılarak sfigmomanometre ile yapıldı. Kan basıncı ölçümünde standardizasyonu sağlamak amacıyla aletler kalibre edildikten sonra bu ölçümü yapabilecek eğitime sahip yukarıda sözü edilen ekip tarafından kan basıncı ölçümleri yapıldı. Kullanılan manşonların üst kolun 2/3'si kadar genişlikte ve kolu tamamen saracak uzunlukta olmasına dikkat edildi. Manşon brakiyal nabzın kaybolduğu basıncın 20 mmHg üstüne kadar şişirilip 2–3 mmHg/sn hızla basınç azaltılarak, brakiyal arter üzerinden steteskopla Korotkoff sesleri alındı. Sistolik basınç değeri olarak Korotkoff faz 1, diyastolik basınç değeri olarak 12 yaşına kadar olan çocuklarda Korotkoff faz 4, 12 yaşından büyük çocuklarda faz 5 değerleri alındı. Her öğrenciden iki kez kan basıncı ölçülerek ortalaması kaydedildi. OKB= (SKB-DKB)/3 + DKB formülü ile hesaplandı. Kan basıncı değerlendirmesinde kan basıncının etnik etkilenimi gözönüne alınarak Ünsat'ın (29) Eskişehir il merkezi ve ilçelerinde 4026 çocuk ile yaptığı çalışmanın yaşa göre kan basıncı persentil değerleri kullanıldı (Tablo 3.1.)*.

Her olgudan antekubital venden ACE gen polimorfizmi için EDTA'lı tüpe 2 cc kan alınarak ESOGÜ Genetik Anabilim Dalı'na ulaştırıldı. Hasta ve kontrollere ait genomik DNA'lar periferik kandan QIAmp DNA Blood Mini Kit kullanılarak izole edilmiştir. İnsan ACE geni kromozom 17q23'de lokalizedir. I/D polimorfizminde tanımlanmış I ve D alelleri genin 16. intronunda lokalizedir. Onaltıncı intron üzerindeki bu polimorfizm bölgesini çoğaltmak üzere, 5 µl 10X PCR Buffer (Sigma P-2192), her bir nükleotitten 0,2 mM içeren 5 µl dNTP karışımı (Promega), F: 5'- CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT- 3' ve R: 5'- GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T- 3' primerlerinden 4'er pmol ile 0.3 µl Taq polimeraz (Sigma D- 6677) enzimi içeren karışıma 5 µl DNA eklenmiş ve ddH_2O ile 50 µl'ye tamamlanmıştır.

---

* Tablo EKLER bölümünde yer almaktadır.

Amplifikasyon için reaksiyon karışımı 95^{o}C'de 5 dk ilk denatürasyonun ardından, 94^{o}C'de 1 dk, 58^{o}C'de 1 dk ve 72^{o}C'de 1dk'dan oluşan 35 döngü sonrasında 72^{o}C'de 7 dk son uzamaya tabi tutulmuştur. Elde edilen ürünler %2'lik agoroz jel elektroforezi ile ayrılmıştır. İnsersiyon varlığında (I alleli) 490 bç'lik fragmentler gözlemlenirken (II genotipi), insersiyon yokluğunda (D alleli) 190 bç'lik fragmentler gözlemlenmiştir (DD genotipi); 490 bç'lik ve 190 bç'lik fragmentlerin birlikte görülmesi de ID polimorfizmi olarak değerlendirilmiştir (ID genotipi) (109).

İstatistiksel değerlendirme için SPSS for Windows 13.0 programı kullanılmıştır. Karşılaştırmalar için bağımsız t testi ve ki-kare testi, korelasyon için pearson korelasyon testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

Ailesinde (birinci ve ikinci düzey akrabasında) EHT öyküsü olan çalışma grubu ile kontrol grubunun antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy, VKİ), nabız hızları, SKB, DKB, OKB değerleri ve ACE gen polimorfizmleri belirlenerek, gruplar birbirleri ile bu paremetreler yönünden karşılaştırıldı. Ailede EHT öyküsü olan normotansif çocuklar ve kontrol grubunda ACE gen polimorfizmi sıklığı ve kan basıncı ile ilişkisi araştırıldı.

ESOGÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 08.07.2005 tarihinde onay alınmıştır.

4-BULGULAR

Bu çalışma; Eskişehir il merkezinde 7–17 yaşları arasındaki 147'si erkek, 229'u kız toplam 376 çocukta yapılmıştır. Ailesinde EHT olan çocukların 92'si erkek (ortalama yaş 13.3±2.4 yıl), 141'i kız (ortalama yaş 13.9±2.6 yıl) olmak üzere toplam 233 çocuktan (tablo 4.1.) oluşmaktaydı.

Tablo 4.1.: Ailesinde EHT olan çocukların ve kontrol grubunun özelliklerinin cinsiyet açısından karşılaştırılması.

	Ailesinde EHT		*Kontrol*		*p**	
	Erkek (n=92)	*Kız (n=141)*	*Erkek (n=55)*	*Kız (n=88)*	*Erkek*	*Kız*
Yaş (yıl)	13.3±2.4	13.9±2.6	14.2±3.2	13.8±3.2	p>0.05	p>0.05
VA (kg)	48.4±14.4	46.0±12.2	51.4±17.5	44.4±13.5	p>0.05	p>0.05
Boy (cm)	154.4±13.3	152.4±12.5	156.1±17.8	148.6±15.1	p>0.05	p>0.05
VKİ (kg/m²)	19.8±3.4	19.3±3.1	20.1±4.2	19.3±3.4	p>0.05	p>0.05
Sistolik KB (mmHg)	112.7±12.3	113.4±11.2	116.6±10.6	108.7±9.7	p<0.05	p<0.01
Diyastolik KB (mmHg)	74.6±9.1	73.9±8.7	70.7±7.6	68.2±6.2	p<0.05	p<0.001
Nabız	75.0±5.9	78.9 ±5.1	77.4±5.4	73.9±5.2	p<0.05	p>0.05

* p, ailesinde EHT olan çocuklar ile kontrol grubunun karşılaştırılmasıdır. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4.2.: 1 ve 2. düzey akrabasında EHT olan çocuklar ile kontrol grubunun özelliklerinin cinsiyet açısından karşılaştırılması.

	1. düzey yakınında EHT		*2. düzey yakınında EHT*		*Kontrol*		*p**	
	Erkek (n=43)	*Kız (n=70)*	*Erkek (n=49)*	*Kız (n=71)*	*Erkek (n=55)*	*Kız (n=88)*	*Erkek*	*Kız*
Yaş (yıl)	13.8± 2.6	14.0± 2.8	12.9± 2.5	13.9± 2.6	14.2± 3.2	13.8± 3.2	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
VA (kg)	52.5± 14.0	46.6± 12.9	44.8± 14.0	45.3± 11.5	51.4± 17.5	44.4± 13.5	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
Boy (cm)	158± 12.5	153.1± 12.6	151.3± 13.3	151.7± 12.4	156.1± 17.8	148.6± 15.1	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
VKİ (kg/m²)	20.7± 3.5	19.4± 3.3	18.6± 3.2	18.7± 2.9	20.1± 4.2	19.3± 3.4	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
Sistolik KB (mmHg)	114.8± 11.7	112.8± 12.4	110.8± 12.6	113.9± 9.9	116.6± 10.6	108.7± 9.7	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05	p1>0.05 p2<0.01 p3<0.001
Diyastolik KB (mmHg)	74.8± 9.2	73.4± 8.6	74.5± 9.2	74.3± 8.8	70.7± 7.6	68.2± 6.2	p1>0.05 p2<0.05 p3<0.05	p1>0.05 p2<0.001 p3<0.001

* p1 birinci düzey ile ikinci düzey akrabalarında EHT olan çocukların; p2 birinci düzey akrabasında EHT olan çocuklar ile kontrol grubunun; p3 ikinci düzey akrabasında EHT olan çocuklar ile kontrol grubunun karşılaştırılmasını ifade etmektedir. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Birinci düzey akrabasında EHT bulunan grupta 70'i kız (ortalama yaş 14.0±2.8 yıl), 43'ü erkek (ortalama yaş 13.8±2.6 yıl) olmak üzere toplam 113 çocuk; ikinci düzey akrabasında EHT bulunan grupta 71'i kız (ortalama yaş 13.9±2.6 yıl), 49'u erkek (ortalama yaş 12.9±2.5 yıl) olmak üzere toplam 120 çocuk bulunmaktaydı. Ailesinde hipertansiyon öyküsü bulunmayan 88'i kız (ortalama yaş 13.8±3.2 yıl), 55'i erkek (ortalama yaş 14.2±3.2 yıl) toplam 143 çocuk kontrol grubu olarak alındı (Tablo 4.2.).

Birinci düzey akrabalarında EHT öyküsü olan 113 çocuğun 54'ünün annesinde, 52'sinin babasında, 7 çocukta ise hem anne hem babada EHT mevcuttu. İkinci düzey akrabalarında EHT öyküsü olan 120 çocuğun 104'ünün bir akrabasında, 16'sının birden fazla akrabasında EHT mevcuttu.

Birinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan grubun ortalama vücut ağırlığı 48.9±13.6 kg, ikinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan grubun ortalama vücut ağırlığı 45.1±12.5 kg, kontrol grubunda ise ortalama vücut ağırlığı 47.1±15.5 kg idi. Birinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan grupta ortalama boy 155.0±12.7 cm, ikinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan grupta ortalama boy 151.6±12.7 cm, kontrol grubunda ise 151.5±12.7 cm idi. Birinci düzey akrabasında EHT olan grupta ortalama VKİ 19.8±0.32 kg/m^2, ikinci düzey akrabasında EHT olan grupta ortalama VKİ 19.2±0.27 kg/m^2, kontrol grubunda ise ortalama VKİ 20.2 ± 0.35 kg/m^2 idi. Birinci düzey akrabasında EHT olan çocukların vücut ağırlığı ve boyları ikinci düzey akrabasında EHT olan çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p<0.05$) olmasına rağmen, birinci düzey akrabasında EHT olan çocuklar ile kontrol grubu ve ikinci düzey akrabasında EHT olan çocuklar ile kontrol grubu arasında antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, boy, VKİ) bakımından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Bkz. Tablo 4.4.).

Ailesinde EHT öyküsü olan çocuklar ile kontrol grubu arasında nabız hızı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Bkz. Tablo 4.3.). Birinci düzey akrabasında EHT olan çocuklarda ortalama nabız hızı 75.1±6.1 atım/dk, ikinci düzey akrabasında EHT olan çocuklarda nabız hızı 74.3±5.6 atım/dk, kontrol grubunda ise 75.4±5.9 atım/dk idi. Gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Bkz Tablo 4.4).

Çalışma grubu ve kontrol grubunun SKB, DKB ve OKB değerleri yaşa ve cinsiyete göre normal sınırlar içerisinde idi. Ailesinde hipertansiyon öyküsü bulunan çocuklarda SKB kontrol grubundaki çocuklara göre yüksek olarak saptanmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı (113.1±11.6 mmHg, 111.7±10.7 mmHg; $p>0.05$). Ailesinde hipertansiyon öyküsü bulunan çocuklarda DKB kontrol grubundaki çocuklara göre yüksekti (74.2±8.9 mmHg, 69.1±6 mmHg; $p<0.0001$). Ailesinde hipertansiyon öyküsü bulunan

çocuklarda OKB kontrol grubundaki çocuklara göre yüksekti (87.1±8.9 mmHg, 83.3±6.7 mmHg; p<0.001) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3.: Ailesinde EHT öyküsü olan çocuklar ile kontrol grubunun karşılaştırılması.

	EHT öyküsü pozitif n=233	*Kontrol n=143*	*p*
Yaş (yıl)	13.7 ± 2.6	13.9 ± 3.2	p > 0.05
Vücut ağırlığı (kg)	46.9 ± 13.1	47.1 ± 15.5	p > 0.05
Boy (cm)	153.2 ± 12.8	151.5 ± 16.5	p >0.05
VKİ (kg/m²)	19.6 ± 0.29	20.01 ± 0.35	p>0.05
Sistolik KB (mmHg)	113.1 ± 11.6	111.7 ± 10.7	p > 0.05
Diyastolik KB (mmHg)	74.2 ± 8.9	69.1 ± 6.9	p <0.0001
Ortalama KB (mmHg)	87.1 ± 8.9	83.3 ± 6.7	p < 0.001
Nabız hızı(atım/dk)	74.8 ± 5.8	75.4 ± 5.9	p > 0.05

* Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Birinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan grupta SKB 113.6±12.1 mmHg, ikinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan grupta SKB 112.6±11.1 mmHg ve kontrol grubunda ise SKB 111.7±10.7 mmHg olarak saptandı. SKB değerleri için gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05) (Bkz. Tablo 4.4.).

Tablo 4.4.: 1 ve 2. düzey akrabasında EHT olan çocuklar ile kontrol grubunun karşılaştırılması.

	1.düzey n=113	*2.düzey n=120*	*Kontrol n=143*	*P**
Yaş (yıl)	13.9 ± 2.5	13.5 ± 2.6	13.9 ± 3.2	p1 >0.05 p2 >0.05 p3 >0.05
Vücut ağırlığı (kg)	48.9 ± 13.6	45.1 ± 12.5	47.1 ± 15.5	p1 <0.05 p2>0.05 p3>0.05
Boy (cm)	155.0 ± 12.7	151.6 ± 12.7	151.5 ± 16.5	p1<0.05 p2>0.05 p3>0.05
VKİ (kg/m²)	19.8 ± 0.32	19.2 ± 0.27	20.01 ± 0.35	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
Sistolik KB (mmHg)	113.6 ± 12.1	112.6 ±11.1	111.7 ± 10.7	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
Diyastolik KB (mmHg)	73.9 ± 8.8	72.4 ± 8.9	69.1 ± 6.9	p1>0.05 p2<0.0001 p3<0.0001
Ortalama KB (mmHg)	87.1 ± 9.2	87.1 ± 8.7	83.3 ± 6.7	p1>0.05 p2<0.0001 p3<0.0001
Nabız hızı (atım/dk)	75.1 ± 6.1	74.3 ± 5.6	75.4 ± 5.9	p1 >0.05 p2 >0.05 p3 >0.05

* p1 birinci düzey ile ikinci düzey akrabalarında EHT olan çocukların; p2 birinci düzey akrabasında EHT olan çocuklar ile kontrol grubunun; p3 ikinci düzey akrabasında EHT olan çocuklar ile kontrol grubunun karşılaştırılmasını ifade etmektedir.

Birinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan grupta DKB 73.9±8.8 mmHg, ikinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan grupta 72.4±8.9 mmHg, kontrol grubunda ise 69.1±6.9 mmHg idi. DKB için birinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan çocuklar ile, ikinci düzey akrabasında EHT olan çocuklar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak birinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan çocukların ve ikinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan çocukların DKB değerleri her ikisi için de kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı (her ikisi içinde $p<0.0001$) (Tablo 4.4.).

Birinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan grupta OKB 87.1±9.2 mmHg, ikinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan grupta 87.1±8.7 mmHg, kontrol grubunda ise 83.3±6.7 mmHg olarak saptandı. OKB için birinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan çocuklar ile, ikinci düzey akrabasında EHT olan çocuklar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak birinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan çocukların ve ikinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan çocukların OKB değerleri kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı (her ikisi içinde $p<0.0001$) (Bkz. Tablo 4.4.).

Birinci düzey akrabasında EHT olan grupta her iki cinste yaş ile SKB ($r =0.357$, $p<0.001$) ve DKB ($r = 0.185$, $p<0.05$) değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. İkinci düzey akrabasında EHT olan grupta yaş ile SKB ($r =0.516$, $p<0.01$) ve DKB ($r =0.390$, $p<0.01$) değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Kontrol grubunda yaş ile SKB ($r =0.301$, $p<0.001$) değeri arasında pozitif korelasyon saptanırken yaş ile DKB değeri arasında korelasyon bulunmadı.

Birinci ve ikinci düzey akrabasında EHT olan erkek çocuklarında DKB kontrol grubundaki erkek çocuklarından yüksekti (her ikisi için $p<0.05$). Birinci ile ikinci düzey akrabasında EHT olan erkek çocuklar arasında KB açısından fark saptanmadı ($p>0.05$) (Bkz. Tablo 4.2.).

Birinci ve ikinci düzey akrabasında EHT olan kız çocuklarında SKB ($p<0.01$, $p<0.001$) ve DKB (her ikisi için $p<0.001$) kontrol grubundaki kız çocuklarından yüksekti. Birinci ile ikinci düzey akrabasında EHT olan kız çocukları arasında KB açısından fark saptanmadı ($p>0.05$) (Bkz. Tablo 4.2.).

Kız ve erkek olgular birbirleri ile karşılaştırıldığında sadece birinci düzey akrabasında EHT olan grupta erkek çocukların nabız hızı kız çocuklarından anlamlı yüksek ($p<0.05$) saptandı. Her üç grubun da diğer parametrelerinde (vücut ağırlığı, boy, VKİ, SKB, DKB, OKB) cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Ailesinde EHT öyküsü bulunan çocuklarda ACE geni DD genotipi sıklığı %37.3, ID genotipi %42, II genotipi sıklığı %20.6 idi. Kontrol grubundaki çocuklarda ise ACE geni DD genotipi sıklığı %30.7, ID genotipi %52.4, II genotipi sıklığı %16.7 idi. Ailesinde EHT öyküsü bulunan

çocuklarda ACE geni DD genotipi sıklığı kontrol grubundaki çocuklardaki DD genotipi sıklığından istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Ailesinde EHT öyküsü bulunan çocuklar ile kontrol grubu olarak alınan çocukların ACE gen polimorfizmi ID ve II genotipi sıklıkları açısından fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5.: Ailesinde EHT olan çocuklar ile kontrol grubunun ACE genotip sıklığı.

	1. düzey yakınında EHT	*2. düzey yakınında EHT*	*Kontrol*	*p**
DD genotipi	41 (%36.2)	46 (%38.3)	44(%30.7)	p1>0.05 p2<0.05 p3<0.05
ID genotipi	54 (%47.7)	44 (%36.6)	75 (%52.4)	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
II genotipi	18 (%15.9)	30 (%25)	24 (%16.7)	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05

* p1 birinci düzey ile ikinci düzey akrabalarında EHT olan çocukların; p2 birinci düzey akrabasında EHT olan çocuklar ile kontrol grubunun; p3 ikinci düzey akrabasında EHT olan çocuklar ile kontrol grubunun karşılaştırılmasını ifade etmektedir.

Birinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan grupta ACE geni DD genotipi sıklığı %36.2, ID genotipi sıklığı %47.7, II genotipi sıklığı %15.9 idi. İkinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan grupta ACE geni DD genotipi sıklığı %38.3, ID genotipi sıklığı %36.6, II genotipi sıklığı %25 idi. Kontrol grubunda ise ACE geni DD genotipi sıklığı %30.7, ID genotipi sıklığı %52.4, II genotipi sıklığı %16.7 olarak saptandı.

Birinci düzey akrabasında EHT öyküsü bulunan çocuklarda ACE geni DD genotipi sıklığı kontrol grubundaki çocuklardan yüksek olarak saptandı ($p<0.05$). İkinci düzey akrabasında EHT öyküsü bulunan çocuklarda ACE geni DD genotip sıklığı kontrol grubundaki çocuklardan yüksek olarak saptandı

(p<0.05). ID ve II genotipi sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05) (Bkz. Tablo 4.5.).

Birinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan ACE geni DD genotipli 41 çocuktan 18'i erkek, 23'ü kız, ikinci düzey akrabasında EHT olan ACE geni DD genotipli 46 çocuktan 18'i erkek, 28'i kız, kontrol grubundaki ACE geni DD genotipli 44 çocuktan 16'ı erkek, 28'i kız çocuk idi. ACE geni DD genotipi sıklığı açısından cinsiyet farkı saptanmadı (p>0.05).

Ailesinde EHT öyküsü olan çocuklarda SKB; ACE geni DD genotipinde 114.9±10.3mmHg, ID genotipinde 110.7±13.2 mmHg, II genotipinde 109.5±10.0 mmHg, DKB; ACE geni DD genotipinde 74.9±8.1 mmHg, ID genotipinde 72.6±9.9 mmHg, II genotipinde 71.9±7.9 mmHg, OKB; ACE geni DD genotipinde 88.3±10.1 mmHg, ID genotipinde 85.3±10.1 mmHg, II genotipinde 84.7±7.8 mmHg idi. Ailesinde EHT öyküsü olan ACE geni DD genotipli çocuklarda SKB, DKB, OKB değerleri, ID ve II genotipi olan çocuklara göre istatistiksel olarak yüksek saptandı (her üçü için p<0.05). Ailesinde EHT öyküsü olan ACE geni ID genotipi taşıyan çocukların SKB, DKB ve OKB değerleri II genotipi taşıyan çocuklara göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6.: Ailesinde EHT olan çocukların ACE gen polimorfizmine göre KB değerlerinin karşılaştırılması.

	DD n=87	*ID n=98*	*II n=48*	*p**
Sistolik KB (mmH)g	114.9 ± 10.3	110.7 ± 13.2	109.5 ± 10.0	p1<0.05 p2<0.05 p3>0.05
Diyastolik KB (mmHg)	74.9 ± 8.1	72.6 ± 9.9	71.9 ± 7.9	p1<0.05 p2<0.05 p3>0.05
Ortalama KB (mmHg)	88.3 ± 8.0	85.3 ± 10.1	84.7 ±7.8	p1<0.05 p2<0.05 p3>0.05

* p1 ACE geni DD genotipinin ID genotipi ile, p2 ACE geni DD genotipinin II genotipi ile, p3 ACE geni ID genotipinin II genotipi ile karşılaştırılmasını ifade eder.

Birinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan çocuklarda SKB; ACE geni DD genotipinde 115.7±10.6 mmHg, ID genotipinde 111.9±13.3 mmHg, II genotipinde 110.7±11.3 mmHg, DKB; ACE geni DD genotipinde 74.2±8.1 mmHg, ID genotipinde 74.2±9.4 mmHg, II genotipinde 70.7±8.7 mmHg, OKB; ACE geni DD genotipinde 88.0±8.2 mmHg, ID genotipinde 86.7±10.0 mmHg, II genotipinde 86.4±8.9 mmHg idi. Birinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan DD genotipli çocuklarda SKB, DKB ve OKB değerleri, II genotipi taşıyanlara göre istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7.: 1. düzey akrabasında EHT olan çocukların ACE gen polimorfizmi ile KB değerlerinin karşılaştırılması.

	DD n=41	*ID n=54*	*II n=18*	*p**
Sistolik KB (mmHg)	115.7 ± 10.6	111.9 ± 13.3	110.7 ± 11.3	p1<0.05 p2<0.05 p3>0.05
Diyastolik KB (mmHg)	74.2 ± 8.1	74.2 ± 9.4	70.7 ± 8.7	p1>0.05 p2<0.05 p3<0.05
Ortalama KB (mmHg)	88.0 ± 8.2	86.7 ± 10.0	86.4 ± 8.9	p1>0.05 p2<0.05 p3>0.05

* p1 ACE geni DD genotipinin ID genotipi ile, p2 ACE geni DD genotipinin II genotipi ile, p3 ACE geni ID genotipinin II genotipi ile karşılaştırılmasını ifade eder.

Birinci düzey akrabasında EHT olan çocuklarda SKB; ACE geni DD genotipi olanlarda ID ve II genotipi olanlara göre anlamlı yüksek (her ikisi için $p<0.05$) iken, ID ile II genotipi arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). DKB; ACE geni DD genotipi olanlarda II genotipi olanlara ve ACE geni ID genotipi olanlar II genotipi olanlara göre anlamlı yüksek ($p<0.05$) iken, DD ile ID genotipi arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). OKB; ACE geni DD genotipi olanlarda II genotipi olanlara göre anlamlı yüksek ($p<0.05$) iken, DD genotipi

ile ID ve ID genotipi ile II genotipi arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Bkz. Tablo 4.7.).

İkinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan çocuklarda SKB; ACE geni DD genotipinde 114.3±10.3 mmHg, ID genotipinde 111.5±13.2 mmHg, II genotipinde 111.8±9.3 mmHg, DKB; ACE geni DD genotipinde 75.6±8.1 mmHg, ID genotipinde 73.0±10.5 mmHg, II genotipinde 70.7±7.5 mmHg, OKB; ACE geni DD genotipinde 88.5±7.8 mmHg, ID genotipinde 85.8±10.4 mmHg, II genotipinde 87.0±7.3 mmHg idi. İkinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan ACE geni DD ve ID genotipi taşıyan çocuklarda DKB değerleri II genotipi taşıyanlara göre istatistiksel olarak yüksek saptandı (p<0.01) ancak SKB ve OKB değerleri DD genotipi taşıyan çocuklarda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8.: 2. düzey akrabasında EHT olan çocukların ACE gen polimorfizmi ile KB değerlerinin karşılaştırılması.

	DD n=46	*ID n=44*	*II n=30*	*P**
Sistolik KB (mmHg)	114.3 ± 10.3	111.5 ± 13.2	111.8 ± 9.3	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
Diyastolik KB (mmHg)	75.6 ± 8.1	73.0 ± 10.5	70.7 ± 7.5	p1>0.05 p2<0.01 p3<0.01
Ortalama KB (mmHg)	88.5 ± 7.8	85.8 ± 10.4	87.0 ± 7.3	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05

* p1 ACE geni DD genotipinin ID genotipi ile, p2 ACE geni DD genotipinin II genotipi ile, p3 ACE geni ID genotipinin II genotipi ile karşılaştırılmasını ifade eder.

Kontrol grubunda SKB; ACE geni DD genotipinde 114.2±12.4 mmHg, ID genotipinde 110.4±10.1 mmHg, II genotipinde 111.4±8.8 mmHg, DKB;

ACE geni DD genotipinde 69.4±7.6 mmHg, ID genotipinde 69.4±6.4 mmHg, II genotipinde 67.5±7.1 mmHg, OKB; ACE geni DD genotipinde 84.3±7.9 mmHg, ID genotipinde 83.1±6.1 mmHg, II genotipinde 82.1±6.1 mmHg idi. Kontrol grubunda SKB değerleri ACE geni DD genotipi taşıyanlarda ID genotipi veya II genotipi taşıyanlara göre istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). DKB ve OKB değerleri DD ve ID genotipi taşıyan çocuklarda, II genotipi taşıyan çocuklara göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9.: Kontrol grubunun ACE gen polimorfizmi ile KB karşılaştırması.

	DD n=44	*ID n=75*	*II n=24*	*p**
Sistolik KB (mmHg)	114.2 ± 12.4	110.4 ± 10.1	111.4 ± 8.8	p1<0.05 p2<0.05 p3>0.05
Diyastolik KB (mmHg)	69.4 ± 7.6	69.4 ± 6.4	67.5 ± 7.1	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
Ortalama KB (mmHg)	84.3 ± 7.9	83.1 ± 6.1	82.1 ± 6.1	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05

* p1 ACE geni DD genotipinin ID genotipi ile, p2 ACE geni DD genotipinin II genotipi ile, p3 ACE geni ID genotipinin II genotipi ile karşılaştırılmasını ifade eder.

5-TARTIŞMA

Hipertansiyondaki genetik yatkınlığı ortaya çıkaracak ve EHT için tanısal değeri yüksek belirteci bulabilmek için birçok araştırma yapılmaktadır. Yüksek riskli ailelerin çocuklarının takiplerinde hipertansiyon gelişmeye eğilimli olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Longitudinal çalışmalar çocukluk çağı kan basıncı değerlerinin erişkin kan basıncı değerleri için önbelirleyici olabileceğini göstermektedir (27). Erişkin HT'sini önceden tesbit etmek ve önlemek; potansiyel hipertansif çocukların belirlenmesi ile mümkün olabilecektir (7).

Çalışmamızda olguların antropometrik (boy, vücut ağırlığı, VKİ) ölçümlerinde anlamlı fark olmasa da ailede EHT öyküsü olan çocukların boyları kontrol grubundan, kontrol grubunun ise vücut ağırlığı ve VKİ'leri ailede EHT öyküsü olan çocuklardan daha fazla 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 (75, 110, 111).

Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde SKB ve DKB'larının her iki cinste de yaş ile arttığı saptanmıştır ($p<0.001$) (112, 113). Ailede hipertansiyon öyküsü olan grup ile kontrol grubunda kız ve erkek çocuklar arasında SKB, DKB ve OKB değerleri için fark saptanmadı ($p>0.05$). Kan basıncının cinsiyet ile etkilendiğini gösteren çalışmalar (29, 114, 115) olmakla birlikte çalışmamızla benzer şekilde cinsiyet farkının olmadığı çalışmalar da bulunmaktadır (116, 117). Ünsat'nın (29) çalışmasında kızlarda KB değerlerinin özellikle 12-13 yaşlarında erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek olup; erkeklerde ise KB değerlerinin 16 yaşından itibaren kızlardan yüksek saptanmıştır. Buna kız çocuklarının erkeklere göre daha erken puberteye girmesi ve KB değişikliklerinin daha erken yaşlarda başlamasının neden olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmamızda ailesinde hipertansiyon öyküsü olan çocuklarda ve kontrol grubunda SKB ve DKB değerleri ile yaş, vücut ağırlığı, boy ve VKİ arasında literatür ile benzer şekilde pozitif korelasyon saptanmıştır (118-122).

Ailesinde EHT öyküsü bulunan çocuklarda ve kontrol grubundaki çocuklarda kan basıncı değerleri (SKB ve DKB) yaş ve cinsiyete göre normal sınırlar içinde saptandı. Olguların kan basıncı değerleri normal sınırlar içinde olmasına karşın DKB ($p<0.0001$) ve OKB ($p<0.001$) ailesinde hipertansiyon öyküsü olan çocuklarda kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı. SKB ise ailede hipertansiyon öyküsü olan çocuklarda kontrol grubuna göre yüksekti ancak istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Berenson ve ark. (68), Kılıç ve ark. (75), Leonardis ve Maurizio (110) ve Cantez ve ark. (111)'nın çalışmalarında çalışmamızla benzer şekilde SKB ve DKB değerleri normal sınırlar içinde olmasına karşın, ailesinde hipertansiyon öyküsü olanlarda yüksek olarak saptanmıştır.

Birinci ve ikinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan çocuklar arasında kan basıncı değerleri açısından fark saptanmazken ($p>0.05$); birinci ve ikinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan çocuklarda DKB ve OKB değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak saptandı (Her ikisi için de $p<0.0001$). Taittonen ve ark.'nın (24) çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak ailesinde HT öyküsü olan çocukların anlamlı derecede daha yüksek SKB'a sahip olduğu saptanmıştır. DKB'nın da ailede HT öyküsünden etkilendiği ancak SKB kadar belirgin olmadığı vurgulanmıştır. Buna karşın büyükanne, büyükbaba gibi ikinci düzey akrabalarda HT öyküsü ile SKB ve/veya DKB arasında ilişki saptanmamıştır. Tambs ve ark. (123) da SKB ve DKB için birinci düzey akrabalar ile çocukları arasında korelasyon saptarken, ikinci düzey akrabalardaki KB ile korelasyon kurulamamıştır. Oysa bizim çalışmamızda ikinci düzey akrabasında EHT olan çocukların DKB ve OKB kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

Ailesinde EHT öyküsü bulunan çocuklarda ACE geni DD genotip sıklığı, kontrol grubundaki çocuklardaki DD genotip sıklığından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$). Literatürde ACE gen polimorfizmi ile EHT arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Pek çok çalışmada hipertansiyon, serum ACE seviyesi ya da ACE genotipi ile ilişki bulunmazken (16-22, 128-134), bazı çalışmalarda ACE geni DD genotipi ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (9-14,

124-127). Chiara ve ark'nın (124) yaptığı çalışmada 87 obez gençten ACE geni DD genotipi taşıyanlarda, ailede HT ve kardiyovasküler hastalık sıklığı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Hipertansiyonun sık görüldüğü Japonya'da 5014 kişide ACE geni DD genotipi ile hipertansiyon arasındaki ilişki araştırılmış, hipertansif erkeklerde DD genotip sıklığı (%17.1) normotansif kişilerden belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada Japonlarda DD genotip sıklığının diğer toplumlara göre düşük olmasına rağmen, ACE gen polimorfizminin hipertansiyona risk artışı ile ilişkili olduğu ve erkeklerde hipertansiyon için ılımlı fakat kesin bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (11). Benzer şekilde Çin'de yapılan bir çalışmada ACE geni DD genotipinin, EHT'de sıklığının arttığı saptanmıştır (13). İtalya'da yapılan bir çalışmada ACE gen polimorfizminin kan basıncına etkisini araştırmak üzere 25–55 yaşları arası 684 sağlıklı gönüllüde ACE genotipi belirlenmiş ve 6 yıl sonra kişiler tekrar değerlendirilmiştir. ACE geni DD genotipi olanlarda hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık sıklığı belirgin yüksek saptanmıştır (14). Moğol ırkında 299 hipertansif ve 281 normotansif kişide yapılan bir çalışmada ACE geni DD ya da ID genotipinin erkeklerde hipertansiyon için risk faktörü olduğu ve özellikle ACE DD yada ID genotipi ve AGT geni M235 polimorfizmi MT genotipi (ya da MN) birlikteliğinin daha fazla risk artışına neden olduğu öne sürülmüştür (125). Genetik ve çevresel heterojenitenin, değişik gruplarda gen–gen etkileşimi ya da gen–çevre etkileşimine bağlı olabileceği vurgulanmıştır. Türk toplumunun hipertansiyon açısından genetik profilini araştıran Ağaçhan ve ark. (105) 109 hipertansif ve 86 normotansif kişide yaptıkları çalışmada hipertansiyonu olan kişilerde ACE geni D alleli sıklığını yüksek olarak bulmuşlardır ($p<0.0000$). Benzer şekilde RAS ile ilişkili diğer gen polimorfizmleri "AGT geni N 235 T polimorfizmi ($p<0.001$), AGT geni 174 M polimorfizmi ($p=0.005$), AT R 1 geni ($p=0.005$)" ile de kuvvetli korelasyon saptamışlar ve Türk toplumunda RAS genlerinin hipertansiyon gelişiminde etkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da Ağaçhan ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi ACE geni DD genotipi EHT ile anlamlı ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda EHT öyküsü olan çocuklarda ACE geni DD genotipi taşıyanların, ID ve II genotipi taşıyanlarda göre SKB, DKB ve OKB değerleri yüksek olarak saptandı (Her üçü için $p<0.05$). Birinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan çocuklarda ACE geni DD genotipi taşıyanlarda, II genotipi taşıyanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek SKB, DKB ve OKB saptandı (Her üçü için $p<0.05$). İkinci düzey akrabasında EHT öyküsü olan çocuklarda ACE geni DD veya ID genotipi taşıyanların, II genotipi taşıyanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek DKB saptandı ($p<0.01$). Birinci düzey akrabasında EHT öyküsü olanların ACE geni DD genotipi ile SKB, DKB ve OKB yüksekliği anlamlı ilişkili bulunurken; ikinci düzey akrabasında EHT öyküsü olanların sadece DKB yüksekliği anlamlı bulunmuştur. Akrabalarda yakınlık derecesi ile kan basıncı ve ACE gen polimorfizmi arasındaki ilişki gen–gen etkileşimi ya da gen–çevre etkileşiminden etkileniyor olabilir. Fornage ve ark.' nın (23) çalışmasında ailede hipertansiyon öyküsü olan erkek çocuklarda ACE geni DD genotipi ile DKB ($p=0.005$) ve OKB ($p<0.005$) arasında güçlü ilişki saptanmış, kızlarda bu ilişki gösterilememiştir. Bu çalışmada diğer AGT, renin, AT R 1 gen polimorfizmleri ile kan basıncı arasında ilişki bulunmamıştır. Chiara ve ark.'nın (124) yaptığı çalışmada obeziteli 87 gençten ACE geni DD genotipi taşıyanlarda, ID ve II genotipi taşıyanlara göre rastlantısal ve ambulatuar KB anlamlı yüksek saptandı. Taittonen ve ark. (24) 3596 çocuk ile yaptıkları çalışmada ACE geni DD genotipi taşıyan erkek çocuklarda diğer genotiplere göre anlamlı yüksek SKB, ACE geni DD genotipi taşıyan kız çocuklarda diğer genotiplere göre anlamlı yüksek DKB saptamıştır. Ancak ACE gen polimorfizmi ile ailede EHT öyküsü arasında ilişki saptanmamıştır. Bloem ve ark. (104) ACE gen polimorfizmi ve serum ACE aktivitesinin ırksal farklılığını araştırmak üzere 141 beyaz, 62 siyah sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada beyaz ırkta D alleli bulunan çocuklarda serum ACE seviyesi ve DKB anlamlı yüksek bulunmuştur. Bangladeş'te 44 hipertansif, 59 normotansif kişinin ACE gen polimorfizmi ve kan basıncı ilişkisi araştırılmış; erkeklerde DD genotipinde ortalama SKB ve DKB yüksek bulunmuştur. Tüm popülasyonda ortalama SKB ve DKB değerleri DD genotipi olan bireylerde en yüksek, ID olanlarda orta ve II

olanlarda da en düşük saptanmıştır (126). Tibet halkında kadınlarda ACE geni DD genotipi ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki bulunmuş; DKB, SKB, OKB bu grupta anlamlı yüksek saptanmıştır (12). O'Donnell ve ark.'nın (103) yaptığı 3095 kişilik çalışmada; hipertansif erkeklerde ACE geni DD genotipi ile DKB yüksekliği arasında ilişki bulunmuş, hipertansif hastada DD genotipinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Dörtyüzotuzsekiz İsveç ailesinde kan basıncı ve ACE gen polimorfizmi ilişkisi araştırılmış ve ACE geni I/D polimorfizminin kan basıncı yüksekliğinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (127).

Kontrol grubunda ACE geni DD veya ID genotipi taşıyanlarda, II genotipi taşıyanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek SKB ($p<0.05$) saptanırken DKB ve OKB daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Bu sonuç normotansif ebeveynlerin normotansif çocuklarında ACE geni DD genotipi taşımanın daha yüksek SKB ve ileride gelişebilecek hipertansiyon açısından önemli olabileceğini düşündürmüştür. Oysa ailede hipertansiyon öyküsü olan çocuklarda kontrollere göre DKB ($p<0.0001$) ve OKB ($p<0.001$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Dizigot ve monozigot ikizler incelendiğinde genetik etkilenmenin DKB'da, SKB'dan daha belirgin olduğunu göstermektedir (7).

Bazı çalışmalarda hipertansiyon ile ACE geni DD genotipi arasında ilişki gösterilmesine rağmen (9-14, 124-127) pek çok çalışmada ACE genotipi ile kan basıncı yüksekliği arasında korelasyon kurulamamıştır (16-22, 128-134). İspanya'da yapılan bir çalışmada 1204 hipertansif ve 647 normotansif bireyde kan basıncı-RAS gen polimorfizmi ilişkisi araştırılmış, her iki grup arasında ACE genotip dağılımı açısından fark saptanmamış ve hipertansiyon gelişiminde ACE gen polimorfizminin önemi az olarak yorumlanmıştır (128). Benzer şekilde Turner ve ark.'nın (129) 5–90 yaşları arasında 988 kadın, 887 erkek toplam 1875 kişilik grupta yaptığı çalışmada hipertansif ve normotansif bireylerde ACE geni I/D polimorfizmi ile yaş, boy, vücut ağırlığı, cinsiyet ve kan basıncı arasında ilişki saptanamamıştır. Kiena ve ark. (130) 508 hipertansif, 523 normotansif toplam 1031 kişide ACE I/D polimorfizmi ve anjiotensinojen 235 gen polimorfizmini araştırmış, iki grupta her iki gen

polimorfizmi genotip dağılımı benzer bulunmuştur. SKB, DKB, yaş, VKİ yönünden her iki genotip grubu arasında fark saptanmamış ve RAS kaskadı genlerinin hipertansiyon gelişiminde anlamlı risk artışına neden olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Japonya'da 2892 kişide EHT ile ACE genotipi, yaş, VKİ, ailede hipertansiyon öyküsü arasındaki ilişki araştırılmış, ACE gen polimorfizmi ile kan basıncı arasında ilişki saptanmamıştır. Bu hastalar sekiz yıl boyunca takip edilmiş; çalışmanın sonunda ACE gen polimorfizminin kan basıncı ile anlamlı ilişkisi olmadığı vurgulanmıştır (131). Finlandiya'da 455 orta yaşlı erişkinde yapılan bir çalışmada ACE genotipi ile kan basıncı veya hipertansiyon arasında ilişki kurulamamıştır (132). Polonya'da 250 EHT, 150 normotansif kontrol vakasında ACE geni I/D polimorfizmi ile EHT arasında ilişki saptanmazken AT R 1 geni C 1166 alleli hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur (133). Beyaz ırkta hipertansiyona genetik yatkınlığı olmayan 170 normotansif genç erişkin ile hipertansiyonu olan ve her iki ebeveyni hipertansif olan hastalar arasında ACE genotipi açısından fark saptanmamıştır (134).

Japonlar, Amerikalı Kızılderililer ve Samoalılar gibi bazı toplumlarda kardiyovasküler hastalık ve komplikasyonlarının görülme sıklığı düşüktür. Bu toplumlarda yapılan çalışmalarda ACE geni DD polimorfizmi sıklığı düşük bulunmuş ve azalmış kardiyovasküler hastalık ile düşük D alleli sıklığı arasında ilişki olduğu düşünülmüştür (79). Çalışmamızda ACE geni DD genotip sıklığı ailesinde EHT olan çocuklarda %37, kontrol grubunda %30 oranı ile diğer toplumlardan daha fazladır. Çalışmalarda ACE geni DD genotip sıklığı hipertansif Japonlarda %17 (11), Tibet halkında %27 (12), Çin'de %13 (13), İtalya'da %23 (14), Fillandiya'da %29 (132), Kanada'da %32 (135) olarak saptanmıştır. Ağaçhan ve ark. (105) da çalışmamızla benzer şekilde ACE geni DD genotip sıklığını hipertansif hastalarda %45, kontrol grubunda %42 oranında daha yüksek saptamıştır.

ACE geni D alleli ile EHT arasında Afrikalı Amerikan, Çin ve Japon toplumunda ilişki rapor edilmiş, bazı çalışmalarda ise bu ilişki gösterilememiştir. Bu çelişki toplumların genetik, etnik ve çevresel yapılarının değişik olmasına bağlı olabilir (126). Türk toplumunda Ağaçhan ve ark. (105) ve Barış ve ark.'nın (136) çalışmalarında ACE gen polimorfizmi D alleli

hipertansiyonu olanlarda anlamlı yüksek sıklıkta saptanırken; Ata ve ark.'nın (106) yaptığı çalışmada hipertansiyon ile ACE genotipi arasında ilişki gösterilememiştir. EHT'ye neden olabilecek spesifik genleri belirlemeyi deneyen çalışmalar henüz çelişkili sonuçlar vermektedir. Bu çalışmalardaki farklılıklar; çevresel faktörler, diğer gen etkileşimleri, ırk ve etnik köken gibi evrimsel varyasyonlar, çalışma metodu ve/veya teknik sorunlardan etkileniyor olabilir (7). Çalışmalar çoğu zaman vaka kontrollü, spesifik allel ile hipertansiyon arasındaki direkt ilişkiyi araştırmaktadır. Kan basıncı regülasyonunu düzenleyen faktörlere etki ederek hipertansif proçese katkıda bulunduğu düşünülen en az 25–30 kadar gen üzerinde çalışılmaktadır. Tüm toplum alt gruplarını içeren tek bir gen yok gibi gözükmektedir. Her biri hipertansiyon oluşumuna ya da EHT persistan fazına katkıda bulunan çeşitli farklı genler ve allellerinin uzlaşması ve bu genetik faktörlerin diyette tuz alımı gibi çeşitli çevresel faktörler ile etkileşmesi sonucu final hastalık fenotipi belirir (7).

Çalışmamızda sonuç olarak ailesinde EHT öyküsü olan bireylerde ACE geni DD genotipinin sık ve kan basıncı değerlerinin yüksek olduğu, EHT oluşumunda ACE geninin rol oynayabileceği ve bu bireylerde alınacak erken önlemler ile hipertansiyonun komplikasyonlarının önlenmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür.

6-S O N U Ç L A R

Ailede EHT öyküsü olan 233 ve olmayan (kontrol grubu) 143 olmak üzere toplam 376 çocuğun fizik muayene bulguları, antropometrik ölçümleri, kan basınçları ve ACE gen polimorfizmleri değerlendirilerek:

1) Olguların antropometrik (boy, vücut ağırlığı, VKİ) ölçümlerinde anlamlı fark olmasa da ailede EHT öyküsü olan çocukların boyları kontrol grubundan, kontrol grubunun ise vücut ağırlığı ve VKİ'leri ailede EHT öyküsü olan çocuklardan daha fazla bulundu ($p>0.05$).

2) Ailede EHT öyküsü olan ve olmayan olguların nabız değerleri açısından fark saptanmadı ($p>0.05$).

3) Olguların kan basınçları normal değerler içinde olmasına rağmen; ailede EHT öyküsü olan çocukların DKB ($p<0.0001$) ve OKB ($p<0.001$) kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Ailede EHT öyküsü olan çocukların SKB kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

4) Birinci düzey ve ikinci düzey akrabasında EHT olan çocuklar ile kontrol grubu arasında SKB açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

5) Birinci düzey ve ikinci düzey akrabasında EHT olan çocukların DKB değerleri kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanırken (Her ikisi için de $p< 0.0001$) birinci düzey ile ikinci düzey akrabasında EHT olan çocuklar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

6) Birinci düzey ve ikinci düzey akrabasında EHT olan çocukların OKB değerleri kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanırken (Her ikisi için de $p< 0.0001$) birinci düzey ile ikinci düzey akrabasında EHT olan çocuklar arasında OKB yönünden istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

7) Ailesinde EHT olan çocuklarda ACE geni DD genotip sıklığı kontrol grubundaki DD genotip sıklığından istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0.05$).

8) Ailesinde EHT olan çocuklar ile kontrol grubunun ACE geni ID ve II genotipi sıklığı açısından fark saptanmadı ($p > 0.05$).

9) ACE gen polimorfizmi genotip sıklığı açısından cinsiyet farkı saptanmadı ($p>0.05$).

10) Birinci ve ikinci düzey akrabasında EHT olan çocuklarda ACE geni DD genotip sıklığı kontrol grubundan yüksek olarak saptandı ($p<0.05$). ID ve II genotip sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

11) Birinci düzey ile ikinci düzey akrabasında EHT olan çocuklarda ACE geni DD genotipi sıklığı açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

12) Ailesinde EHT olan ACE geni DD genotipi taşıyan çocuklarda SKB, DKB, OKB; ACE geni ID ve II genotipi taşıyan çocuklara göre istatistiksel olarak yüksek saptandı (Her üçü için $p<0.05$).

13) Birinci düzey akrabasında EHT olan ACE geni DD genotipi taşıyan çocuklarda SKB, DKB, OKB değerleri, II genotipi taşıyan çocuklara göre istatistiksel olarak yüksek saptandı (Her üçü için de $p<0.05$).

14) Ailesinde EHT olan ACE geni ID genotipi taşıyan çocukların SKB, DKB, OKB değerleri, II genotipi taşıyan çocuklara göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p> 0.05$).

15) İkinci düzey akrabasında EHT olan ACE geni DI ve özellikle DD genotipi taşıyan çocuklarda DKB değeri, II genotipi taşıyan çocuklara göre istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0.01$).

16) İkinci düzey akrabasında EHT olan ACE geni DD genotipi taşıyan çocuklarda SKB ve OKB değerleri daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

17) Kontrol grubunda ACE geni ID ve özellikle DD genotipi taşıyan çocukların SKB değerleri, II genotipi taşıyan çocuklara göre istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0.05$).

18) Kontrol grubunda DKB ve OKB değerleri, ID ve özellikle DD genotipi taşıyan çocuklarda, II genotipi taşıyan çocuklara göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

7-K A Y N A K L A R

1- Prartt RE, Dzau VJ. Genetics and HT: Concepts, potential and apportunities. Hipertension 1999; 33: 238 – 47.

2- Lifton R, Gharavi AG, Geller DS. Moleculer genetics of Hypertension. Cell 2001; 104: 545-56.

3- Waeber B, Brunner HR, Burnier M. Hypertension. In Willerson JT, Cohn JN, eds. Cardiovascular Medicine. 2th ed. Philadelphia, 2000. p 1496-1511.

4- Staessen JA, Wang J, Bianchi G. Essential Hypertension. Lancet 2003; 261: 1629 – 41.

5- Saatçi Ü. Çocukluk çağında hipertansiyon tedavisi ve izlemi. Katkı, Pediyatri Dergisi 1992; 2: 93 – 114, 126 – 137.

6- Glasser SP. Hipertansiyon sendromu ve kardiyovasküler olaylar. Sendrom 2002; 14 (11): 38-46.

7- Urbina EM, Srinivasan SR, BerensonGS. Epidemiology of Essential Hypertension in Children. In Portman RJ, Sorof JM, İngelfinger JR, eds. Pediatric Hypertension. Totowa, New Jersey, Riverview Brive. 2004. p 121-141.

8- Black HR, Bakris GL, Elliott WJ. Hypertension: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editörs. 10th ed. NewYork, The Mc Graw-Hill Companies. 2001. p 1553-1604.

9- Naber CK, Siffert W. Genetics of human arteriol hypertension. Minerva Med 2004; 95: 347-56.

10- Calhoun DA, Bakir SE, Oparil S. Etiology and pathogenesis of essential hypertension. İn Crawford MH, Di Marco JP, eds. Cardiology. London, Mosby International; 2002: 311-59.

11- Higaki J, Baba S, Katsuya T. Deletion allele of ACE gene increases risk of EHT in Japonese men. The Suita Study. Circulation 2000; 101: 2060–65.

12- Gesang L, Liu G, Cen W. ACE gene polymophism and Association with EHT in Tibeton Population. Hypertens Res. 2002; 25: 481–85.

13- Qu H, Lu Y, Lin S. Metaanaliz on the association of I/D polymorphism and EHT in Chinese population. Zhonghua Yu Fang YiX ve ZaZhi. 2001; 35 (6): 408–11.

14- Pasquale PD, Cannizzaro S, Paterna S. Does ACE gene polymorpism affect blood pressure ? Findings after 6 years follow of healthy subjects. Acta Cardiol. 2005; 60 (4): 427–35.

15- Crisan D, Carr J. Angiotensin I Converting Enzyme: Rewiev from the Department of Clinical Pathology, William Beoutmant Hospital, Royaloak, Michigan.

16- Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR. Renin angiotensin system: Genes to bed side Am Heart J. 1997; 134: 514–27.

17- Ohmichi N, İwai N, Uchida Y. Relationship between the response to the angiotensin converting enzyme inhibitor imidapril and the angiotensin converting enzyme genotype. Am J. Hypertens 1997; 10: 951–55.

18- Cambien F, Poirier O, Lecerf L. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. Nature 1992; 359: 641–44.

19- Cambien F, Costerousse O, Tiret L. Plasma level and gene polymorphism of angiotensin converting enzyme in relation to myocardial infarction. Circulation 1994; 90: 669–76.

20- Schunkert H, Hense HW, Holmer A. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. N.Engl J Med 1994; 330: 1634–38.

21- Schmidt S, Van Hooft IMS, Grabbee DE. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apperently not related to high blood pressure: Hypertension and offspring study. J Hypertens 1993; 11: 345–48.

22- Jeunemaitre X, Lifton RP, Hunt SC, Williams RR. Absence of linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human essential hypertension. Nat Genet 1992; 1: 72 – 75.

23- Fornage M, Amos C, Kardia S. Variation in the region of the ACE influences interindividual differences in BP levels in young white males. Circulation 1998; 97: 1773–79.

24- Taittonen L, Uhari M, Kontula K. Angiotensin converting enzyme gene insersion/delesion polymorphism, angiotensinogen gene polymorphisms, family history of hypertension and childhood blood pressure. American Journal of Hypertension 1999; 12(9): 858-66.

25- Mir S. Çocuklarda Hipertansiyon. Yeni Tıp Dergisi 1989; 6 (4): 81–113.

26- Gersony WM. Evaluation of the cardiovascular system. İn Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC, editörs. Nelson Textbook of Pediatries, 17th ed. Philadelphia: Saundersco; 2005. p 1592-97.

27- 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.

28- Emre S, Tanman F, Şirin A. Hypertansiyon. İç Neyzi O, Ertuğrul T, editör. Pediatri. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevi: 2002. s 472-78.

29- Ünsat S. Eskişehir İli Okul Çağı Çocuklarında Hipertansiyon Prevalansı ve Kan Basıncı Değerlerinin Vücut Ölçüleriyle Korelasyonu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir, 2002.

30- National Heart, Lung and blood institude. Bethesda, Maryland: Report of the second Task Force on Blood Pressure Control in Children. Pediatrics 1987; 97: 1–25.

31- He J, Whelton PK. Epidemiology and prevention of hypertension. Med. Clin. Nam 1997; 81: 1077–97 .

32- Cooper R, Rotini C. Hypertension in blacks. Am J Hypertens 1977; 7: 80–12.

33- Coşkun Y, Bayraktaroğlu Z. Coronary risk faktors in Turkish school children report of a pilot study. Acta Pediatr 1997; 86: 187–91.

34- Güneşer S, Acartürk E, Burgut R. Evaluation of risk factors of atherosclerosis in children in Çukurova region 1- Blood pressure, obesity Çukurova Tıp Fak. Dergisi 1993; 18: 148–54.

35- Özkan B, Karakelleoğlu S, Ceviz N, Taşdemir HA, Akdağ R. Hypertension in primary school children: Prevalance and etiology. Türkiye Tıp Dergisi 1996; 3: 102–06.

36- 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.

37- Elevli M, Yakut İ, Devecioğlu C. Diyarbakır il merkezi iki ilkokulda yapılan hipertansiyon taraması. Dicle Tıp Bülteni 1991; 18: 41–45.

38- National İnstuties of Health. Report of the second Task Force on blood pressure control in children. Pediatrics. 1987; 79: 1–25.

39- Lauer RM, Conner WE, Leaverton PE. Coronary heart disease risk factors in school children: The Muscatine Study. J Pediatr 1975: 697-706.

40- Sanchez RG, Labarthe DR, Forthofer RN. National Standarts of blood pressure for children and adolescents in Spain: İnternational Comporisons. The Spanish Group for the study of Cardiovascular risk factors in childhood and Youth. İnt J Epidemiol 1992; 21: 478-87.

41- Arık N. Klinik Hipertansiyon. Ankara. Hekimler Yayın Birliği 1996; 5: 28–29.

42- Shackelfold B, Watts D, Curtin C. Hypertension. İn Shackelfold B, Watts D, Curtin C, Lee R. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania.1999.p 459-464.

43- Report of a WHO Expert Committee: Prevention in childhood and youth of adult cardiovascular disease time for action. Genova 1990: 1–89, 110–125.

44- Rocchini AP. Childhood hypertension. Etiology, diagnosis and treatment. Pediatr Clin North Am 1984; 31: 1259 – 70.

45- İngelfinger JR. Noninvasive evaluation of pediatric hypertension. Pediatr Ann 1989; 18: 551.

46- Sorof JM. Sistolic hypertension in children; bening or beware ? Pediatr Nephrol 2001; 16: 517 – 25.

47- Özbay G, Bezcioğlu İ, Gorçin M. Hipertansiyon komplikasyonları. Türkiye Klinikleri 1986; 6 (3): 58 – 63.

48- Veterans Administration Cooperative Study: Group an antihipertensive agents: effects of treatment on morbidity in HT, results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. JAMA 1997; 202: 1028.

49- Veterans Administration Cooperative Study: Group an antihypertensive agents: effects of treatment on morbidity in HT 2, results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 110 mmHg. JAMA 1993; 213.

50- Sokolow M, Mc Ilroy MB. Systemic Hypertension. İn: Sokolow M, editör. Clinical Cardiology, medical publication, Los Altos, California: 1981; 231-323.

51- Chobanian GL, Bakris T, Black H. Seventh report of the Joint National Committee on High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-52.

52- Oparil S, Zaman A, Calhoun DA. Pathogenesis of Hypertension. Physiology in Medicine. 2003; 139(9): 761-76.

53- Sawa H, ToKuchi F, Machuziki N: Expression of the angiotensinogen gene and localization of it is protein in the human heart. Circulation 1992; 86: 138–46.

54- Paul M, Wagner G, Dzau VJ: Gene expression of the renin– angiotensin system in human tissues. Quantitative analysis by the polymerase chain reaction. J Clin Invest 1993; 91: 2058– 64.

55- Urata H, Kinoshita A, Misono KS: İdentification of a highly specific chymose os the major angiotensin II. Forming enzyme in the human heart J Biol. Chem 1990; 265: 22348–57.

56- Urata H, Boehm KD, Philip A: Celluler localization and regional distirbution of an angiotensin II forning chymase in the heart. J Clin Invest 1993; 91: 1269–81.

57- Timmermans PB. Angiotensin II reseptor antagonists: Am emerging new class of cardiovascular therapotics. Hypertens Res 2003; 22(2): 147–53.

58- Myers BD, Deenwin, Brenner BM. Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of glomerular ultrafiltration and proksimal tubule fluid reabsobtion in the rat. Circ. Res 1975; 25: 663– 73.

59- Weber MA. Angiotensin II reseptor antagonist in the treatment of hypertension. Cardiol Rev 1997; 5: 72–80.

60- Sealey JI, Blumenfeld JD, Bell GM. On the renal basis for essetial hypertension: Nehpron heterogenety with discordant renin secretional sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction–volume relationship. J Hypertens 1988; 6 (10): 763- 77.

61- Funahoshi Y, İchiki T, İto K. Induction of IL–6 expression by AT II in rat vasculer smooth muscle cells. Hypertension 1999; 34: 118 – 25.

62- Muller DN, Dechend R, Mervoala EM. NF beta inhibition ameliorates AT II induced inflamatory damage in rats. Hypertension 2000; 35: 193- 201.

63- Fukui T, İshizaka N, Rajagapalan S. p22phox MRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats. Circ Res. 1997; 80: 45–51.

64- Yusuf S, Sleight P, Pogue J. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipiril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart

Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators N Engl J Med. 2000; 342: 145-53.

65- 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.

66- Shear CL, Burke GL, Freedman DS. Value of childhood blood pressure measurements and family history in predicting future blood pressure status: Results from 8 years of follow – up in the Bogalusa Heart Study. Pediatrics 1986; 77: 862-69.

67- 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.

68- 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 Aci 1993; 305 (6): 374–382.

69- Ludens JH, Clark MA, Robinson FG. Rat adrenal cortex is a source of circulating ouabain like compound. Hypertesion 1992; 19: 721–724.

70- Tracy RE, Newman III W, Wattingney W. Risk factors and atherosclerosis in youth autopsy findings of the Bogalusa Heart study. Am J Med Sci 1995; 310 (1): 537–541.

71- Newman WP, Wattigney W, Berenson GS. Autopsy studies in United States children and adolescents–relationship of risk factors to atherosclerotic lesions. Am NY Acad Sci 1991; 623: 16–25.

72- Riley WA, Freedman DS, Higgs NA. Decreased arterial elastisity associated with cardiovascular disease risk factors in the young: Bogalusa Heart Study. Arteriosclerosis 1986; 6: 378–386.

73- 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): 490-96.

74- Radice M, Alli C, Avanzini F. Left ventricular structure and function in normotensive adolescents with a genetic predisposition to hypertension. Am Heart J. 1986; 111 (1): 115–120.

75- Kılıç Z, Başıbüyük T, Tekin N. Esansiyel hipertansiyonlu ailelerin çocuklarındaki risk faktörleri. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1995; 17(2): 71-80.

76- Stephen P, Glasser MD. Hypertension syndrome and cardiovascular events. Postgraduate medicine 2001; 110 (5): 38-46.

77- Rigat B, Hubert C, Alhenc–Gelas F: An insersion/deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene accounting for half the variance of serum levels. J Clin invest 1990; 86: 1343–46.

78- Goyagay G, Yu B, Hambly B, Bsoton T: Elite endurance athletes and the ACE I Allele – the role of genes in athletic performance. Hum Genet 1998; 103: 48–50.

79- Ishigomi T, İwamoto T, Tamura K. Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and essential hypertension in Japan. Ethnic differences of ACE genotype. Am J Hypertens.1995; 8: 95–97.

80- Schachter F, Faure–Delanef L, Guenot F. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. Nat Genet 1994; 6: 29–32.

81- Cambien F, Poirier O, Lecerf L. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infartion. Nature 1992; 359: 641–44.

82- Tiret L, Kee F, Poirier N. Deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene associated with parental history of myocardial infarction. Lancet 1993; 341: 991–92.

83- Larrousse M, Segarra M, Bragulat E. Increased serum markers of vascular inflammation in essantial hypertensives patients with the DD genotype of the ACE gene.Posters: Vasculer injury/inflammation hypertension unit. Department of internal medicine, Hospital Clinic, Barcelona Spain. 3 May 2004.

84- Evans AE, Poirier O, Kee F. Polymorphisms of the angiotensin converting enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease.QJ Med. 1994; 87: 211–21.

85- Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R. A prospective evaluation of an angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. N. Engl J Med 1995; 332: 706–11.

86- Agerholm–Larsen B, Nordestgoard BG, Tybjaerg–Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease. Metaanalysis of small and large studies in whites. Arterioscler Thrombovasc. Biol. 2000; 20: 484–92.

87- Schieffer B, Drexler H. ACE gene polymorphism and coronary artery disease. A question of persuasion or statistical confusion. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20: 281–282.

88- Casala PN, Milner M, Deuereux R. Value of echocardiographic left ventricular massin predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. Circulation 1985; 72: 130.

89- Schunkert H, Hense HW, Holmer R. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1994; 330: 1634–38.

90- İwai N, Ohmichi N, Nakamura Y. DD genotype of the angiotensin converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. Circulation 1994; 90: 2622–28.

91- Prasad N, O'Kane KP, Johnstone HA. The relationship between blood pressure and left ventricular mass in essensiel hypertension is observed only in the presence of the angiotensin converting enzyme deletion. Q J Med. 1994; 87: 659–62.

92- Dursunoğlu D, Tanrıverdi H, Turgut S. Anjiyotensin dönüştürücü enzim genotiplerinde sol ventrikül kitlesi boyutları ve uzun eksen sistolik fonksiyonları farklı mıdır ? Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2005; 5: 172-77.

93- Riegger GA J. Role of the renin angiotensin system as a risk for control of morbidity and mortality in coronary artery disease. Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 613–15.

94- Ledru F, Blanchard D, Battaglia S. Relation between severity of coronary artery disease, left ventricular function and myocardial infarction and influence of the ACE I / D gene polymorphism. Am J Cardiol. 1998; 82: 160–65.

95- Philipp CS, Dilley A, Saidi P. Deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene as a thrombophilic risk factor after hip arthroplasty.Thromb.Haemast. 1998; 80: 869–73.

96- Dilley A, Austin H, Hooper W. Relation of three genetic traits to venous thrombosis in an African–American population. Am J Epidemiol. 1998; 147: 1–6.

97- Schmidt S, Ritz E: Genetics of the renin angiotensin system and renal disease a progress report. Curr Apin. Nephrol .Hypertens. 1997; 6: 146–51.

98- Yoshida H, İchikawa I, Sakai O. Role of angiotensin–converting enzyme gene polymorphism in progressive loss of renal function in chronic renal diseases. Contrib Nephrol 1996; 118: 249–53.

99- Parving H-H, Jakobsen P, Tarnow L. Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene an progression of diabetic nephropathy inhibition of angiotensin converting enzyme observational fallow up study. Br Med J 1996; 313: 591–94.

100- Jacobsen P, Rossing K, Rossing P. Angiotensin converting gene polymorphism and ACE inhibition in diabetic nephropathy. Kidney İnt. 1998; 53: 1002 – 06.

101- Penno G, Chaturuedi N, Talmud PJ. The EUCLID Study group: Effect of angiotensin converting enzyme gene polymorphism an progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients. Diabetes 1998; 47: 1507-11.

102- Van Essen GG, Rensma PL, Zeeuw D. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and failture of reno protective therapy. Lancet 1996; 347: 94–95.

103- O'Donnell C, Lindpainter K, Larson MG. Evidence for associotion and genetics linkage of the ACE locus with HT and BP in men but not women in the Framingham Heart Study. Circulation 1998; 97: 1766-72.

104- Bloem L, Manatunga AK, Pratt H. Racial difference in the relationship of an Angiotensin I Converting Enzyme Gene Polymorphism to Serum Angiotensin I Converting Enzyme Activity. Hypertension 1996; 27: 62-66.

105- Ağaçhan B, İsbir T, Yılmaz H. ACE I / D, Anjiotensinojen T 174M – M 235 T and AT1R A1166 C gene polymorphism in Turkish HT patients. Experimental and molekuler medicine 2003; 35 (6): 545–49.

106- Güneş H, Ata N, Değirmenci İ. Frequency of ACE gene polymorphism in Turkish HT patients. İnt u Clin.Proct 2004; 58 (9): 838 – 43.

107- Franken RA, Bellesso M, Cavazin AM. J. Rev Assoc Med Bras. 2004; 50(1): 62-7.

108- Petrovic D, Bidovec M, Peterlin B. Gene polymorphism of the RAAS and EHT in childhood. Folia Biol 2002; 50 (1–2): 53 – 56.

109- Coates D. The angiotensin converting enzyme (ACE). The İnternational Journal of Biochemistry and Cell Biology 2003; 35 (6): 769-73.

110- Leonardis T, Maurizio S. Echocardiographic evolution of children with and without family history of EHT. Am Journal of HT 1988; (3): 305 – 08.

111- Cantez T, Atılgan N, Eker R. Yüksek risk grubu ailelerin çocuklarında kan basıncı. İst Üni Tıp Fak Mec l989; 52: 67–72.

112- Kıyak M, Dişçi R, Ertem G. İlkokul Çocuklarında Kan Basıncı Araştırması. Tıp Fak.Mec. 1985; 48: 386–93.

113- Özkan B, Akdağ R, Karakelleoğlu C. Arteriel blood pressure values in a school age population in Erzurum: Relation with age, sex, weight, height and ponderosity index . Türk J Med Sciences. 1994; 22: 171–77.

114- Rames LK, Clarke WR, Conner R. Normal blood pressures elavation in childhood :The Muscotine study. Pediatrics 1978; 61: 245–51.

115- Rosner B, Prineas RJ, Loggie MH. Blood pressure normograms for children and adolescents by height, sex and age in the United States. J Pediatr 1993; 123: 871–79.

116- Sharma BK, Sagar S, Wahi PL. Blood pressure in school children in northest İndia. Am J Epidemiol 1991; 134: 1417–26.

117- Cassimos CH, Variomis G, Karamperis S. Blood pressure in children and adolescents. Acta pediatr Scand 1977; 66: 439 – 43.

118- Laroia D, Sharma M, Diwedi V. Profile of blood pressure in normal school children. İndian Pediatr 1989; 26: 531.

119- Ampofo EK. Blood pressure distribution in children of Port Maresby Papua New Guinea. Papua New Guinea Med J 1989; 32: 101.

120- Sanchez BM, Benito HA, Ramo MC. Arterial pressure in children and adolescents. An Esp Pediatr 1989; 30: 493.

121- Thomas PW, Peters TJ, Golding J. Height and weight and blood – pressure in children. Hum. Biol. 1989; 61: 213.

122- Tumer N, Yalçınkaya F, İnce E. Pediatr Nephrol 1999; 13(5): 438-43.

123- Tambs H, Houm T, Holman A. Genetic and enviromental effects on blood pressure in a Norwegian sample. Genet Epidemiol 1992; 9: 11-26.

124- Chiara TD, Duro G, Parrinello G. ACE gene polm and central obesity relation with blood pressure and left ventricular structure and function. American Journal of Hypertension 2001; 14 (4): 163.

125- Gui YW, Yan HW, Qua X. Association between RAS Gene Polymorphism Enviromental Factors and HT in Mongolian people. Eur J Epidemiol 2006; 21 (4): 287– 92.

126- Morshed M, Khan H, Akhteruzzamen J. Association between ACE gene polymorphism and HT in selected individuals of the Bangladeshi population. J Biochem Mol Biol. 2002; 35 (3): 251– 54.

127- Merlo J, Bengtsson–Bostrom K, Lindblad UIF. Multilevel analysis of SBP and ACE gene I / D polymorphism in 483 Swedish families a public health perspective. BMC Medical Genetics 2006; 6: 7 – 14.

128- Poch E, Le Sierra AA, Gonzalez ND. Med Clin (Barc) 2002; 118 (15): 575-79.

129- Turner TS, Boerwinkle E, Sing CF. Context Dependent Association of the ACE I / D polymorphism with blood pressure. Hypertension 1999; 34: 773–78.

130- Kiena TR, Kauma H, Rantala AO. Variation at the ACE gene and angiotensinogen gene loci in relation to BP. Hypertension 1996; 28: 1070–75.

131- Tamaki S, Nakamura Y, Tsujita Y. Polymorphism of ACE gene and BP in Japanese general population. Hypertens Res 2002; 25 (6): 843–48.

132- Fuentes R, Perola M, Nissinen A. ACE gene and physical activity, BP and HT: a population study in Finland. Journal of Applied Physiology 2002; 92: 2508 - 12.

133- Dzida G, Sobstyl J. Polymorphism of ACE and AT R 1 gene in EHT in polish population. Med Sci monit 2001; 7 (6): 1236 - 41.

134- SB Harrap, HR Davidson, JM Connor. The ACE gene and predisposition to high BP. medical Research Council BP unit, western infirmary, Glasgow, UK.

135- Faldik K, Deslauriers B, Pausova Z. Effect of ACE gene I/D polymorphism on hypertension-related traits in french-canadian families. American Journal of Hypertension 2003; 16 (5): A80.

136- Barış N, Özerkan F, Önder R. The relationship between HT retinopathy and ACE gene polymorphism. Cardiovascular Hematol Disord Drug Targets 2006; 6 (1): 57-61.

8-EKLER

Tablo 3.1.: Yaş ve cinsiyete göre kan basıncı persentil değerleri

SİSTOLİK VE DİASTOLİK KAN BASINCI					
Yaş	*Cinsiyet*	*50. persentil*	*75. persentil*	*90. persentil*	*95. persentil*
7	K	100/65	110/70	110.5/80	120/80
	E	100/60	110/70	110/80	120/80
8	K	100/62.5	110/70	110/80	120/80
	E	100/60	110/70	110/73.5	120/80
9	K	110/70	110/80	120/80	120/80
	E	110/70	110/80	120/80	120/85
10	K	110/70	110/80	120/80	120/81.75
	E	110/70	110/80	120/80	120/85
11	K	110/70	120/80	120/80	130/85
	E	110/70	115/80	120/80	121.5/80
12	K	110/70	120/80	120/80	130/85
	E	110/70	115/75	120/80	124.75/80
13	K	110/70	120/80	125/80	131.75/90
	E	110/70	120/75	120/80	130/83
14	K	110/70	120/80	126.5/80	130/85
	E	110/70	120/80	130/80	130/85
15	K	120/70	120/80	130/80	130/80.45
	E	120/70	120/75	130/80	130/90
16	K	120/70	120/80	130/80	130/90
	E	120/70	125/80	130/80	140/90
17	K	120/70	120/80	130/84	134.5/90
	E	120/70	126.25/80	130/80	140/90
18	K	117.5/70	120/75	120/80	126.25/80
	E	120/70	120/80	130/81	135.5/90