



MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**ÇOCUK HASTALARDA HİPERTANSİYON VE BAĞIRSAK
MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Ece ŞENBAYKAL YİĞİT

Tez Danışmanı
Prof. Dr. PELİN ERTAN

MANİSA, 2022



**MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**ÇOCUK HASTALARDA HİPERTANSİYON VE BAĞIRSAK
MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Ece ŞENBAYKAL YİĞİT**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. PELİN ERTAN**

MANİSA, 2022

ÖNSÖZ

Doğduğum günden bugüne ilke ve inkılapları ile özgürce yaşamamı, okumamı, bir kadın olarak toplumda var olmamı sağlayan ulu önder Mustafa Kemal Atatürk'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde yol gösteren, bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Pelin Ertan'a,

Çalıştığım süre boyunca bilgi ve tecrübelerini hiç çekinmeden aktaran, bilimsel bakış açımın gelişmesini sağlayan ve hekimlik sanatının inceliklerini öğreten çok değerli hocalarıma,

Çalışmamızın mikrobiyolojik analizlerine katkı sağlayan sayın Prof. Dr. Hörü Gazi ve istatistiksel analizlerine katkı sağlayan sayın Prof. Dr. Beyhan Cengiz Özyurt'a,

Başladığım günden beri, iyi kötü birçok anıya sahip olduğumuz, gece gündüz beraber çalıştığımız sevgili asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini her zaman hissettiğim, sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen, beni bugünlere getiren, her koşulda yanımda olan sevgili annem ve babama,

Sevgisi ve sabrı ile her zaman yanımda olan sevgili eşim, hayat arkadaşıma,

En içten teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ VE AMAÇ	1
II.	GENEL BİLGİLER.....	3
II.1.	Hipertansiyon Tanımı.....	3
II.1.1.	Kan Basıncı Tabloları	4
II.1.2.	Maskeli Hipertansiyon.....	10
II.1.3.	Beyaz Önlük Hipertansiyonu	11
II.2.	Epidemiyoloji ve Klinik Önem.....	11
II.2.1.	Hipertansiyon Prevalansı	11
II.2.2.	Hipertansiyon İnsidansı	12
II.2.3.	Çeşitli Kronik Koşulları Olan Çocuklarda Hipertansiyon Prevalansı.....	13
II.2.3.1.	Obezitesi Olan Çocuklar	13
II.2.3.2.	Uyku Bozukluğu Olan Çocuklar	14
II.2.3.3.	Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklar	14
II.2.3.4.	Prenatal ve Neonatal Geçmişi Özellikli Çocuklar	15
II.2.4.	Hipertansiyonun Klinik Önemi.....	16
II.3.	Arteriyel Tansiyon Ölçüm Yöntemleri.....	17
II.3.1.	Oskültasyon	18
II.3.2.	Osilometre	20
II.3.3.	Doppler Yöntemi.....	20
II.3.4.	Önkol ve/veya Bilek KB Ölçümü	21
II.3.5.	Ev Kan Basıncı Ölçümleri	21
II.3.6.	Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü.....	22
II.4.	Hipertansiyon Patogenezi	23

II.4.1. Kan Basıncının Düzenlenmesinde Rol Oynayan Mekanizmalar	23
II.4.1.1. Sistemik Vasküler Direnç ve Vasküler Duvar Değişiklikleri	24
II.4.1.2. Renin Anjiyotensin Sistemi	25
II.4.1.3. Aldosteron.....	26
II.4.1.4. Dopamin	26
II.4.1.5. Atriyal Natriüretik Faktör	27
II.4.1.6. Endotelin-1.....	27
II.4.1.7. Nitrik Oksit ve Adenozin.....	27
II.4.1.8. Diğer Düzenleyici Hormonlar	27
II.4.2. Genetik Faktörler	28
II.4.3. Obezite, Hipertansiyon ve İnsülin Direnci	28
II.4.4. Hipertansiyon ve Ürik Asit.....	30
II.4.5. Diyet ve Çevresel Faktörler.....	30
II.5. Hipertansiyon Etiyolojisi	30
II.5.1. Primer Sebepler	31
II.5.2. Sekonder Sebepler	32
II.6. Tanısal Değerlendirme.....	34
II.6.1. Anamnez	35
II.6.2. Fizik Muayene.....	37
II.6.3. Laboratuvar Bulguları	37
II.6.4. Görüntüleme Yöntemleri.....	39
II.7. Hipertansif Hasta İzlemi	41
II.8. Hipertansiyon Tedavisi.....	44
II.8.1. Genel Hedefler.....	44
II.8.2. Nonfarmakolojik Tedavi	44

II.8.3. Farmakolojik Tedavi.....	45
II.9. Mikrobiyota	48
II.9.1. İntestinal Mikrobiyota İçeriğini Etkileyen Faktörler	49
II.9.1.1. Doğum Şekli ve Yenidoğan Dönemi	50
II.9.1.2. Yaş	51
II.9.1.3. Diyet	51
II.9.1.4. İlaç Kullanımı	53
II.9.1.5. Probiyotik ve Prebiyotik Kullanımı.....	53
II.9.2. İntestinal Mikrobiyotadaki Mikroorganizmaların İşlevleri	54
II.9.3. Disbiyozis ve Disbiyozis İlişkili Hastalıklar	54
II.9.4. Mikrobiyota ve Hipertansiyon.....	59
III. GEREÇ VE YÖNTEM	63
III.1. Çalışma Grubu.....	63
III.2. Hipertansiyon Tanısı	64
III.3. Beslenmenin Değerlendirilmesi.....	65
III.4. Obezitenin Değerlendirilmesi	65
III.5. Çalışma Yöntemi.....	66
III.5.1. Örneklerin alınması ve saklanması.....	66
III.5.2. DNA izolasyonu	66
III.5.3. 16S Metagenomik Analiz ve Kütüphane Hazırlama	67
III.5.4. Dizileme	68
III.5.5. Sekanslama ve analiz.....	68
III.5.6. Shannon ve Simpson Endeksi	69
III.6. İstatistik	69
IV. BULGULAR	70
V. TARTIŞMA.....	86

VI.	SONUÇLAR.....	97
VII.	ÖZET	100
VIII.	İNGİLİZCE ÖZET	102
IX.	EKLER	105
X.	KAYNAKÇA	106

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çocuklarda tansiyon ölçümü için uygun manşon seçimi [52].....	20
Şekil 2. Hipertansif çocuk hastanın değerlendirilmesi [1].....	43
Şekil 3. Hipertansif hasta izlemi [1].....	47
Şekil 4. İntestinal mikrobiyotanın oluşumu ve gelişimi [162].....	51
Şekil 5. Beslenmenin intestinal mikrobiyotaya etkisi [169].....	52
Şekil 6. İntestinal mikrobiyota değişiminin lokal ve sistemik etkileri [180].....	54
Şekil 7. Bağırsak mikrobiyotasındaki tür dengesi ve hipertansiyon ilişkisi [213].....	62

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Yaş gruplarına göre tansiyon evrelemesi [2].....	4
Tablo 2. Erkek çocuklarda yaş ve boya göre KB değerleri [2].....	5
Tablo 3. Kız çocuklarında yaş ve boya göre KB değerleri [2].....	8
Tablo 4. Üç yaşın altındaki çocuklarda kan basıncı ölçümünün yapılmasını gerektiren durumlar [2].....	17
Tablo 5. Ambulatuvar KB'ında değerlendirme [2].....	23
Tablo 6. Yaş gruplarına göre en sık hipertansiyon sebepleri [99]	31
Tablo 7. Çocuklarda ve ergenlerde sekonder hipertansiyonun nedenleri [2].	34
Tablo 8. Hipertansiyonda uygulanacak tarama testleri[2].....	38
Tablo 9. İntestinal mikrobiyotanın sınıflandırılması [148].....	49
Tablo 10. İntestinal mikrobiyotadaki değişiklikler ve ilişkili oldukları hastalıklar [3–6].....	55
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	71
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun özgeçmiş özellikleri.....	73
Tablo 13. Hasta grubunun soygeçmiş özellikleri.....	75
Tablo 14. Hastaların tedavi özellikleri.....	76
Tablo 15. Hastaların laboratuvar ve görüntüleme özellikleri.....	77
Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunun taksonomik birim tanımlamaları.....	78
Tablo 17. Hasta ve kontrol grubunun filum düzeyindeki bakteri oranları.....	79
Tablo 18. Hasta ve kontrol grubunun firmicutes /bacteriodes oranı.....	79
Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunun sınıf düzeyinde görülen bakteri oranları.....	80
Tablo 20. Hasta ve kontrol grubunun takım düzeyinde bakteri oranları.....	81
Tablo 21. Hasta ve kontrol grubunun aile düzeyinde bakteri oranları.....	82
Tablo 22. Hasta ve kontrol grubunun cins düzeyinde bakteri oranları.....	83
Tablo 23. Hasta ve kontrol grubunun Shannon endeksi ve Simpson endeksi.....	84
Tablo 24. Çalışmaya katılan bireylerin doğum haftası ve taksonomik ilişkisi.....	84
Tablo 25. Çalışmaya katılan bireylerin doğum şekli ve taksonomik ilişkisi....	85

KISALTMALAR VE SİMGELER

- AAP:** Amerikan Pediatri Akademisi
- ABPM:** Yaşam İçi Kan Basıncı Monitorizasyonu / Ambulatuvar kan basıncı ölçümü
- ACE:** Anjiotensin eönüştürücü enzim
- ACEİ:** Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
- ACTH:** Adrenokortikotropik hormon
- AHA:** Amerikan Kalp Derneği
- ANG:** Anjiotensin
- ANP:** Atrial natriüretik peptid
- ARB:** Anjiotensin reseptör blokerleri
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- CCB:** Kalsiyum kanal blokerleri
- CIMT:** Karotis intima media kalınlığı
- DKB:** Diastolik kan basıncı
- DKBY:** Diyastolik kan basıncı yükü
- DM:** Diabetes Mellitus
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- E:** Erkek
- EKO:** Elektrokardiyografi
- ESH:** Avrupa Hipertansiyon Birliği
- ET-1:** Endotelin
- F/B:** Firmicutes/Bacteriodes
- FXR:** Farnesoid X reseptörü
- GFR:** Glomerüler filtrasyon değeri
- GIS:** Gastrointestinal sistem
- GPR41:** G Protein Bağlı Reseptör 41
- GPR43:** G Protein Bağlı Reseptör 43
- GÜS:** Genitoüriner sistem
- H₂S:** Hidrojen sülfür
- HT:** Hipertansiyon

K: Kız
KB: Kan basıncı
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KVH: Kardiyovasküler hastalık
LPS: Lipopolisakkarit
LV: Sol ventrikül
LVH: Sol ventrikül hipertrofisi
MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Na: Sodyum
NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NO: Nitrik oksit
Olf78: Olfactory receptor 78
Ort±sd: Ortalama±standart deviasyon
Ort±ss: Ortalama±standart sapma
PRA: Plazma renin aktivitesi
RAS: Renin anjiotensin sisteminin
SKB: Sistolik kan basıncı
SKBY: Sistolik kan basıncı yükü
TGF-β: Transforming büyüme faktörü β
TMAO: Trimetilamin- N- Oksit
TSH: Tiroit Stimüle Edici Hormon
USG: Ultrasonografi
ÜA: Ürik asit
VA: Vücut ağırlığı
VKİ: Vücut kitle indeksi
WCH: Beyaz Önlük Hipertansiyonu
1SDS: Standart deviasyon skoru
5-HT: 5-Hidroksitriptamin

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında ortaya çıkan hipertansiyon (HT) özellikle son zamanlarda obezitenin de artmasıyla birlikte önem kazanmış ve ciddi bir sağlık problemi haline gelmiştir. Çocukluk çağı hipertansiyonunun önem kazanmasının en büyük nedeni erişkin dönemdeki kardiyovasküler sistem, serebrovasküler hastalıklar ve kronik böbrek hastalığı oluşumu için bir risk faktörü olmasıdır.

Hipertansiyon, tek bir etiyoloji veya patofizyolojik mekanizmanın sorumlu olmadığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Kan basıncının korunmasında çevre ve genlerden etkilenen birçok sistem birlikte görev yapar. Bunlar arasında; sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, endotelin, vazopressin sistemi, nitrat-nitrit-nitrik oksit sinyal yolu (NO), ürik asit, vazodilatör peptitler, natriüretik peptitler, doku kallikrein-kinin sistemi, bağışıklık sistemi, yağ dokusu ve adipokinler sayılabilir.

Mikrobiyota; başta bağırsaktaki bakteriler olmak üzere her bir kişide bulunan 10-100 trilyon simbiyotik mikrobiyal hücreden oluşan yapı olarak tanımlanmaktadır. İnsan vücudunda birçok doku ve organda kolonize toplam 10^{14} mikroorganizma olduğu düşünülmektedir. Bu mikroorganizmaların büyük kısmı bakteriler, virüsler ve funguslardır. İnsan mikrobiyotası esas olarak gastrointestinal sistem (GİS) olmak üzere deri, genitoüriner sistem (GÜS) ve solunum sisteminde kolonizedir. GİS içerdiği zengin besin öğeleri ile kolonizasyon için elverişli bir ortam sağlamaktadır. Bu sebeple kolon, insan vücudundaki mikroorganizmaların yaklaşık %70'inden fazlasını içermektedir.

İntestinal mikrobiyota kompozisyonundaki değişimler otoimmün hastalıklar, allerji, diyabet, otizm, obezite, mide kanseri, hipertansiyon, irritable bağırsak gibi birçok durumda tespit edilmiştir. Mikrobiyotanın sağlıklı ve dengeli olması hastalıklardan koruyucu etkiye sahip olmakla birlikte zaman zaman tedavi yöntemi olarak da kullanılmaktadır. Çok sayıda

Çalışma, bağırsak mikrobiyotasını modüle etmenin hipertansiyon nefritini iyileştirmek ve sürdürmek için etkili bir strateji olabileceğini kanıtlamıştır. Bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinde kullanılan probiyotikler; oksidatif stresi, anjiyotensin sistemini, inflamasyonu (TNF- α , IL-1 α ve MCP-1) ve peroksinitrit üretimini etkileyerek kan basıncını etkileyebilir. Hayvan modelleri ve insan deneklerinde yapılan son çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının disbiyozunun hipertansiyonun ilerlemesi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Mikrobiyota ve kan basıncı arasındaki bağlantı oldukça karmaşıktır. Yapılan araştırmalar birden fazla hipotez üzerinde durmaktadır ve mikrobiyotanın kan basıncını direkt ya da indirekt yollarla etkileyebileceği düşünölmektedir. Yapılan çalışmalarda, oral ve intestinal mikrobiyota ile kan basıncı arasında ilişki tespit edilmiş olup, hipertansiyonda intestinal mikrobiyota çeşitliliğinde azalma saptanmıştır.

Bu çalışmada; primer hipertansiyona sahip olan ve herhangi bir hastalığı olmayan çocuklardaki intestinal mikrobiyotanın değerlendirilmesi ve iki grup arasında mikrobiyom farklılığının olup olmadığının tesbiti hedeflenmektedir.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. Hipertansiyon Tanımı

18 yaş altındaki popülasyonda 3 farklı poliklinik ziyaretinde eğitim almış sağlık personeli tarafından doğru teknikle ölçülen kan basıncı değerinin 95 persantilin üzerinde olmasına hipertansiyon denilmektedir .

Normal kan basıncı (KB); Avrupa Hipertansiyon Birliği (ESH) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından oluşturulan kılavuzlar doğrultusunda yaş, cinsiyet ve boya göre 90 persantilin altında olması olarak tanımlanır [2].

Çocuklarda kan basıncı yüksekliği tanımı; 2017 yılında yayımlanan AAP kılavuzu baz alınarak iki farklı şekilde yaş grupları için güncellenmiştir. Bu güncelleme kapsamında 1-13 yaş aralığındaki çocuklar için normal kan basıncı; sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin 90 persantilin altında olması olarak kabul edilmiştir. AAP kılavuzu 13 yaş ve üzerindeki ergenler, ESH kılavuzuna göre ise 16 yaş ve üzerindeki adölesanlar için erişkin hipertansiyon kılavuzunun (American Heart Association ve American College of Cardiology) değerlerinin kullanılması önerilmektedir [1, 3]. (Tablo 1)

2017 tarihinden itibaren güncellenen bu kılavuzlarda, 1 yaşın altındaki çocuklar için öneriler bulunmamaktadır. Bununla birlikte, pratikte yaygın şekilde yenidoğanlar ve bebekler için gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş olan kan basıncı persantilleri kullanılır [8].

2017 tarihinde yayınlanan “Çocuk ve Ergenlerde Yüksek Kan Basıncının Tarama ve Yönetimi İçin Klinik Uygulama Kılavuzu” nda “Prehipertansiyon” terimi, Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji kılavuzu ile benzer olmak, hipertansiyon oluşmasını önlemek ve yaşam tarzı değişikliklerine ilgi çekmek amacıyla “yüksek kan basıncı” terimiyle değiştirilmiştir. Ergenler için sınıflama erişkin hipertansiyon kılavuzlarıyla uyumlu olacak şekilde düzenlenmiştir. Böylelikle önceden

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerinde cinsiyet, boy, vücut ağırlıkları ve yaşa göre hipertansif olarak izlenen adölesanların, daha sonra erişkin kliniklerindeki izlemlerinde normal tansiyonlu saptanması gibi problemler engellenmiştir [2].

Tablo 1. Yaş gruplarına göre düzenlenen tansiyon evrelemesi [2]

	1-13 yaş arası	>13 yaş
Normal KB	<90p	<120/80mm hg
Yüksek Kan Basıncı	90p ile 95p arasında ya da 120/80mm hg ile 95p aralığında	120/80mm hg ile 129/80mm hg arası
Evre 1 Hipertansiyon	95p ile 95p+12mm hg aralığında ya da 130/80 mmhg ile 139/89mm hg arası (hangisi daha düşükse)	130/80mm hg ile 139/89mm hg arası
Evre 2 Hipertansiyon	>95p+12mm hg ya da >140/90mm hg (hangisi daha düşükse)	>140/90mm hg

II.1.1. Kan Basıncı Tabloları

2017 AAP kılavuzu doğrultusunda vücut ağırlığı normal olan çocuklar göz önünde bulundurularak erkek ve kız cinsiyetteki çocuklar için kan basıncı persantilleri belirlenmiştir ve Tablo 2’de gösterilmiştir. Bu kılavuzda; KB ölçümlerinin normal (50 persantil), yüksek KB (> 90 persantil), 1. Aşama HT(≥ 95 Persantil) ve 2. aşama HT (≥ 95 persantil + 12 mmHg) olarak sınıflandırılması yapılmıştır [2].

Erkek ve kız cinsiyetteki çocuklarda kan basıncı persantilleri iki farklı tabloda gösterilmiştir. (Tablo 2 ve 3)

Tablo 2. Erkek çocuklarda yaş ve boya göre KB değerleri [2]

KB (percentile)	Sistolik KB (mmHg)							Diyastolik KB (mmHg)						
	Boy persentili veya ölçülen boy							Boy persentili veya ölçülen boy						
	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1 YAŞ														
Boy (inch)	30.4	30.8	31.6	32.4	33.3	34.1	34.6	30.4	30.8	31.6	32.4	33.3	34.1	34.6
Boy (cm)	77.2	78.3	80.2	82.4	84.6	86.7	87.9	77.2	78.3	80.2	82.4	84.6	86.7	87.9
50 P	85	85	86	86	87	88	88	40	40	40	41	41	42	42
90 P	98	99	99	100	100	101	101	52	52	53	53	54	54	54
95 P	102	102	103	103	104	105	105	54	54	55	55	56	57	57
95 P+ 12 mmHg	114	114	115	115	116	117	117	66	66	67	67	68	69	69
2 YAŞ														
Boy (inch)	33.9	34.4	35.3	36.3	37.3	38.2	38.8	33.9	34.4	35.3	36.3	37.3	38.2	38.8
Boy (cm)	86.1	87.4	89.6	92.1	94.7	97.1	98.5	86.1	87.4	89.6	92.1	94.7	97.1	98.5
50 P	87	87	88	89	89	90	91	43	43	44	44	45	46	46
90 P	100	100	101	102	103	103	104	55	55	56	56	57	58	58
95 P	104	105	105	106	107	107	108	57	58	58	59	60	61	61
95 P+ 12 mmHg	116	117	117	118	119	119	120	69	70	70	71	72	73	73
3 YAŞ														
Boy (inch)	36.4	37.0	37.9	39.0	40.1	41.1	41.7	36.4	37.0	37.9	39.0	40.1	41.1	41.7
Boy (cm)	92.5	93.9	96.3	99.0	101.8	104.3	105.8	92.5	93.9	96.3	99.0	101.8	104.3	105.8
50 P	88	89	89	90	91	92	92	45	46	46	47	48	49	49
90 P	101	102	102	103	104	105	105	58	58	59	59	60	61	61
95 P	106	106	107	107	108	109	109	60	61	61	62	63	64	64
95 P+ 12 mmHg	118	118	119	119	120	121	121	72	73	73	74	75	76	76
4 YAŞ														
Boy (inch)	38.8	39.4	40.5	41.7	42.9	43.9	44.5	38.8	39.4	40.5	41.7	42.9	43.9	44.5
Boy (cm)	98.5	100.2	103	105.9	108.9	111.5	113.2	98.5	100	103	106	108.9	111.5	113.2
50 P	90	90	91	92	93	94	94	48	49	49	50	51	52	52
90 P	102	103	104	105	105	106	107	60	61	62	62	63	64	64
95 P	107	107	108	108	109	110	110	63	64	65	66	67	67	68
95 P+ 12 mmHg	119	119	120	120	121	122	122	75	76	77	78	79	79	80
5 YAŞ														
Boy (inch)	41.1	41.8	43.0	44.3	45.5	46.7	47.4	41.1	41.8	43.0	44.3	45.5	46.7	47.4
Boy (cm)	104	106.2	109	112.4	115.7	118.6	120.3	104.4	106	109.1	112	115.7	118.6	120.3
50 P	91	92	93	94	95	96	96	51	51	52	53	54	55	55
90 P	103	104	105	106	107	108	108	63	64	65	65	66	67	67
95 P	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71
95 P+ 12 mmHg	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83
6 YAŞ														
Boy (inch)	43.4	44.2	45.4	46.8	48.2	49.4	50.2	43.4	44.2	45.4	46.8	48.2	49.4	50.2
Boy (cm)	110	111	115	118.9	122.4	125.6	127.5	110.3	112	115.3	119	122.4	125.6	127.5
50 P	93	93	94	95	96	97	98	54	54	55	56	57	57	58
90 P	105	105	106	107	109	110	110	66	66	67	68	68	69	69
95 P	108	109	110	111	112	113	114	69	70	70	71	72	72	73
95 P+ 12 mmHg	120	121	122	123	124	125	126	81	82	82	83	84	84	85

KB (percentile)	Sistolik KB (mmHg)							Diyastolik KB (mmHg)						
	Boy persentili veya ölçülen boy							Boy persentili veya ölçülen boy						
	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
7 YAŞ														
Boy (inch)	45.7	46.5	47.8	49.3	50.8	52.1	52.9	45.7	46.5	47.8	49.3	50.8	52.1	52.9
Boy (cm)	116	118.0	121	125.1	128.9	132.4	134.5	116.1	118	121.4	125	128.9	132.4	134.5
50 P	94	94	95	97	98	98	99	56	56	57	58	58	59	59
90 P	106	107	108	109	110	111	111	68	68	69	70	70	71	71
95 P	110	110	111	112	114	115	116	71	71	72	73	73	74	74
95 P+ 12 mmHg	122	122	123	124	126	127	128	83	83	84	85	85	86	86
8 YAŞ														
Boy (inch)	47.8	48.6	50.0	51.6	53.2	54.6	55.5	47.8	48.6	50.0	51.6	53.2	54.6	55.5
Boy (cm)	121	123	127	131	135.1	138.8	141.0	121.4	123	127.0	131	135.1	138.8	141.0
50 P	95	96	97	98	99	99	100	57	57	58	59	59	60	60
90 P	107	108	109	110	111	112	112	69	70	70	71	72	72	73
95 P	111	112	112	114	115	116	117	72	73	73	74	75	75	75
95 P+ 12 mmHg	123	124	124	126	127	128	129	84	85	85	86	87	87	87
9 YAŞ														
Boy (inch)	49.6	50.5	52.0	53.7	55.4	56.9	57.9	49.6	50.5	52.0	53.7	55.4	56.9	57.9
Boy (cm)	126	128.3	132	136.3	140.7	144.7	147.1	126.0	128	132.1	136	140.7	144.7	147.1
50 P	96	97	98	99	100	101	101	57	58	59	60	61	62	62
90 P	107	108	109	110	112	113	114	70	71	72	73	74	74	74
95 P	112	112	113	115	116	118	119	74	74	75	76	76	77	77
95 P+ 12 mmHg	124	124	125	127	128	130	131	86	86	87	88	88	89	89
10 YAŞ														
Boy (inch)	51.3	52.2	53.8	55.6	57.4	59.1	60.1	51.3	52.2	53.8	55.6	57.4	59.1	60.1
Boy (cm)	130	132.7	137	141.3	145.9	150.1	152.7	130.2	133	136.7	141	145.9	150.1	152.7
50 P	97	98	99	100	101	102	103	59	60	61	62	63	63	64
90 P	108	109	111	112	113	115	116	72	73	74	74	75	75	76
95 P	112	113	114	116	118	120	121	76	76	77	77	78	78	78
95 P+ 12 mmHg	124	125	126	128	130	132	133	88	88	89	89	90	90	90
11 YAŞ														
Boy (inch)	53.0	54.0	55.7	57.6	59.6	61.3	62.4	53.0	54.0	55.7	57.6	59.6	61.3	62.4
Boy (cm)	135	137.3	141	146.4	151.3	155.8	158.6	134.7	137	141.5	146	151.3	155.8	158.6
50 P	99	99	101	102	103	104	106	61	61	62	63	63	63	63
90 P	110	111	112	114	116	117	118	74	74	75	75	75	76	76
95 P	114	114	116	118	120	123	124	77	78	78	78	78	78	78
95 P+ 12 mmHg	126	126	128	130	132	135	136	89	90	90	90	90	90	90
12 YAŞ														
Boy (inch)	55.2	56.3	58.1	60.1	62.2	64.0	65.2	55.2	56.3	58.1	60.1	62.2	64.0	65.2
Boy (cm)	140.3	143.0	147.5	152.7	157.9	162.6	165.5	140.3	143.0	147.5	152.7	157.9	162.6	165.5
50 P	101	101	102	104	106	108	109	61	62	62	62	62	63	63
90 P	113	114	115	117	119	121	122	75	75	75	75	75	76	76
95 P	116	117	118	121	124	126	128	78	78	78	78	78	79	79
95 P+ 12 mmHg	128	129	130	133	136	138	140	90	90	90	90	90	91	91

BP (percentile)	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
	Height percentile or measured height							Height percentile or measured height						
	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
13 YAŞ														
Boy (inch)	57.9	59.1	61.0	63.1	65.2	67.1	68.3	57.9	59.1	61.0	63.1	65.2	67.1	68.3
Boy (cm)	147.0	150.0	154.9	160.3	165.7	170.5	173.4	147.0	150.0	154.9	160.3	165.7	170.5	173.4
50 P	103	104	105	108	110	111	112	61	60	61	62	63	64	65
90 P	115	116	118	121	124	126	126	74	74	74	75	76	77	77
95 P	119	120	122	125	128	130	131	78	78	78	78	80	81	81
95 P+ 12 mmHg	131	132	134	137	140	142	143	90	90	90	90	92	93	93
14 YAŞ														
Boy (inch)	60.6	61.8	63.8	65.9	68.0	69.8	70.9	60.6	61.8	63.8	65.9	68.0	69.8	70.9
Boy (cm)	154	156.9	162	167.5	172.7	177.4	180.1	153.8	157	162.0	167	172.7	177.4	180.1
50 P	105	106	109	111	112	113	113	60	60	62	64	65	66	67
90 P	119	120	123	126	127	128	129	74	74	75	77	78	79	80
95 P	123	125	127	130	132	133	134	77	78	79	81	82	83	84
95 P+ 12 mmHg	135	137	139	142	144	145	146	89	90	91	93	94	95	96
15 YAŞ														
Boy (inch)	62.6	63.8	65.7	67.8	69.8	71.5	72.5	62.6	63.8	65.7	67.8	69.8	71.5	72.5
Boy (cm)	159	162.0	167	172.2	177.2	181.6	184.2	159.0	162	166.9	172	177.2	181.6	184.2
50 P	108	110	112	113	114	114	114	61	62	64	65	66	67	68
90 P	123	124	126	128	129	130	130	75	76	78	79	80	81	81
95 P	127	129	131	132	134	135	135	78	79	81	83	84	85	85
95 P+ 12 mmHg	139	141	143	144	146	147	147	90	91	93	95	96	97	97
16 YAŞ														
Boy (inch)	63.8	64.9	66.8	68.8	70.7	72.4	73.4	63.8	64.9	66.8	68.8	70.7	72.4	73.4
Boy (cm)	162	165.0	169	174.6	179.5	183.8	186.4	162.1	165	169.6	174	179.5	183.8	186.4
50 P	111	112	114	115	115	116	116	63	64	66	67	68	69	69
90 P	126	127	128	129	131	131	132	77	78	79	80	81	82	82
95 P	130	131	133	134	135	136	137	80	81	83	84	85	86	86
95 P+ 12 mmHg	142	143	145	146	147	148	149	92	93	95	96	97	98	98
17 YAŞ														
Boy (inch)	64.5	65.5	67.3	69.2	71.1	72.8	73.8	64.5	65.5	67.3	69.2	71.1	72.8	73.8
Boy (cm)	164	166.5	171	175.8	180.7	184.9	187.5	163.8	166	170.9	176	180.7	184.9	187.5
50 P	114	115	116	117	117	118	118	65	66	67	68	69	70	70
90 P	128	129	130	131	132	133	134	78	79	80	81	82	82	83
95 P	132	133	134	135	137	138	138	81	82	84	85	86	86	87
95 P+ 12 mmHg	144	145	146	147	149	150	150	93	94	96	97	98	98	99

Tablo 3. Kız çocuklarda yaş ve boya göre KB değerleri [2]

KB (percentile)	Sistolik KB (mmHg)							Diyastolik KB (mmHg)						
	Boy persentili veya ölçülen boy							Boy persentili veya ölçülen boy						
	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1 YAŞ														
Boy (inch)	29.7	30.2	30.9	31.8	32.7	33.4	33.9	29.7	30.2	30.9	31.8	32.7	33.4	33.9
Boy (cm)	75.4	76.6	78.6	80.8	83.0	84.9	86.1	75.4	76.6	78.6	80.8	83.0	84.9	86.1
50 P	84	85	86	86	87	88	88	41	42	42	43	44	45	46
90 P	98	99	99	100	101	102	102	54	55	56	56	57	58	58
95 P	101	102	102	103	104	105	105	59	59	60	60	61	62	62
95 P+ 12 mmHg	113	114	114	115	116	117	117	71	71	72	72	73	74	74
2 YAŞ														
Boy (inch)	33.4	34.0	34.9	35.9	36.9	37.8	38.4	33.4	34.0	34.9	35.9	36.9	37.8	38.4
Boy (cm)	84.9	86.3	88.6	91.1	93.7	96.0	97.4	84.9	86.3	88.6	91.1	93.7	96.0	97.4
50 P	87	87	88	89	90	91	91	45	46	47	48	49	50	51
90 P	101	101	102	103	104	105	106	58	58	59	60	61	62	62
95 P	104	105	106	106	107	108	109	62	63	63	64	65	66	66
95 P+ 12 mmHg	116	117	118	118	119	120	121	74	75	75	76	77	78	78
3 YAŞ														
Boy (inch)	35.8	36.4	37.3	38.4	39.6	40.6	41.2	35.8	36.4	37.3	38.4	39.6	40.6	41.2
Boy (cm)	91.0	92.4	94.9	97.6	100.5	103.1	104.6	91.0	92.4	94.9	97.6	100.5	103.1	104.6
50 P	88	89	89	90	91	92	93	48	48	49	50	51	53	53
90 P	102	103	104	104	105	106	107	60	61	61	62	63	64	65
95 P	106	106	107	108	109	110	110	64	65	65	66	67	68	69
95 P+ 12 mmHg	118	118	119	120	121	122	122	76	77	77	78	79	80	81
4 YAŞ														
Boy (inch)	38.3	38.9	39.9	41.1	42.4	43.5	44.2	38.3	38.9	39.9	41.1	42.4	43.5	44.2
Boy (cm)	97.2	98.8	101.4	104.5	107.6	110.5	112.2	97.2	98.8	101.4	104.5	107.6	110.5	112.2
50 P	89	90	91	92	93	94	94	50	51	51	53	54	55	55
90 P	103	104	105	106	107	108	108	62	63	64	65	66	67	67
95 P	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71
95 P+ 12 mmHg	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83
5 YAŞ														
Boy (inch)	40.8	41.5	42.6	43.9	45.2	46.5	47.3	40.8	41.5	42.6	43.9	45.2	46.5	47.3
Boy (cm)	103.6	105.3	108.2	111.5	114.9	118.1	120.0	103.6	105.3	108.2	111.5	114.9	118.1	120.0
50 P	90	91	92	93	94	95	96	52	52	53	55	56	57	57
90 P	104	105	106	107	108	109	110	64	65	66	67	68	69	70
95 P	108	109	109	110	111	112	113	68	69	70	71	72	73	73
95 P+ 12 mmHg	120	121	121	122	123	124	125	80	81	82	83	84	85	85
6 YAŞ														
Boy (inch)	43.3	44.0	45.2	46.6	48.1	49.4	50.3	43.3	44.0	45.2	46.6	48.1	49.4	50.3
Boy (cm)	110.0	111.8	114.9	118.4	122.1	125.6	127.7	110.0	111.8	114.9	118.4	122.1	125.6	127.7
50 P	92	92	93	94	96	97	97	54	54	55	56	57	58	59
90 P	105	106	107	108	109	110	111	67	67	68	69	70	71	71
95 P	109	109	110	111	112	113	114	70	71	72	72	73	74	74
95 P+ 12 mmHg	121	121	122	123	124	125	126	82	83	84	84	85	86	86

KB (percentile)	Sistolik KB (mmHg)							Diyastolik KB (mmHg)						
	Boy percentili veya ölçülen boy							Boy percentili veya ölçülen boy						
	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
7 YAŞ														
Boy (inch)	45.6	46.4	47.7	49.2	50.7	52.1	53.0	45.6	46.4	47.7	49.2	50.7	52.1	53.0
Boy (cm)	115.9	117.8	121.1	124.9	128.8	132.5	134.7	115.9	117.8	121.1	124.9	128.8	132.5	134.7
50 P	92	93	94	95	97	98	99	55	55	56	57	58	59	60
90 P	106	106	107	109	110	111	112	68	68	69	70	71	72	72
95 P	109	110	111	112	113	114	115	72	72	73	73	74	74	75
95 P+ 12 mmHg	121	122	123	124	125	126	127	84	84	85	85	86	86	87
8 YAŞ														
Boy (inch)	47.6	48.4	49.8	51.4	53.0	54.5	55.5	47.6	48.4	49.8	51.4	53.0	54.5	55.5
Boy (cm)	121.0	123.0	126.5	130.6	134.7	138.5	140.9	121.0	123.0	126.5	130.6	134.7	138.5	140.9
50 P	93	94	95	97	98	99	100	56	56	57	59	60	61	61
90 P	107	107	108	110	111	112	113	69	70	71	72	72	73	73
95 P	110	111	112	113	115	116	117	72	73	74	74	75	75	75
95 P+ 12 mmHg	122	123	124	125	127	128	129	84	85	86	86	87	87	87
9 YAŞ														
Boy (inch)	49.3	50.2	51.7	53.4	55.1	56.7	57.7	49.3	50.2	51.7	53.4	55.1	56.7	57.7
Boy (cm)	125.3	127.6	131.3	135.6	140.1	144.1	146.6	125.3	127.6	131.3	135.6	140.1	144.1	146.6
50 P	95	95	97	98	99	100	101	57	58	59	60	60	61	61
90 P	108	108	109	111	112	113	114	71	71	72	73	73	73	73
95 P	112	112	113	114	116	117	118	74	74	75	75	75	75	75
95 P+ 12 mmHg	124	124	125	126	128	129	130	86	86	87	87	87	87	87
10 YAŞ														
Boy (inch)	51.1	52.0	53.7	55.5	57.4	59.1	60.2	51.1	52.0	53.7	55.5	57.4	59.1	60.2
Boy (cm)	129.7	132.2	136.3	141.0	145.8	150.2	152.8	129.7	132.2	136.3	141.0	145.8	150.2	152.8
50 P	96	97	98	99	101	102	103	58	59	59	60	61	61	62
90 P	109	110	111	112	113	115	116	72	73	73	73	73	73	73
95 P	113	114	114	116	117	119	120	75	75	76	76	76	76	76
95 P+ 12 mmHg	125	126	126	128	129	131	132	87	87	88	88	88	88	88
11 YAŞ														
Boy (inch)	53.4	54.5	56.2	58.2	60.2	61.9	63.0	53.4	54.5	56.2	58.2	60.2	61.9	63.0
Boy (cm)	135.6	138.3	142.8	147.8	152.8	157.3	160.0	135.6	138.3	142.8	147.8	152.8	157.3	160.0
50 P	98	99	101	102	104	105	106	60	60	60	61	62	63	64
90 P	111	112	113	114	116	118	120	74	74	74	74	74	75	75
95 P	115	116	117	118	120	123	124	76	77	77	77	77	77	77
95 P+ 12 mmHg	127	128	129	130	132	135	136	88	89	89	89	89	89	89
12 YAŞ														
Boy (inch)	56.2	57.3	59.0	60.9	62.8	64.5	65.5	56.2	57.3	59.0	60.9	62.8	64.5	65.5
Boy (cm)	142.8	145.5	149.9	154.8	159.6	163.8	166.4	142.8	145.5	149.9	154.8	159.6	163.8	166.4
50 P	102	102	104	105	107	108	108	61	61	61	62	64	65	65
90 P	114	115	116	118	120	122	122	75	75	75	75	76	76	76
95 P	118	119	120	122	124	125	126	78	78	78	78	79	79	79
95 P+ 12 mmHg	130	131	132	134	136	137	138	90	90	90	90	91	91	91

KB (percentile)	Sistolik KB (mmHg)							Diyastolik KB (mmHg)						
	Boy persentili veya ölçülen boy							Boy persentili veya ölçülen boy						
	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
13 YAŞ														
Boy (inch)	58.3	59.3	60.9	62.7	64.5	66.1	67.0	58.3	59.3	60.9	62.7	64.5	66.1	67.0
Boy (cm)	148.1	150.6	154.7	159.2	163.7	167.8	170.2	148.1	150.6	154.7	159.2	163.7	167.8	170.2
50 P	104	105	106	107	108	108	109	62	62	63	64	65	65	66
90 P	116	117	119	121	122	123	123	75	75	75	76	76	76	76
95 P	121	122	123	124	126	126	127	79	79	79	79	80	80	81
95 P+ 12 mmHg	133	134	135	136	138	138	139	91	91	91	91	92	92	93
14 YAŞ														
Boy (inch)	59.3	60.2	61.8	63.5	65.2	66.8	67.7	59.3	60.2	61.8	63.5	65.2	66.8	67.7
Boy (cm)	150.6	153.0	156.9	161.3	165.7	169.7	172.1	150.6	153.0	156.9	161.3	165.7	169.7	172.1
50 P	105	106	107	108	109	109	109	63	63	64	65	66	66	66
90 P	118	118	120	122	123	123	123	76	76	76	76	77	77	77
95 P	123	123	124	125	126	127	127	80	80	80	80	81	81	82
95 P+ 12 mmHg	135	135	136	137	138	139	139	92	92	92	92	93	93	94
15 YAŞ														
Boy (inch)	59.7	60.6	62.2	63.9	65.6	67.2	68.1	59.7	60.6	62.2	63.9	65.6	67.2	68.1
Boy (cm)	151.7	154.0	157.9	162.3	166.7	170.6	173.0	151.7	154.0	157.9	162.3	166.7	170.6	173.0
50 P	105	106	107	108	109	109	109	64	64	64	65	66	67	67
90 P	118	119	121	122	123	123	124	76	76	76	77	77	78	78
95 P	124	124	125	126	127	127	128	80	80	80	81	82	82	82
95 P+ 12 mmHg	136	136	137	138	139	139	140	92	92	92	93	94	94	94
16 YAŞ														
Boy (inch)	59.9	60.8	62.4	64.1	65.8	67.3	68.3	59.9	60.8	62.4	64.1	65.8	67.3	68.3
Boy (cm)	152.1	154.5	158.4	162.8	167.1	171.1	173.4	152.1	154.5	158.4	162.8	167.1	171.1	173.4
50 P	106	107	108	109	109	110	110	64	64	65	66	66	67	67
90 P	119	120	122	123	124	124	124	76	76	76	77	78	78	78
95 P	124	125	125	127	127	128	128	80	80	80	81	82	82	82
95 P+ 12 mmHg	136	137	137	139	139	140	140	92	92	92	93	94	94	94
17 YAŞ														
Boy (inch)	60.0	60.9	62.5	64.2	65.9	67.4	68.4	60.0	60.9	62.5	64.2	65.9	67.4	68.4
Boy (cm)	154.4	154.7	158.7	163.0	167.4	171.3	173.7	154.4	154.7	158.7	163.0	167.4	171.3	173.7
50 P	107	108	109	110	110	110	111	64	64	65	66	66	66	67
90 P	120	121	123	124	124	125	125	76	76	77	77	78	78	78
95 P	125	125	126	127	128	128	128	80	80	80	81	82	82	82
95 P+ 12 mmHg	137	137	138	139	140	140	140	92	92	92	93	94	94	94

II.1.2. Maskeli Hipertansiyon

Hastane şartlarında KB normal saptanan hastanın 24 saatlik yaşam içi kan basıncı monitorizasyonu (ABPM) yapıldığı takdirde KB'nın yüksek saptanmasına maskeli hipertansiyon denilmektedir. Maskeli hipertansiyonun görülme sıklığı ABPM yapılan seçilmemiş çocuklarda %5.8'inde saptanmıştır [9]. Bu hastalarda HT'ye bağlı gelişen uç organ hasarı riski oldukça yüksektir [10, 11]. Maskeli hipertansiyon oluşma riski olan hasta grubuna, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve obezite veya onarılmış aort koarktasyonu gibi ikincil HT formları dahil edilebilir. KBH olan 18 yaş altındaki popülasyonda, bu hastalığın takibinin bir parçası olarak ABPM ile düzenli olarak KB değerlendirmesi yapılmalıdır [12].

II.1.3. Beyaz Önlük Hipertansiyonu

Hastanın KB'nın hekim, hemşire veya herhangi bir sağlık personeli tarafından hastane ortamında ölçümü yapıldığında 95.persantil ve üzerinde saptanması fakat hastane ortamı dışında ölçüldüğünde ise 95.persantil altında saptanmasına beyaz önlük hipertansiyonu (WCH) denilmektedir. BÖH tanısında ABPM yöntemi kullanılır. Hastane şartlarında veya klinik ortamda elde edilen yüksek kan basıncı değerine sahip olan çocukların yaklaşık yarısına yakınının BÖH olduğu düşünülmektedir [13, 14].

Yetişkinlerde, normotansiyon ile WCH mukayese edildiğinde, WCH, uç organ hasarı riskinde görece ılımlı bir artışla ilişkilendirilebilir. Ancak HT'li çocuklara göre çok daha düşük bir riski olduğu bilinmektedir [15]. Yapılan çok sayıda çalışmada, WCH'nin artmış sol ventrikül (LV) kütlesi ile ilişkisinin bulunmadığı gösterilmiştir [11, 14, 16].

WCH'nin tanısının konulmuş olması, yapılacak olan ilave testleri ve antihipertansif ilaç kullanması gereken çocuk sayısını azaltırken maliyetin düşürülmesini de sağlamaktadır [13].

II.2. Epidemiyoloji ve Klinik Önem

II.2.1. Hipertansiyon Prevalansı

HT'nin çocukluk çağında yaklaşık olarak %1-5 oranında görüldüğü düşünülse de; görülme sıklığı geçtiğimiz senelerde hızla artmaktadır [17]. Yükselmiş kan basıncının görülme sıklığı ise yaklaşık olarak %4-15 oranındadır [18].

Hipertansiyon görülme oranındaki artışın en önemli sebeplerinden biri obezitedir. Beslenme şeklindeki farklılıklar (tuzlu, fazla kalorili ve yağlı besin tüketimi), çevresel faktörler ve fiziksel aktivite düzeyindeki azalmaya bağlı hipertansiyon prevalansı dünya çapında artış göstermektedir [19].

ABD'de 18 yaş altındaki popülasyonda hipertansiyon görülme oranı %3.5, yükselmiş kan basıncı prevalansının ise %2.2-3.5 olduğu gösterilmiştir. [20] Bu oran fazla kilolu ve obeziteye sahip olan çocuklar ve adölesanlar arasında daha fazla oranlarda saptanmıştır [21].

Orta Avrupa'da yapılan bazı çalışmalarda, ergenlerde hipertansiyon prevalansı İsviçre'de %2.2, Macaristan'da %2.5 ve Polonya'da ise %4.9'a ulaşan oranlardadır [22]. Türkiye'de ergenlerde hipertansiyon görülme oranı %9 saptanmıştır [23].

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bebek, Çocuk, Ergen İzlem Protokolleri'nde, ergenlerde birincil (esansiyel) hipertansiyon sıklığındaki %5 oranına ulaşan artışı, artan obezite sıklığı ile benzer doğrultuda olduğu bildirilmektedir [24].

Fazla kilolu ve obeziteye sahip olan çocuk ve ergenlerde daha yüksek oranda görülmekle beraber yükselmiş kan basıncı prevalansının %2.2-%3.5 arasında olduğu gösterilmiştir. [25] Fazla kilolu ve obez hastalarda hipertansiyon prevalansının oranı %3.8-24 arasındadır [26, 27]. Yapılan kesitsel bir çalışmada hipertansiyon prevalansının orta derecede obezitesi olan çocuklarda yaklaşık yüzde 4 iken ciddi obezitesi olanlarda ise yüzde 9 oranındadır [28]. Yapılan başka bir çalışmada, hafif obeziteye sahip çocuklarda hipertansiyon riski, normal kiloya sahip çocuklara kıyasla yaklaşık olarak iki kat daha fazla olduğu saptanmıştır [29]. Hipertansiyon ABPM ile değerlendirildiğinde, obeziteye sahip olan çocukların yaklaşık %50'sinde hipertansiyon görülmüştür. [30].

Barba ve arkadaşlarının İtalya'da birlikte yaptıkları bir çalışmada 6-11 yaş aralığındaki 3923 çocuktaki hipertansiyon sıklığı, kızlarda ise %13.9 ve erkeklerde %9.9 olarak bulunmuştur [31].

II.2.2. Hipertansiyon İnsidansı

Çocukluk çağında hipertansiyon insidansını içeren çalışmalar esas olarak ergenlerde yüksek-normal kan basıncından hipertansiyona ilerleme ile ve maskeli HT, obezite, tip2 diabetes mellitus veya aort koarktasyonu gibi kardiyovasküler hastalık riskine sahip gruplardaki HT insidansı ile ilişkilidir. Bir toplulukta 10-19 yaş aralığındaki ergenlerin, normotansiyondan hipertansiyona ilerleme oranı, 0.4/100 hasta/yıl ve yüksek kan basıncına sahip olanlarda ise bu oran 1.1/100 hasta/yıl olarak bulunmuştur [32].

II.2.3. Çeşitli Kronik Koşulları Olan Çocuklarda Hipertansiyon Prevalansı

Obezite, kronik böbrek hastalığı, erken gestasyon haftasında gerçekleşen doğumlar ve uykuda solunum bozukluğu dahil olmak üzere belirli kronik rahatsızlıklara sahip çocuklarda HT oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir.

II.2.3.1. Obezitesi Olan Çocuklar

Obezite sıklığı son zamanlarda ciddi oranda artış göstermektedir. Bu artışta etkili olan sebepler ise beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler, tuz alımında artma, fiziksel aktivitede azalma olması gösterilebilir [33].

Ülkemizde yapılan çalışmalarda doğum ağırlığının fazla olması, yüksek sosyoekonomik düzeye sahip olmak, paketli gıda ve içecek tüketiminin fazlalığı, şehir merkezinde yaşamak, bilgisayar ve televizyon önünde geçirilen sürenin uzun olması obezite açısından anlamlı düzeyde risk faktörü olarak gösterilmiştir [34].

Yapılan çalışmalar, çocukluk döneminde gelişen obezitenin gelecekteki HT gelişimi ile ilintili olduğunu gözler önüne sermiştir [35, 36]. Bebeklik döneminde yüksek vücut kitle indeksine (VKİ) sahip olmanın gelecekteki daha yüksek KB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [37].

VKİ ergen kan basıncının belirlenmesindeki en önemli faktördür. Son dönemlerde yapılan bir çalışmada, fazla kilolu veya obez 6-18 yaş aralığındaki çocuklarda hipertansiyon görülme sıklığı %27-%47 arasında olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise hipertansiyon sıklığı fazla kilolu ve obez olan ergenlerde %3.8 ile %24.8 arasında değişim göstermektedir. Bu hasta grubunda artmış adipoziteye bağlı olarak kademeli şekilde artmış hipertansiyon oranları görülmektedir. Ek olarak, hipertansiyon ve artan bel çevresi arasında benzer ilişkiler görülmüştür. VKİ 27'nin üzerinde olanlarda abdominal adipozite ile hipertansiyon arasında çok güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Obeziteye sahip olan çocuk ve ergenler normal kilolu çocuk ve ergenlerle kıyaslandığında VKİ 95-98 persantil aralığında olan hastalarda kan basıncı değerinde görülen iki kat artışa karşılık şiddetli obezitesi (VKİ>

99 persantil) olanlarda kan basıncında dört kat artış bulunmuştur [29].

II.2.3.2. Uyku Bozukluğu Olan Çocuklar

Yapılan araştırmalar, bir gece zarfında 7 saat veya daha az sürede uyuyan çocukların HT için yüksek risk altında olduğunu göstermiştir [38]. Uyku bozukluğu olan ergenler üzerinde yapılan küçük çaplı araştırmalarda, yüksek KB prevalansının %3.6-%14 arasında olduğu saptanmıştır [39].

II.2.3.3. Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklar

Çocukluk çağı HT ve kronik böbrek hastalığı arasında güçlü patofizyolojik bağlantılar söz konusudur. Kronik böbrek hastalığının belirli biçimleri hipertansiyon oluşmasına yol açabilirken, tedavi edilmemiş olan HT kronik böbrek hastalığı oluşmasına yol açabilir. Kronik böbrek hastalıklı çocuklar ve ergenlerin yaklaşık %50'sinin hipertansif olduğu bilinmektedir [40–42]. Pediatrik hastalardaki HT'nin neredeyse %20'sinin kronik böbrek hastalığına bağlı olduğu söylenebilir [43].

Çocuk yaş grubunda sekonder hipertansiyonun en sık nedenleri arasında renal ve renovasküler hastalıklar gözlenmektedir. Yapılan araştırmalarda sekonder hipertansiyon tanısı alan çocukların %34-%79'unda renal parankimal hastalık veya renal yapısal anormallikler, %12-%13'ünde renovasküler hastalıklar olduğunu tespit edilmiştir [44]. Polikistik böbrek hastalıkları ile renal displastik anomaliler, hipertansiyon eğilimine kalıtsal yatkınlık göstermesi açısından önemlidir. Yaşamın erken döneminde idrar yolu enfeksiyonuna bağlı reflü nefropatisinin ilerleyen yıllarda, hipertansiyon gelişimine zemin hazırladığı gösterilmiştir [45].

Renal parankimal hastalıklardan kaynaklanan HT birçok nedene bağlıdır. Böbrekteki akut ve ciddi bir hasar hem su ve tuz atılımını bozar hem renal kan akımını azaltır. Su ve tuz atılımının azalması hacim artışına ve kardiyak çıkış artışına sebep olur. Hem hacim artışı hem renin-anjiyotensin-aldosteron aksının aktif olmasıyla HT'na yol açar. Otozomal dominant

polikistik böbrek hastalığında kist genişlemesi renal kan akımını azaltarak iskemiye neden olur ve böylece belirgin bir renin artışı meydana gelir.

Kronik böbrek hastalığında hem kardiyak çıkışı hem periferik vasküler direnci etkileyen birçok olay kan basıncını artmasına neden olur. Kronik böbrek hastalığında adrenerjik sistemin anormal aktivasyonu ve baroreseptör disfonksiyonu, yeterli ekskrete edilemeyen nitrik oksit sentaz inhibitörlerinin birikimine ve endotelial disfonksiyona neden olur. Kinin ve prostaglandin gibi vazodilatör üretiminde azalma ve ET-1 gibi vazokonstriktör üretiminde artış meydana gelir. Kronik böbrek hastalığında anormal paratiroid/kalsiyum homeostazı da miyokard ve platelet içinde intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu artırarak HT'na yol açabilir. Kronik böbrek hastalığında azalmış Na ve su ekskresyonu ile intravasküler hacim artarken, uyarılmış RAS ile periferik vasküler direnç ve Na retansiyonu daha da artar. Ayrıca artmış olan sempatik tonus da kardiyak çıkış ve periferik vasküler direnç artışına katkıda bulunur [46].

II.2.3.4. Prenatal ve Neonatal Geçmişi Özellikli Çocuklar

Düşük doğum ağırlığı ile hipertansiyon arasında olan ilişkiyi aydınlatmak için bazı hipotezler geliştirilmiştir. Bu hipotezlere göre düşük doğum ağırlıklı ve gestesyanol haftası düşük olan bebeklerde intrauterin dönemde böbrek gelişimi bozulmuştur. Bu hastalarda konjenital oligonefropati gelişir. Nefron sayısındaki azalma diğer nefronlarda kompensatuar hipertrofi gelişmesine sebep olur ve daha sonra intraglomerüler hipertansiyon, seneler içinde glomerüler skleroz ve nefron kaybının sonucu ile hipertansiyon gelişir [47].

Düşük doğum ağırlığına kıyasla doğum sonrası vücut ağırlığındaki hızlı "yakalama"nın gerçekleşmesi, HT gelişimine daha fazla katkı sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Doğumdan sonra geçirilen ilk birkaç hafta içerisindeki aşırı miktarda beslenmenin yapılması bebekte obezite ve insülin direncine zemin hazırladığı; bunun da ileriki dönemde hipertansiyona ve diyabete yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir [48].

Preekleptik annelerden doğan 4-30 yaş arasındaki bireylerin dahil edildiği bir çalışmada sistolik (ortalama 2.4 mmHg) ve diyastolik (ortalama 1.4 mmHg) kan basıncı artışı ile beraber VKİ'de (ortalama 0.62 kg/m²) artış gösterilmiştir [49].

Emzirme miktarı ve süresinin çocukluk döneminde düşük kan basıncı ile ilişkili olabileceğine dair önemli kanıtlar bulunmuştur. Prospektif yapılan bir kohort çalışmasında, 7276 bebek 7.5 yaşında değerlendirildiği zaman infant dönemde anne sütü almış bebeklerde kan basıncı değerleri hiç anne sütü almamış bebeklere göre sistolik kan basıncı 1.2 mmHg ve diastolik kan basıncı 0.9 mmHg daha düşük saptanmıştır. Emzirme süresinde uzama oldukça sistolik kan basıncında daha fazla düşme olduğu gösterilmiştir [50].

II.2.4. Hipertansiyonun Klinik Önemi

Yapılan çok sayıda çalışmada çocukluk çağında oluşan yüksek kan basıncının, erişkin dönemde hipertansiyon ve metabolik sendrom oluşturma riskini artırdığı görülmüştür [51].

Otopsi ve görüntüleme çalışmalarında; ergenlerde yüksek kan basıncına bağlı olarak kardiyovasküler sistem hasarının geliştiği gözlenmiştir [52]. Kardiyovasküler sistem hastalıklarının artan LV kütlesi, karotis intima media kalınlığı (CIMT) ve nabız dalga hızı gibi göstergelerin erişkin dönemde gerçekleşebilecek kardiyovasküler olayları öngördüğü bilinmektedir ve bu durum hipertansiyonun erken teşhis ve tedavisi için oldukça önemlidir [53].

Bu bilgiler ışığında; rutin sağlam çocuk muayenelerinde kan basıncının ölçülmesi, primer hipertansiyonun erken dönemde tespit edilmesini, asemptomatik hipertansiyon hastalarının tespiti ile bir başka altta yatan sekonder hastalığın saptanmasına neden olur. Hipertansiyonun erken dönemde tespit edilmesi, çocuklarda erişkinlere kıyasla daha yüksek oranlarda görülen sekonder hipertansiyon sebepleri göz önüne alındığında oldukça önemlidir [54].

II.3. Arteriyel Tansiyon Ölçüm Yöntemleri

2017 APA Kılavuzuna göre, hipertansiyonla ilgili risk faktörü taşımayan her çocuğun 3 yaşından sonra senede bir kez taranması önerilmektedir. 3 yaş ve üzerinde olan çocuklarda ise obezite, renal hastalık, diyabet, aort koarktasyonu, düzenli ilaç kullanımı gibi hipertansiyona yol açabilecek risk faktörleri varlığında her hastane başvurusunda kan basıncının ölçülmesi önerilmektedir. Üç yaş altında olan çocuklarda ise prematürite, düşük doğum ağırlığı, umbilikal kateterizasyonu, yoğun bakım öyküsü, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, proteinüri, hematüri, renal hastalık, konjenital renal hastalık, organ transplantasyonu öyküsü gibi risk faktörlerinin var olması durumunda her hastane başvurusunda kan basıncı ölçümleri yapılmalıdır. (Tablo 4) Hastalarda muhtemel farklılıkları tespit edebilmek için ilk hastane başvurusunda her iki üst ekstremiteden kan basıncı ölçümü yapılmalı ve referans olarak daha yüksek değer alınmalıdır [2].

Tablo 4. Üç yaşın altındaki çocuklarda kan basıncı ölçümünün yapılmasını gerektiren durumlar [2]

Prematürite, çok düşük doğum ağırlığı veya yoğun bakım gereksinimi gösteren diğer neonatal komplikasyonlar
Doğumsal kalp hastalıkları (onarılmış veya onarılmamış)
Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, hematüri veya proteinüri
Bilinen renal hastalık veya ürolojik malformasyonlar
Ailede konjenital böbrek hastalığı öyküsü
Solid organ transplantasyonu
Malignensi veya kemik iliği transplantasyonu
Bilinen KB yüksekliğinin ilaçlarla tedavisi
Hipertansiyon ile ilişkili diğer sistemik hastalıklar (nörofibromatozis, tüberoskleroz vs..)
Yükselmiş intrakranial basınç bulguları

Çocuklarda kan basıncı değerleri muayeneler arasında hatta aynı muayene içerisinde bile önemli ölçüde farklılık gösterebilmektedir. Çocuklarda ve ergenlerde artış gösteren izole SKBY için son zamanlarda kafein alımı, anksiyete gibi faktörler de dahil olmak üzere bir çok sebep yer

almaktadır [55]. Kan basıncı değeri genel olarak tek bir hastane başvurusu sırasında dahi tekrarlanan kan basıncı ölçümlerinde azalma göstermektedir [56].

Ergen popülasyonda gerçekleştirilen bir çalışmada, yalnızca %56'sının 3 farklı ölçümde aynı hipertansiyon evresine sahip olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, hipertansiyon tanısı koymadan önce çok kez ölçüm yapmak önem kazanmıştır [57].

KB ölçüm yöntemleri direkt ve indirekt olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. En güvenilir ölçüm; intraarterial olarak direkt ölçümle elde edilir fakat bu ölçüm invaziv girişim gerektirdiği için kullanımı sınırlıdır. Bunlar göz önüne alındığında indirekt ölçüm yapmayı sağlayan yöntemler geliştirilmiştir. İndirekt ölçüm yapılmasını sağlayan yöntemler; palpasyon, doppler, oskültasyon ve osilometrik yöntemlerdir. Bu yöntemler içinden palpasyon yöntemi günümüzde kullanılmamaktadır [58].

II.3.1. Oskültasyon

Kan basıncı ölçümü ilk olarak çocukluk çağı kullanımı için onaylanmış ve kalibrasyonu yapılmış olan bir osilometrik cihazla veya bir cıva / aneroid sfingomanometre kullanarak oskültatif olarak yapılabilir [58].

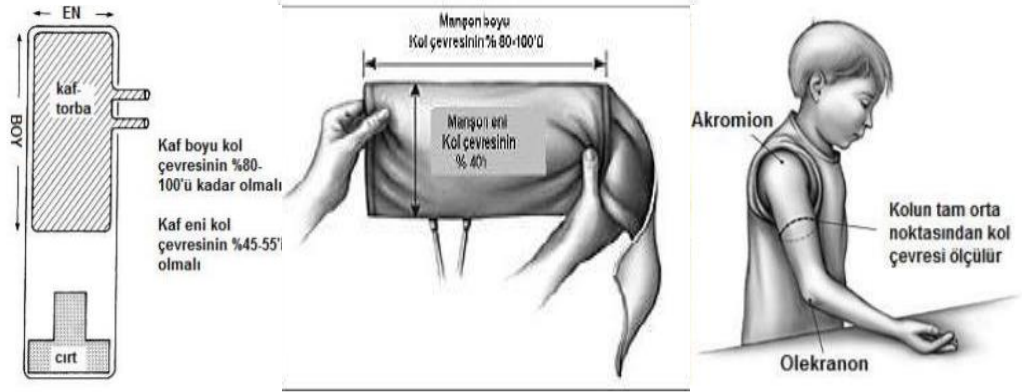
Kan basıncı ölçümü oturur pozisyonda, sırt desteklenmiş şekilde en az 3-5 dakika dinlendikten sonra en az iki kez olacak şekilde çocuğa uygun manşon ile sağ koldan ölçülmeli ve sonucun oluşturulan referans tablo kullanılarak değerlendirilmesi yapılmalıdır. Sfingomanometre ile yapılan ölçüm altın standart yöntemidir. Ölçüm yapıldığı sırada duyulan ilk Korotkoff sesi sistolik kan basıncını gösterir, duyulan beşinci Korotkoff sesi (Korotkoff sesinin kaybı) diyastolik kan basıncını gösterir [59]. Beşinci Korotkoff sesi bazen 0 mm Hg değere ulaşana kadar duyulabilir. Böyle bir durumda stetoskop daha az bastırılarak ölçüm tekrar yapılmalı; hala çok düşük değerler ölçülüyorsa dördüncü Korotkoff sesi diyastolik basınç olarak sayılmalıdır [60].

Ölçüm yapılırken kişiye uygun manşon seçimi çok önemlidir. Hastaya göre çok küçük manşon seçimi yapıldığında yanlış yüksek kan basıncı değerleri ölçülür. Uygun manşon seçimi çocuğun kol çevresinin en az %40'ından daha fazla şişebilen ve üst kol uzunluğunun 2/3'sini saran, %80-100 oranında kol çevresinde dönüş sağlayabilen boyutta olması göz önüne alınarak yapılmalıdır. Manşon ölçüsü 4-8 cm olanlar yenidoğan ve prematüre süt çocuklarında kullanılırken, 6-12 cm olanlar süt çocuklarında ve 9-18 cm olanlar ise daha büyük çocuklarda kullanılabilir. (Şekil 1) Daha büyük çocuklarda ve adölesanlarda standart tipteki manşonlar kullanılarak ölçüm yapılabilir. Oskülatuar kan basıncı ölçümünün yapılabilmesi için, stetoskop antekübital fossada brakial artere konumlandırılmalı ve manşonun alt ucu antekübital fossadan 2–3 cm yukarıda olması sağlanmalıdır [59]. Ölçüm sırasında kol, kalp seviyesinde tutulmalı, desteklenmeli ve manşonla arasında başka bir şey bulunmamalıdır. Ölçüm yapılırken hasta ve gözlemci konuşmamalı, sessizlik sağlanmalıdır [47]. Ölçümler çocuklarda otururken, süt çocuklarında ise sırtüstü pozisyonda iken uygulanmalıdır [61]. Manşon, öngörülen kan basıncı değerinin 20-30 mm Hg fazla olacak kadar şişirilmeli ve saniyede 2-3 mm Hg düşürülmesi sağlanarak Korotkoff seslerine göre ölçüm yapılmalıdır [59].

Kan basıncı ölçümünü bacadan yapabilmek için, mümkünse, hasta yüzüstü pozisyonda hazırlanmalıdır. Hastaya uygun boyutta bir manşon yerleştirilmeli ve stetoskop popliteal arter üzerine konumlandırılmalıdır. Bacaklardaki SKB genellikle brakial arter basıncından yaklaşık %10-20 daha yüksek ölçülmektedir [56].

Başlangıçtaki kan basıncı değeri yüksek saptanmış ise (≥ 90 . persantil), aynı ziyarette 2 ek osilometrik veya oskülatif kan basıncı ölçümü gerçekleştirilmeli ve ortalama sonuçlarına göre değerlendirilmesi yapılmalıdır. Oskültasyon-osilometri ile elde edilen bu ortalama ölçüm çocuğun kan basıncı kategorisi belirlenirken de kullanılmaktadır. [2]

Şekil 1: Çocuklarda tansiyon ölçümü için uygun manşon seçimi [1]



II.3.2. Osilometre

Son senelerde kan basıncı ölçümü yapılırken osilometrik yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Bu ölçüm yöntemi genel olarak yenidoğanlarda ve ölçüm sağlanırken uyum problemi yaşanan küçük çocuklarda rahatlıkla kullanılabilir. Osilometrik ölçüm yapılırken sistolik KB ve ortalama arter basıncı, manşon şişirildikten sonra arteriyel pulsasyonların yansıması kullanılır. Bu cihazlar sayesinde ortalama arterial basınç ölçülmüş olur. Bu yöntemle elde edilen KB değerleri oskültasyon yöntemi kullanılarak ölçülen KB değerlerine yakın değerlerde saptanır.

Osilometri cihazlarının kontrollerinin sık yapılması ve kalibrasyonlarının düzenli olarak yapılması gereklidir. Bu cihazlar kullanarak yapılan ölçümlerin kullanışlı olmasına rağmen sık bakım ve ayar gerektiren pahalı bir yöntemdir. Küçük bebekler için daha kullanışlı bir yöntem olarak kabul edilebilir [44, 55, 56].

Osilometrik cihazlar kullanarak yapılan ölçümler, oskültasyon yöntemi kullanılarak yapılan ölçümlere göre genel olarak yüksek çıkmaktadır. Osilometrik cihaz yöntemi kullanılarak yüksek saptanan ölçümler oskültasyon yöntemi kullanılarak doğrulanmalıdır [2, 62].

II.3.3. Doppler Yöntemi

Doppler yöntemi; osilometrik yöntemle benzer bir çeşit yöntemdir. Bu yöntem kullanılarak ölçülen SKB, DKB'na oranla daha doğru olarak bulunur. Doppler yöntemi kullanılarak ölçülen KB değerlerinin kıyaslanacağı uygun standart tablolar var olmadığı için kullanımı ve güvenilirliği kısıtlıdır [63–65].

II.3.4. Önkol ve/veya Bilek KB Ölçümü

Bilek monitörleri, kol cihazlarıyla mukayese edildiğinde bazı avantajlara sahiptir. Bilek monitörleri daha küçük yapıdadır, daha kolay konumlandırabilirler ve bilek çapı VKİ daha az etkilenim gösterdiği için obeziteye sahip olan hastalarda modifiye edilmelerine gerek yoktur [56, 66]. Erişkin bireylerde yapılan bazı çalışmalarda, bilek KB ölçümlerinin, ABPM veya cıvalı tansiyon aleti ile elde edilen sonuçlara çok benzer olduğunu ve sistolik KB ölçümüne göre LV kütle indeksi ile daha iyi korele olduğu gösterilmiştir [67, 68].

18 yaş altındaki popülasyonda bilek monitörlerini kullanan az sayıda çalışma yer almaktadır. Çocuk yoğun bakım ünitelerinde yapılan küçük çalışmalarda, kalıcı arteriyel kateterlerle bilek monitörü ile ölçümleri karşılaştırmış ve 2 ölçüm yöntemi arasında iyi bir birliktelik olduğu görülmüştür [69, 70].

II.3.5. Ev Kan Basıncı Ölçümleri

Ev kan basıncı gündelik kan basıncı değerleri ile koreledir ve ABPM'dekine benzer şekilde poliklinik kan basıncı ölçümüne göre çok daha üstündür, aynı zamanda mükerrer ölçümlere imkan sağlar [71]. Çocuklarda ev kan basıncı ölçümlerinin hastane ziyaretinde ölçülen kan basıncı değerlerine oranla hedef organ hasarını göstermede daha iyi olduğu konusunda bazı kanıtlar mevcuttur [72]. Araştırmalar beyaz önlük hipertansiyonu tanısını koymak için ev kan basıncı ölçümünün başarılı olduğunu göstermiştir. Ancak ABPM ile mukayese edildiğinde maskelenmiş hipertansiyonu tahmin etmek için düşük duyarlılık ve pozitif öngörude olduğunu vurgulamıştır [73, 74]. Bununla birlikte, ev kan basıncı ölçümü kullanımı ile ilgili bazı kaygı uyandıran durumlar mevcuttur. Bunlara ek olarak, çocukluk çağı popülasyonunda kullanım için yalnızca birkaç otomatik cihaz doğrulanmıştır ve bu ölçümler için mevcut manşon boyutları sınırlıdır. Ayrıca kan basıncının değerlendirilmesini yapmak için hangi zaman aralığında ve kaç ev ölçümünün gerekli olduğuna dair bir fikir birliği yoktur [75].

109 çocuk ve ergen hastada yapılan klinik, ambulator ve ev kan basıncı ölçümlerini mukayese eden bir çalışma ABPM'nin klinik ölçüme göre 7 günlük ev kan basıncı ölçümüyle daha korele olduğunu göstermiştir [76].

Hipertansiyon, maske hipertansiyon veya beyaz önlük hipertansiyonunu tanımak için ev kan basıncı taraması rutin kullanılmamalıdır. Ancak hipertansiyon tanısı konulduktan sonra hastane ziyareti ve ABPM ölçümlerine yardımcı olabileceği gösterilmiştir. [2]

II.3.6. Ambulator Kan Basıncı Ölçümü

24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümü (ABPM), her 20–30 dakika ara ile ölçümü gerçekleştirilen gece-gündüz kan basıncı ölçümlerinden meydana gelmektedir [55]. 1997'de Soergel ve arkadaşları tarafından 1141 Avrupalı çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada ABPM normal değerleri tespit edilmiş ve bu çalışmanın sonuçları oldukça geniş bir kullanım alanı yaratmıştır [77].

Bu çalışmada boyları 115-185 cm aralığında olan çocuk ve ergen hastaların 24 saatlik gündüz ve gece (uyku-uyanıklık) ortalama KB değerleri boya göre persantil tabloları oluşturularak verilmiştir. ABPM'ye göre HT; tüm gün, gündüz veya gece sistolik ve/veya diyastolik KB'nin cinsiyet, yaş ve boya göre ≥ 95 persantil üzerinde olması ve KB yükünün % 25'in üzerinde olmasına denilmektedir [61, 78].

Genel olarak KB yükünün %25 olması HT'yi, %50 değerlerinde ve üzerinde saptanması ise hedef organ hasarını göstermektedir. Bazı çalışmalarda ise ABPM ile değerlendirilen hastalarda KB ortalamaları normal bulunmuş iken aynı hastalarda KB yükleri 95 persantilin üzerinde bulunmuştur. Bu sebeple Lubre ve arkadaşları tarafından, ABPM ile değerlendirilen hipertansif hastaların tanımlanması için bir sınıflama oluşturulmuştur [79].

Tanı anında hipertansif belirlenen hastalarda ya da 1 yıl ve üzeri yüksek kan basıncına sahip olan çocuklarda, antihipertansif tedavi başlamadan önce mutlaka ABPM takılmalıdır. Yine yüksek riskli gruplarda; obezite, prematürite, diyabet, kronik böbrek hastalığı, solid organ nakli, uyku

apne sendromu gibi durumlarda şiddetle tavsiye edilmektedir [55].

HT tanısı için ABPM'nin klinikte ölçülen KB'ından daha doğru olduğunu göstermek için yeterli veri mevcuttur [60, 80]. Ayrıca ABPM sekonder HT'nin saptanmasına yardımcı olabilir [81]. Artan LV kütle indeksinin ve LV hipertrofisinin, poliklinikte ölçülen KB'dan daha güçlü bir şekilde ABPM parametreleriyle ilişkili olduğu gözlenmiştir [82–86]. Bu sebeplerle, mümkün olduğunda aşağıda belirtildiği şekilde rutin ABPM uygulamasının yapılması önerilmektedir. (Tablo 5)

Tablo 5. Ambulatuvar KB'ında değerlendirme[2]

Sınıflama	Tek Ölçüm KB	Ortalama SKB	KB yükü
Normal	<95P	<95P	<25
Beyaz Önlük Hipertansiyonu	>95P	<95P	<25
Maskeli Hipertansiyon	<95P	>95P	>25
Ambulatuvar Hipertansiyon	>95P	>95P	25-50
Ağır Hipertansiyon	>95P	>95P	>50

II.4. Hipertansiyon Patogenezi

Hipertansiyon fizyopatolojisini, hipertansiyonun belirleyicileri olan kalp debisinden ve periferik damar direnci oluşturmaktadır. Yapılan son çalışmalarda, hücreler ve moleküler düzeydeki faktörlerin kan basıncına etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Endotelium, ekstraselüler matriks, intima, vasküler düz kas, sinyal iletimini etkileyen vazomotor sistem, genetik, hormonal, nöronal ve büyüme faktörleri hipertansiyon oluşmasına neden olan etmenler arasında sayılabilir [75].

II.4.1. Kan Basıncının Düzenlenmesinde Rol Oynayan Mekanizmalar

Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, adrenal bez ve vasküler endotel bağlantısındaki oldukça komplike birtakım sistemlerin birlikteliği ile sağlanmaktadır. Sistemik KB'nı belirleyen

ve birbiriyle etkileşim içinde olan birçok faktörün yer alması nedeniyle hipertansiyon; birden çok patofizyolojik mekanizmanın birleşmesi ile oluşan multifaktöryel bir hastalık olarak değerlendirilmelidir. KB düzenlenmesinde kardiyak debi, kalp tepe atımı, sistemik vasküler direnç, sempatik sinir sistemi, renin anjiotensinojen sistemi, atrial natriüretik peptid, dopamin, aldesteron, entotelin-1, adenozin, nitrik oksit ve tiroid hormonları etkilidir.

Kan basıncının kontrolünün sağlanmasında renal sodyum retansiyonu, obezite, genetik etmenler ve insülin direnci, çevresel etmenler, sosyoekonomik durum, diyetin sodyumdan zengin potasyumdan fakir olması, kişinin yaşam tarzı etkili bulunmuştur [75].

Genel olarak arteriel kan basıncı aşağıdaki denklemle belirlenir:

Kan basıncı= Kalp debisi x Total periferik damar direnci

Kalp debisi= Atım volümü x Kalp hızı

Kalp atım hacmi kalbe gelen kan ve myokontraktilite ile belirlenirken, periferik damar direnci ise myokontraktilite, damar elastisitesi ve kalpten pompalanan kan ile ilişkilendirilir [87, 88].

II.4.1.1. Sistemik Vasküler Direnç ve Vasküler Duvar Değişiklikleri

Damar yüzey alanında meydana gelen azalma periferik vasküler direncin artmasına sebep olur. Periferik vasküler direnç ve hipertansiyon gelişiminde küçük damarlar ve periferik arterioller büyük öneme sahiptir. Kan basıncı yüksekliğinde intima media tabaka kalınlığında artma gerçekleşir. Hipertansiyonun erken evrelerinde damar medial tabakasında yapısal değişiklikler başlar ve düz kas hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi, damar lümeninde matriks depolanmasına bağlı olarak daralma meydana gelir, daha geç evrelerde ise internal elastik laminada yeni bir intima tabaka oluşumu gerçekleşir. Sonrasında ise endotel hücrelerde yangı ve aterom plak oluşumu gözlenir. Son olarak periferik kan damarlarında yapı değişiklikleri ve doku kaybı meydana gelir.

Büyük damarların media tabakasında kollajen ve elastin miktarı artarken, düz kas hücre sayısında ise (apoptozis, atrofi, nekroz) azalma meydana gelir. Oluşan bu durum damar elastisitesinde azalma ve sertlik (stiffnes) artışına sebep olur. Sonuç olarak hipertansiyonda periferik arteriollerde direnç görülürken medial tabakada ve media/lümen oranında artış görülmektedir. Hipertansiyonda vasküler yapıda gerçekleşen bu değişiklikler kasılmada artış ve gevşemede azalmaya sebebiyet verir. Gevşemedeki bu bozukluk endotelden vazodilatatör maddelerin (prostasiklinler, nitrik oksit) salınımında azalmaya yol açar ve vazokonsriktör maddelerin (endotelin-1) salınımında artışa neden olmaktadır [89].

II.4.1.2. Renin Anjiotensin Sistemi

Renin anjiotensin sisteminin (RAS) kan basıncının düzenlenmesindeki en önemli hormonal sistemdir. Böbrekte jukstraglomerüler aparatta yer almakta olan prorenin ve renin kan basıncının veya renal interstisyel basıncın düşmesi, renal sinirlerin santral sinir sistemince aktive olması, distal tübüler sodyumun azalması gibi uyarılar yoluyla aktive olarak kan basıncındaki ani değişikliklerin olması ve volüm dengesinin devamının sağlanmasında önemli yer tutar. Karaciğer kaynaklı anjiotensinojeni dekaeptid olan anjiotensin I'e (ANG I) dönüşümü renal kaynaklı renin sayesinde sağlanır. Bu da akciğerde 'Angiotensin-converting enzyme' (ACE) ile RAS'ın majör aktif komponenti olan ANG II'ye dönüşümünü sağlar. ACE ayrıca güçlü bir vazodilatatör madde olan bradikinin de inaktif metabolitlerine dönüşümünü sağlar. ACE plazmada, intrasellüler bölgede ve interstisyumda bulunmaktadır. ANG I'i anjiotensin 1-9'a ve ANG II'yi anjiotensin 1-7'ye hidrolize olmasını ACE'nin homoloğu olan ACE 2 sağlar. Anjiotensin 1-9'un etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte Anjiotensin 1-7 vazodilatatör etkiye sahiptir. Azalmış ACE 2 aktivitesi primer HT patogenezinin ANG II'nin bozulmuş yıkımı ve vazodilatatör ürünlerin azalması ile katkı sağlayabilir.

AT2 reseptörleri özellikle fetal gelişimde önemli yer tutar. Kan damarları, beyin, kalp gibi organlarda lokal olarak yer alan anjiyotensinin damar remodelingi ve hipertansiyonu olan hastalarda hedef organda hasarın

oluşmasına yol açtığı düşünülmektedir [90, 91].

Anjiyotensin II adventisya, endotel ve damar düz kas hücrelerinde NADPH oksidaz aktivitesini arttırarak reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunu arttırır. Reaktif oksijen ürünlerinin artışının aktive ettiği yolaklar da hücre büyümesi, ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezini ve proinflamatuvar genlerin ifadesine sebebiyet verir. Tüm bunlar vasküler düz kas hücrelerinin kontraktıl yapıdan proliferatif/sentetik yapıya dönüşmesine sebep olur.

Ang II potent bir vazokonstriktör olmakla birlikte kan basıncının yükselmesine ve adrenal bez zona glomerulozadan aldosteron salınımı ve aldosteron aracılığı ile su ve Na geri emilimini sağlayarak kan basıncının daha da yükselmesine sebep olur. Ek olarak sempatik sinir sistem aktivitesi ve susamayı da yönetmekle görevlidir.

II.4.1.3. Aldosteron

Aldosteron, CYP11B2 geni tarafından kodlanan ve mitokondirial bir enzim olan aldosteron sentaz tarafından sentezlenir. Anjiotensin II-III aldosteron sentezini uyarır ve zona glomerulozadan aldosteron sentezine yardımcı olarak volüm ve kan basıncının düzenlenmesine yardımcı olur. Diyetle alınan sodyumun azlığı, aldosteron sentezinin uyarılmasına sebep olmaktadır. Aldosteron böbrekteki toplayıcı ve distal kıvrımlı tübüllerdeki mineralokortikoid reseptörüne bağlanır. Bu sayede su ve sodyum tutulumunu sağlarken, potasyum atılımının artmasına neden olur. Sempatik sistem aktivasyonunu sağlayarak miyokardial ve vasküler fibrozise yol açar [92].

II.4.1.4. Dopamin

Dopamin; ven, arter ve kalbi direkt olarak etkileyerek kan basıncının düzenlenmesine yardımcı olan nörotransmitter bir maddedir. Myokardial β adrenerjik uyarıyı sağlayarak kalp debisinin artmasına neden olur ve damar düz kas tonusu üzerinde etkisini meydana getirir.

II.4.1.5. Atrial Natriüretik Faktör

Atrial natriüretik peptid (ANP) başlıca kardiyak miyositlerde olmak üzere, damarlar, beyin ve böbreklerde üretilir. Güçlü diüretik, vazorelaksan ve natriüretik özellikleri mevcuttur. Böbrekte afferent arteriollerde vazodilatasyon ve efferent arteriollerde vazokonstriksiyonu sağlayarak glomerüler filtrasyon değerini (GFR) artırır, tübüler sodyum emilimini inhibe ederek natriürezisi ve renin, aldosteron sentezini uyarır. Toplam sistemik hemodinamik etkisi sayesinde önyük ve son yükün azalmasını sağlar [93].

II.4.1.6. Endotelin-1

Endotelin-1 (ET-1) güçlü bir vazokonstriktördür. Endotelial ET-1 sentezi vazoaaktif hormonlar, büyüme faktörleri, hipoksi, lipoproteinler, gerilme stresi, serbest radikaller, endotoksinler ve siklosporinle uyarılır. Nitrik oksid, heparin, ANP ve prostaglandinler ile inhibisyonu sağlanır. Renal kan akımı ve GFR'yi azaltır, renin salınımını ve sodyum geri alımını engelleyerek aldosteron salınımının uyarılmasına yardımcı olur.

II.4.1.7. Nitrik Oksit ve Adenozin

Nitrik oksit, gaz yapıda olan bir vazodilatatördür. NO ile endotel kaynaklı vazokonstriksörler ve sempatik sinir sistemi içindeki denge; fizyolojik kan damar tonusunun ayarlanmasını sağlar [94].

Natriürez, diürez ve vazodilatasyona sebep olmaktadır. Dopamin, NO, ANP, ET-1 ve adenozin moleküllerinin ya da reseptörlerinin bazı mutasyonlarının esansiyel HT'da tuz duyarlılığı ile ilintili olduğu gösterilmiştir [95, 96].

II.4.1.8. Diğer Düzenleyici Hormonlar

Kan basıncının düzenlenmesinde önemli birçok hormon vardır. Tiroid hormonu sistemik damar direncini azaltır, ancak RAS sistemini aktive ederek intravasküler hacim, kardiyak kontraktilite ve kardiyak çıkışı arttırmakla

görevlidir. Hipertiroidili hastaların belirleyici özellikleri; normal ya da düşük serum katekolamin düzeylerine rağmen artmış kalp hızı, nabız basıncı ve kardiyak çıkışa sahip olmalarıdır [97].

II.4.2. Genetik Faktörler

Hipertansiyonu olan olguların yaklaşık %30-50'sinde genetik yatkınlık olduğu tespit edilmiştir. Anne veya babadan herhangi biri hipertansif ise çocuklarında hipertansiyonun gelişme riskinin iki kat arttığı görülmüştür [96]. Hipertansif olan hastalarda genetik etmenler iki farklı grupta incelenmektedir. Bunlar poligenik ve monogenik türlerdir. Monogenik türler daha az oranda gözlenirken esas sorun, kan basıncının ayarlanmasını sağlayan sistemlerin genler üzerinde oluşturduğu nokta mutasyonlar sonucunda oluşan genotip değişiklikleridir. Monogenik HT, toplayıcı ve distal tüplerde yer alan epitelyal sodyum kanalı geninde meydana gelen mutasyon sebebi ile oluşan aşırı sodyum emilimi sonucunda oluşmaktadır. Bu olay azalmış plazma renin aktivitesi, hipokalemi, sodyum birikimi ve alkalozis ile karakterizedir. Bu grup HT'da aşırı üretilen aldosteron veya aldosteron üretiminin baskılanması eşlik edebilir. Başlıca Liddle sendromu (psödohipoaldosteronizm tip II) ve Gordon olmak üzere iki farklı tipi vardır. Aynı zamanda konjenital adrenal hiperplazi, Familial hiperaldosteronizm tip 1-2, glukokortikoid direnci, 11 β hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği gibi hastalıkların hipertansiyon oluşumunda da monogenik mutasyonlar sorumlu tutulur [98].

II.4.3. Obezite, Hipertansiyon ve İnsülin Direnci

Obezite, gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde, önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. Çocukluk çağında ortaya çıkan obezite sıklığında son yıllarda belirgin artış görülmüştür. Artan obezite sıklığı ile çocukluk çağı hipertansiyonu görülme sıklığında da artış gözlenmiştir. Obezite VKİ değerine göre ifade edilir ve çocuklarda yaş ve cinsiyet göre 95 persantilin üzerinde VKİ'ne sahip olanlar obez olarak tanımlanır [98].

Türkiye’de çocuk ve ergen grupta görülen obezite oranı son 20 yılda %5’ten %10’a çıkmıştır [99]. Obeziteye sahip olanlarda hipertansiyon oranı obeziteye sahip olmayanlara göre 3.2 kat artış göstermektedir. VKİ 28 kg/m²’nin üzerinde olduğunda hipertansiyon görülme riski 3-4 kat arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [100].

VKİ’de artış, diyastolik kan basıncının kontrol edilmesinde güçlük oluşturur. Framingham çalışmasında; VKİ>25 olanlarda diyastolik kan basıncı kontrolünün sağlanması, VKİ>30 olanlarda ise sistolik kan basıncı kontrolünün sağlanmasında zorluk olduğu gösterilmiştir [98, 101].

Obezite ve beraberinde hiperinsülinizmin birlikteliği kardiyak output, sempatik aktivite ve periferik direnç artışına sebep olur. Bu durum artmış aldosteron, anjiyotensin 2, hiperinsülinizm insulin direnci ve adipositlerden salınan mediatörlerle ilintilidir. İnsülin düzeyinde meydana gelen artış ile ortaya çıkan tuz duyarlılığındaki artış da hastalığın ortaya çıkmasına neden olur. Kiloda oluşan her %10’luk artış kan basıncında 6.5 mmHg artış oluşturmaktadır [101].

Obeziteye bağlı gelişen hipertansiyonda iki önemli hormonal mekanizma mevcuttur. Birinci mekanizma, hiperinsülinemi, leptin yüksekliği ve insülin direnci sonucunda gelişen periferik yağ kütlesinde artıştır. Hiperinsülinemi, bir taraftan sempatik sinir sistem aktivasyonu ve vasküler düz kas proliferasyonu aracılığıyla total periferik direnç oluşumunu sağlar. Diğer taraftandan da renal sempatik sistem aktivitesi ve aldosteron artışı üstünden sodyum geri emilimini ve bu sayede plazma hacmini arttırmasını sağlar [88]. Yağ dokudan salınan leptin; enerji harcanmasında düzenleyici rol alan bir peptittir. Obezitesi olan hipertansif hastalarda leptin seviyeleri ile ilişkili olarak kan basıncında ve kalp hızında artış görülmektedir. Leptinin aynı zamanda intraglomerular etkileri de bulunmaktadır. Glomerular endotel hücrelerinden transforming büyüme faktörü β (TGF- β), mezangial hücrelerden tip-1 kollajen sentezini ve tip-4 kollajen üretimini uyarmaktadır. Tüm bunlar ekstraselüler matriks depolanması ile glomerüloskleroza ve sekonder fokal segmental glomerüloskleroza neden olabilmektedir [35].

Obezitede yağ dokusu artışı direkt olarak böbrekte basıya yol açarak da hipertansiyon gelişimine sebep olabilir.

II.4.4. Hipertansiyon ve Ürik Asit

Çocuk ve erişkinlerde, uzun zamandır serum ürik asit yüksekliği ve kan basıncı yüksekliği ilişkisinin olduğu bilinmektedir [99]. Ürik asit yüksekliğinin kan basıncı yüksekliğine sebep olduğu, böbrekte mikrovasküler değişiklikler yarattığı ve jukstaglomerular aparattan renin salgılanmasına yol açtığı görülmüştür. Ürik asit endotel disfonksiyonuna neden olmakta ve endotelden NO üretimini azaltarak hipertansiyon gelişmesini sağlamaktadır. Bazı çalışmalarda, yüksek ürik asit seviyelerine sahip olan hipertansiyonlu hastalarda allopurinol kullanımı sağlanarak ürik asit seviyesinin düşürülmesi ve bu sayede kan basıncının da düşürülmesi sağlanmıştır [88, 99].

II.4.5. Diyet ve Çevresel Faktörler

Sodyum (Na) tüketimi ile ilgili yapılan çalışmalarda, düşük Na alımının düşük kan basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. ABD’de önerilen düşük Na tüketimi ve doymuş yağ asidi tüketimi ile yüksek potasyum ve kalsiyum içerikli besin tüketimi ve hipertansiyonun önlenmesi için diyet yaklaşımları diyetini kullanan özellikle obez tuz duyarlı hipertansiflerde kan basıncı düşüklüğü görülürken [102], obezitesi bulunmayan ve daha düşük düzeyde tuz duyarlı hipertansiflerde etkisinin daha az olduğu görülmüştür.

Bir diğer çevresel faktör ise strestir. Sempatik sinir sisteminin tetiklenmesi ile kan basıncını artış görülebilmektedir [102].

II.5. Hipertansiyon Etiyolojisi

Çocuklarda hipertansiyon hastalığının nedenleri yaş gruplarına göre değişiklik göstermektedir [103]. (Tablo 6) Süt çocukları ve küçük yaş grubundaki çocuklarda doğuştan böbrek ve kalp damar hastalıkları ile ilgili nedenler HT’nin başta gelen sebebidir. Daha büyük yaşa sahip çocuklarda ise reflü nefropatisi ve kronik glomerulonefrit gibi böbrek parankimini ilgilendiren hastalıklar daha ön planda yer alır. Sekonder HT; erken çocukluk

çağında etiyolojiden daha çok sorumlu iken, büyük çocuk ve ergen yaş grubunda ise esansiyel (primer) HT'ye daha sık rastlanmaktadır [87].

Tablo 6: Yaş gruplarına göre en sık hipertansiyon sebepleri [103]

Yenidoğan	<1 yaş	1-6 yaş
Renal arter trombozu	Aort koartasyonu	Renal parankimal hastalık
Renal arter stenozu	Renovasküler hastalık	Renovasküler hastalık
Renal ven trombozu	Renal parankimal hastalık	Aort koartasyonu
Doğumsal renal anomali		Endokrin nedenler
Aort koartasyonu		Esansiyel hipertansiyon
6-10 yaş	10-18 yaş	
Renal parankimal hastalık	Esansiyel hipertansiyon	
Renovasküler hastalık	İyatrojenik	
Esansiyel hipertansiyon	Renal parankimal hastalık	
Aort koartasyonu	Renovasküler hastalık	

Polonya'da 636 HT hastalığına sahip çocuklarda yapılan bir araştırmada %55'inin sekonder HT'a sahip olduğu ve bunların %68'inin renal hastalıklara, %11'inin ise endokrin nedenlere sahip olduğu belirlenmiştir [104]. 15 yaş altında olan yaklaşık tüm çocuklarda (%98) sekonder bir neden varken, ergenlerin %75'inde ise primer HT bulunmuştur.

II.5.1. Primer Sebepler

Primer HT ergenlerde daha yaygın görülür [105, 106]. Primer HT'ye sahip çocukların genel özellikleri arasında daha büyük yaş grubunda olmaları (≥ 6 yaş), kilolarının fazla veya obez yapıya sahip olmaları ve pozitif aile öyküsü olması sayılabilir [106, 107]. Sistolik kan basıncı yükselmesinin primer hipertansiyon, diyastolik kan basıncı yükselmesinin ise sekonder hipertansiyon ile daha yakın ilişkili olduğu yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir [107].

II.5.2. Sekonder Sebepler

II.5.2.1. Renal-renovasküler Hastalıklar

Renal ve renovasküler hastalıklar, çocuklarda hipertansiyonun en sık görülen sekonder sebepleridir. Literatürde, sekonder hipertansiyonu olan çocukların %34-%79'unda renal parankimal hastalık ve / veya renal yapısal anormallikler görülürken %12 ile %13'ünde renovasküler hastalıklar görülmektedir [2].

Sekonder hipertansiyonun çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen formu böbrek parankimal hastalıkları olduğu için, hipertansiyonun altında yatan sebebini saptamaya yönelik yapılan taramaya, renal anormalliklerin belirlenebilmesi için özgül testlerle başlamalıdır. Bu tarama, idrar analizi (proteinüri, hematüri) ve kan testleridir. (üre, kreatinin, ürik asit ve elektrolitler) [2]. Sonrasında ek tetkikler yapılmalıdır. Bunlar, ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntülemesidir (MRG), ancak oldukça nadir durumlarda gereklidir. Şüpheli genetik hastalık düşünülen durumlarda (örneğin; konjenital nefrotik sendrom, Alport sendromu) genetik test gerekli olmaktadır [108].

II.5.2.2. Kardiyak Sebepler, Aortik Ark Anomalileri

Aort koarktasyonu aortik arkın, genel olarak aortik istmus seviyesinde daralma meydana gelmesi ile karakterize olan doğumsal bir anomalidir. Genellikle sağ koldan ölçülen kan basıncının alt ekstremiteden ölçülen kan basıncından 20 mmHg veya daha yüksek saptandığı hipertansiyon ile karakterize bir durumdur. Bebeklerde tedavi sıklıkla cerrahidir. Ergenler ise anjiyoplasti veya stentleme yöntemiyle tedavi edilebilir. Abdominal aortun uzun segment daralması da hipertansiyona sebep olabilir ve refrakter hipertansiyonu olan çocuklarda mutlaka düşünülmelidir [109].

Aort koarktasyonuna sahip olan hastalar erken ve başarılı bir cerrahi operasyondan sonra bile hipertansif kalabilir veya daha sonrasında hipertansiyon geliştirebilirler. Böyle hastalarda bildirilen hipertansiyon prevalansı %17-%77 arasındadır [109].

Aort koartasyonu onarımı yapılmış hastalarda rekoarktasyonun değerlendirilmesi; 4 ekstremita kan basıncı ölçümü ve ekoardiyografi yöntemi kullanılarak yapılmalıdır [110]. Bu hastalarda ABPM, hipertansiyon tanısı için altın standarttır [111]. (Tablo 7)

II.5.2.3. Endokrinolojik Sebepler

Endokrinolojik sebepli hipertansiyon çocukların nispeten daha az bir kısmını oluşturur. Nadir görülmekle beraber çocuklarda %0.05-%6 arasında değişen bir prevalansı vardır. Ancak kesin olarak endokrinolojik kökenli hipertansiyon teşhisi, farmakolojik tedavinin yapılması veya farmakolojik tedavi ile dramatik bir yanıt alınması ile konulur [112]. (Tablo 7)

II.5.2.4. Çevresel Maruziyetler

Yapılmış çoğu çalışma küçük vaka serileri şeklinde olmasına rağmen, çeşitli çevresel maruziyetler, çocukluk dönemi kan basıncı yükselmesi ile ilintili olduğu bulunmuştur. Öne çıkan maruziyetler arasında kurşun, cıva, kadmiyum ve fitatlar mevcuttur [113].

II.5.2.5. İlaçlar

İlaç ile tetiklenen hipertansiyon, bir ilacın istenmeyen etkisinin sebep olduğu hipertansiyon veya ilacın antihipertansif etkisini engelleyici etkisi olarak açıklanmaktadır [114]. (Tablo 7)

Birçok ilaç ve kullanılan alternatif tedaviler (besin ve bitkisel takviyeler gibi), diyet ürünleri ve keyif verici olarak kullanılan maddeler kan basıncını yükseltebilir. Kan basıncının yükselmesi ile ilintili yaygın reçeteli olarak satılan ilaçlar arasında, oral kontraseptifler, kortikosteroidler ve santral sinir sistemi uyarıcıları yer almaktadır [115–117]. Yüksek KB'ı ölçümlerinde, mutlaka farmakolojik ajanların alımı sorgulanmalıdır.

Tablo 7. Çocuklarda ve ergenlerde sekonder hipertansiyonun nedenleri [2]

Böbrek hastalığı	Psikolojik nedenler
Piyelonefrit	Zihinsel stres
Böbrek parankimal hastalığı	Kaygı
Doğuştan anomaliler	Farmakolojik nedenler
reflü nefropatisi	Sempatomimetikler
Akut glomerülonefrit	Kortikosteroidler
Henoch-Schönlein purpurası	Uyarıcılar
Böbrek travması	Oral kontraseptifler
Hidronefroz	Anabolik steroidler
Hemolitik üremik Sendrom	Kokain
Böbrek taşları	Fensiklidin (PCP)
Nefrotik Sendrom	Meyan kökü
Wilm tümörü	Nikotin
hipoplastik böbrek	Kafein
Polikistik böbrek hastalığı	Damar hastalığı
Endokrin hastalığı	Renal arter anormallikleri
Hipertiroidizm	Renal ven trombozu
Konjenital adrenal hiperplazi	Aort koarktasyonu
Cushing Sendromu	Patent duktus arteriyozus
Birincil aldosteronizm	Arteryo-venöz fistüller
Birincil hiperparatiroidizm	Diğer nedenler
Diabetes Mellitus	Nöroblastom
Hiperkalsemi	Ağır metal zehirlenmesi
Feokromositoma	Akut ağrı
Nörolojik nedenler	Kollajen damar hastalıkları
Artmış kafa içi basıncı	Nörofibromatozis
Guillain-Barré Sendromu	Tüberoskleroz

II.6. Tanısal Değerlendirme

Bir çocukta kan basıncı yüksek saptandığında ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmedeki amaç; HT'nin varlığını doğrulamak (gerek olursa ABPM), sebeplerini belirlemek, primer ve sekonder HT ayrımını yapabilmek, sekonder HT saptanması durumunda tedavi edilebilir sebepleri düzeltmek, eşlik eden herhangi bir hastalık olup olmadığını araştırmak, hedef organ hasarı varsa belirlemek son olarak tedavi yaklaşımını ve prognozunu belirlenmesini etkileyecek risk faktörleri ve kliniği belirlemektir.

Kan basıncı ölçümlerinde yalnızca hafif yükselmeler saptanan çocuk ve adolesanlarda ek incelemelere başlanmadan önce hipertansiyonun devamlılığı kesinleştirilmelidir.

HT'yi değerlendirirken; yaş, hipertansiyonun yükü, hedef organ hasarının ölçüsü ve risk faktörlerinin varlığı göz önüne alınmalıdır. Tansiyon yüksekliği 95 persantilin üzerinde saptanan bütün olguların tam ve ayrıntılı olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

II.6.1. Anamnez

Annenin gebelik yaşı, bebeğin doğum ağırlığı, gebelik komplikasyonları da dahil prenatal bilgileri, yenidoğan ve/veya yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü ve bu dönemde ortaya çıkan komplikasyonlar, umbilikal kateter yerleştirme gibi girişimlerin varlığı mutlaka sorgulanmalıdır [2]. Bazı perinatal faktörlerin, örneğin; maternal hipertansiyon ve düşük doğum ağırlığı gibi çocukluk döneminde kan basıncını etkilediği gözlemlenmiştir [118].

Renal ya da ürolojik hastalık, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, travma, kilo kaybı, gelişme geriliği, susama, ödem, noktüri, poliüri ve hematüri varlığı, endokrinolojik, kardiyolojik veya nörolojik hastalık öyküsü, soğuk ekstremiteler, ateş, aralıklı topallama, çarpıntı, terleme, solgunluk, kas zayıflığı, virilizasyon, kızarma, primer amenore, erkek psödohermafroditizmi ve cilt anormallikleri, sistemik hastalık, ilaç- madde alımı, steroidler, kalsinörin inhibitörleri, Trisiklik antidepresanlar, oral kontraseptifler, dekonjestanlar, kokain ve amfetamin kullanımı hipertansiyon düşünülen çocukta sorgulanmalıdır [7].

Gelişebilecek hedef organ hasarına yönelik; baş ağrısı, yüz felci, burun kanaması, vertigo, nöbet, felç, görme bozukluğu, düşük okul performansı, göğüs ağrısı, çarpıntı, dispne ve senkop öyküsü, dislipidemi, obezite, şeker hastalığı, fiziksel egzersiz ve diyet alışkanlıkları alkol ve sigara kullanımı, doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş, uyku apne öyküsü ve horlama, önceki kan basıncı ölçümleri, tedavi yan etkileri ve geçmiş tedavi uyumu sorgulanmalıdır [7].

Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı obezitesi beslenme problemleri arasında en sık görülendir ve çocuklarda görülme oranı 1980'den bu yana iki katına çıkmıştır [119]. Beslenmenin

değerlendirmesi, HT'ye sebep olabilecek diyet ya da katkı maddelerinin belirlenebilmesi ve yaşam tarzı değişikliklerinin uygun olabileceği alanların belirlenmesi açısından önemlidir. Değerlendirilecek hususlar arasında yüksek yağlı gıdaların tüketimi, tuz alımı ve şekerli içeceklerin tüketimi yer almaktadır [119, 120].

Fiziksel aktivitenin veya sedanter yaşamın ayrıntılı sorgulanması; hasta değerlendirmesinin ve yaşam tarzında yapılacak değişiklik, danışmanlığının önemli bir parçasını oluşturur [120]. Fiziksel aktivitesi yetersiz olan çocukların ortalama üç kat daha yüksek kan basıncına sahip olması söz konusudur [7]. Düzenli yapılan fiziksel aktivite, kan basıncı yalnızca hastane ziyaretlerinde ölçüldüğünde değil, aynı zamanda ABPM ile izleminde de kan basıncının önemli ölçüde azalmasına sebep olur. Üç aylık düzenli egzersizden sonra sistolik kan basıncında 7-12 mmHg ve diyastolik kan basıncında 2–7 mmHg düşüş gözlenmiştir [120].

Psikososyal öykü alınırken; depresyon ve anksiyete duyguları, beden algıları ve zorbalık hakkında sorular sorulmalıdır. Prenatal dönemde karşılaşılan olumsuzluklar ve çocukluk döneminde yaşanan kötü muamele, erken başlangıçlı depresyon ve anksiyete gibi sorunlar erken dönemde görülen hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur [121, 122].

Ailede hipertansiyon ile bağlantılı olabilecek hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, kalp-damar hastalığı, herediter böbrek hastalığı (Alport sendromu ve polikistik böbrek hastalığı) herediter endokrin hastalık (adrenal tümörler, hipertansiyonun monogenik sendromları ve çoklu endokrin neoplazi tip 2) ve hipertansiyon ile ilişkili sendromların (nörofibromatozis) varlığı araştırılmalıdır [58].

II.6.2. Fizik Muayene

Esansiyel HT'ye sahip çocuklarda yapılan fizik muayene; kan basıncının yüksek saptanması dışında sıklıkla normaldir [121]. Yapılan ayrıntılı bir fizik muayene, muhtemel sekonder HT sebepleri ve hedef organ hasarı hakkında bilgi verir. Bu muayenede; çocuğun yaşı, kilosu, boyu, VKİ için persantilleri belirlenmelidir [121].

Sekonder hipertansiyon sebepleri açısından dikkat edilmesi gereken fizik muayene bulgularından bazıları ödem, büyüme geriliği, solukluk, obezite, sendromik görünüm, cushingoid görünüm, malar raş, aksiller çillenme, akantozis nigrikans, katarakt, ekzoftalmus, hemanjiyoblastom, karında kitle, karında üfürüm, zayıf femoral nabızlar, sıçrayıcı nabız, üfürüm, taşikardi ve virilizasyondur [7]. Bu muayene bulguları varlığında sekonder hipertansiyon gelişmesine sebep olan hastalığın tespitine yönelik ileri incelemelere başlanmalıdır.

II.6.3. Laboratuvar Bulguları

Hipertansiyonu olan çocuklarda yapılabilecek spesifik laboratuvar testleri yoktur. Ancak klinisyenin şüphesi doğrultusunda; plazma üre, kreatinin, ürik asit ve elektrolitleri, açlık plazma glikozu, açlık lipitleri, idrar tahlili ve kültürü, idrarda protein, idrarda albumin, idrar ve plazma katekolaminleri veya metanefrinler, plazma renin aktivitesi (PRA), aldosteron, plazma kortizol, üriner serbest kortizol, idrar steroid profilleri, adrenokortikotropik hormon (ACTH), 24 saatlik idrarda kortizol, tiroit fonksiyon testleri, serbest tiroksin ve Tiroit Stimüle Edici Hormon (TSH), plazma kortikosteron ve deoksikortikosteron, 18- hidroksikortikosteron, ilaç seviyeleri, moleküler-genetik çalışmalar istenebilir [7]. (Tablo 8)

Tablo 8. Hipertansiyonda uygulanacak tarama testleri [2]

Hasta nüfusu	Tarama testleri
Tüm hastalar	İdrar tahlili
	Elektrolitler, kan üre azotu ve kreatinin dahil biyokimya paneli
	Lipid profili (yüksek yoğunluklu lipoprotein ve toplam kolesterolü içerecek şekilde aç veya aç olmayan)
	6 yaşından küçüklerde veya anormal idrar tahlili veya böbrek fonksiyonu olanlarda böbrek ultrasonografisi
Yukarıdakilere ek olarak obez (VKİ>95 persantil) çocuk veya ergende	Hemoglobin A1c (diyabet için kabul edilen tarama)
	Aspartat transaminaz ve alanin transaminaz (yağlı karaciğer taraması)
	Açlık lipid paneli (dislipidemi taraması)
Öykü, fizik muayene ve ilk çalışmalara dayanarak elde edilecek isteğe bağlı testler	Diabetes mellitus için yüksek risk altında olanlar için açlık serum glikozu
	Tiroid uyarıcı hormon
	İlaç öyküsü
	Uyku çalışması (yüksek sesle horlama, gündüz uyku hali veya apne öyküsü varsa)
	Özellikle büyüme gecikmesi veya anormal böbrek fonksiyonu olanlarda tam kan sayımı

II.6.3.1. Ürik Asit

Yapılan kesitsel çalışmalarda, yükselen serum ürik asit (ÜA) seviyeleri ile HT arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler risk değerlendirmesinde ÜA düzeylerinin ölçülmesinin, özellikle obeziteye sahip olanlarda, önemli olduğu düşünülmektedir.

Ürik asit HT'ye iki aşamalı bir mekanizma ile sebep olur. Başlangıç aşamasında geri dönüşümlüdür, sonrasında geri dönüşümsüz damar hasarı meydana gelir. Hiperürisemi gelişimine diyetle fruktoz alımı katkıda bulunabilir.

Çocukların 12 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada, çocukluk çağındaki ürik asit düzeylerinin, başlangıç KB'ı kontrol edildikten sonra dahi yetişkin dönemdeki KB düzeyleri ile ilintili olduğu bulunmuştur [123].

II.6.3.2. Mikroalbuminüri/Proteinüri

Mikroalbuminüri ve/veya proteinüri KBH'de, yetişkin bireylerde HT ile ilişkili böbrek hasarının belirlenmesinde bir belirteç aynı zamanda KVH'ın bir göstergesi olduğu bilinmektedir [124]. Aynı zamanda HT'de böbrek hasarının en erken göstergesi mikroalbuminüridir [125].

Primer HT'li çocuk hastalarda HT ve MA arasındaki ilişkiyi destekleyen veriler oldukça sınırlıdır [124]. Mikroalbuminüri, hipertansiyon saptanmadığında da ortaya çıkabilen nonspesifik bir bulgudur. Obezite, diyabet, insülin direnci, dislipidemisi olanlarda ve hatta son dönemlerde şiddetli fiziksel aktiviteye maruz kalan çocuklarda bile ortaya çıkabildiği görülmüştür [126].

II.6.4. Görüntüleme Yöntemleri

II.6.4.1. Elektrokardiyografi ve Ekokardiyografi

HT'den kaynaklanan uç organ hasarının en önemli belirtisi sol ventrikül hipertrofisidir. LVH, olumsuz KVH sonuçları ile ilintilidir ve önemli sayıda HT'li çocuk ve ergende LVH vardır [127].

HT'ye sahip ergen yaş grubunun yaklaşık yarısına, LVH'ne yönelik bir değerlendirme için en az bir kez elektrokardiyografi yapılmalıdır [128]. Elektrokardiyografi (EKO), çocuk ve ergenlerde LVH'yi belirlemede yüksek özgüllüğe ve düşük duyarlılığa sahiptir [129].

Ekokardiyografi, çocuklarda HT'ye bağlı LVH'yi saptamak için önerilen yöntemdir. AAP yüksek tansiyon kılavuzları, farmakolojik tedavi düşünülen hastalarda kardiyak hasarı değerlendirmek için ekokardiyografi yapılmasını önermektedir [2].

LVH, 8 yaşından büyük çocuklar ve ergenlerde LV kütlesi >51 m veya erkeklerde SV kitlesi >115 g/vücut yüzey alanı, kızlarda ise LV kitlesi >95 g/vücut yüzey alanı olarak kabul edilmektedir.

Sonraki EKO değerlendirmesi için önerilen aralık, ilk çalışmanın sonuçlarına göre belirlenir [2];

-LV hedef organ hasarı net olmayan çocuklarda, farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi almasına rağmen kan basıncı iyi kontrol edilemiyorsa 12. ayda EKO yapılması önerilmektedir.

-LV hedef organ hasarı net olan çocuklar için, hasarın iyileşmesini veya ilerlemesini izlemek adına 6. ayda EKO yapılması önerilir.

II.6.4.2. Karotis İntima Media Kalınlığı

Yapılan çok sayıda çalışmada çocukluk çağında; kardiyovasküler risklerde artışa sebep olan hipertansiyon, obezite, dislipidemi gibi özel durumlarda koroner arterler ve aortta aterosklerozun başladığı gösterilmiştir [130].

Çocuklarda sıklıkla aterosklerotik plak olmadığı için B-mode yüksek çözünürlüklü USG ile karotiste anatomik tabakalar kolaylıkla görülebilir. Arterde yer alan intima bölümü luminal kenar sınırının bittiği alanda başlar ve media ile adventisia sınırında biter [131]. Burada oluşan genişleme ve düzensizleşme ilerleyen yaşla artmakla beraber risk gruplarında çok daha hızlı artışlar oluşturmaktadır. Karotis intima media kalınlığı (CIMT) ölçümü; ana karotis arterinin ve duvarlarının longitudinal görüntülenmesi, birbirine paralel iki çizginin belirlenmesidir. Bu çizgiler; Lümen-intima ve media-adventisia ile sınırlanır [131]. Ölçüm için bu çizgilerin iç tarafı kullanılır.

HT'li çocuklarda yapılan çalışmalarda sıklıkla CIMT'nin sağlıklı kontrollere göre arttığı gösterilmiştir [132]. Özellikle HT ve obezite bir arada olduğunda bu artışın çok daha net olduğu ve risk artışını gösterdiği saptanmıştır [132]. Yine HT'li ve obez çocuklarda 6 aylık düzenli egzersiz programından sonra bile CIMT'de düzelme görülmüştür. Tüm bunlar göz önüne alındığında; hipertansif ve/veya obez çocuklarda CIMT, vasküler hasarın takibinde ve tedavi izleminde kullanılabilir.

II.6.4.3. Renal Görüntüleme

2017 AAP yüksek KB kılavuzları, başlangıçta 6 yaşından küçük veya yaşı önemli olmaksızın anormal idrar tahlili veya böbrek fonksiyonuna sahip olan çocuklar için bir renal ultrason görülmesini önermektedir [133]. Renal USG, her iki böbreğin varlığını, konjenital anomali olup olmadığını veya renal skar varlığını belirlemek için önemlidir.

Doppler USG'nin doğruluğunu etkileyebilecek etmenler arasında hasta uyumu, görüntülemeyi gerçekleştirenin deneyimi, çocuğun yaşı ve çocuğun VKİ'si yer almaktadır. En iyi sonuçlar; daha büyük (≥ 8 yaş), obeziteye sahip olmayan ($VKI \leq 85$ persantil), uyum sorunu olmayan çocuklar ve ergenlerdedir [134].

II.7. Hipertansif Hasta İzlemi

Çocuklarda ölçülen kan basıncı normalse veya tekrarlayan ölçümlerde normalize oluyorsa, ek bir işlem gerekmez. Ancak ölçülen kan basıncı yüksek saptanırsa sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite ve düzenli uyku gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Kan basıncı ölçümü, 6 ay içinde oskültasyon yöntemi kullanılarak tekrarlanmalıdır. Doğru beslenme ve/veya kilo yönetimi için diyetisyene yönlendirilmelidir. Tüm bunlara rağmen kan basıncı 6 ay sonraki ölçümde de yüksek kan basıncı seviyesinde seyrediyorsa; sağ kol, sol kol ve bir bacadan kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Yaşam tarzı danışmanlığı tekrar edilmeli ve 6 ay içinde kan basıncı ölçümü oskültasyon yöntemi ile tekrar edilerek kontrolü sağlanmalıdır. Eğer kan basıncı ölçümü 12 ay sonrasında da yüksek kan basıncı seviyesinde sebat ederse ABPM takılmalı ve tanısal değerlendirmeye geçilmelidir. Üst uzman görüşüne (nefroloji veya kardiyoloji) gerekli görülürse başvurulmalıdır. Bu sırada herhangi bir noktada kan basıncı normal saptanırsa, sağlam çocuk muayenelerinde olduğu gibi yıllık kan basıncı taraması yapılır [1].

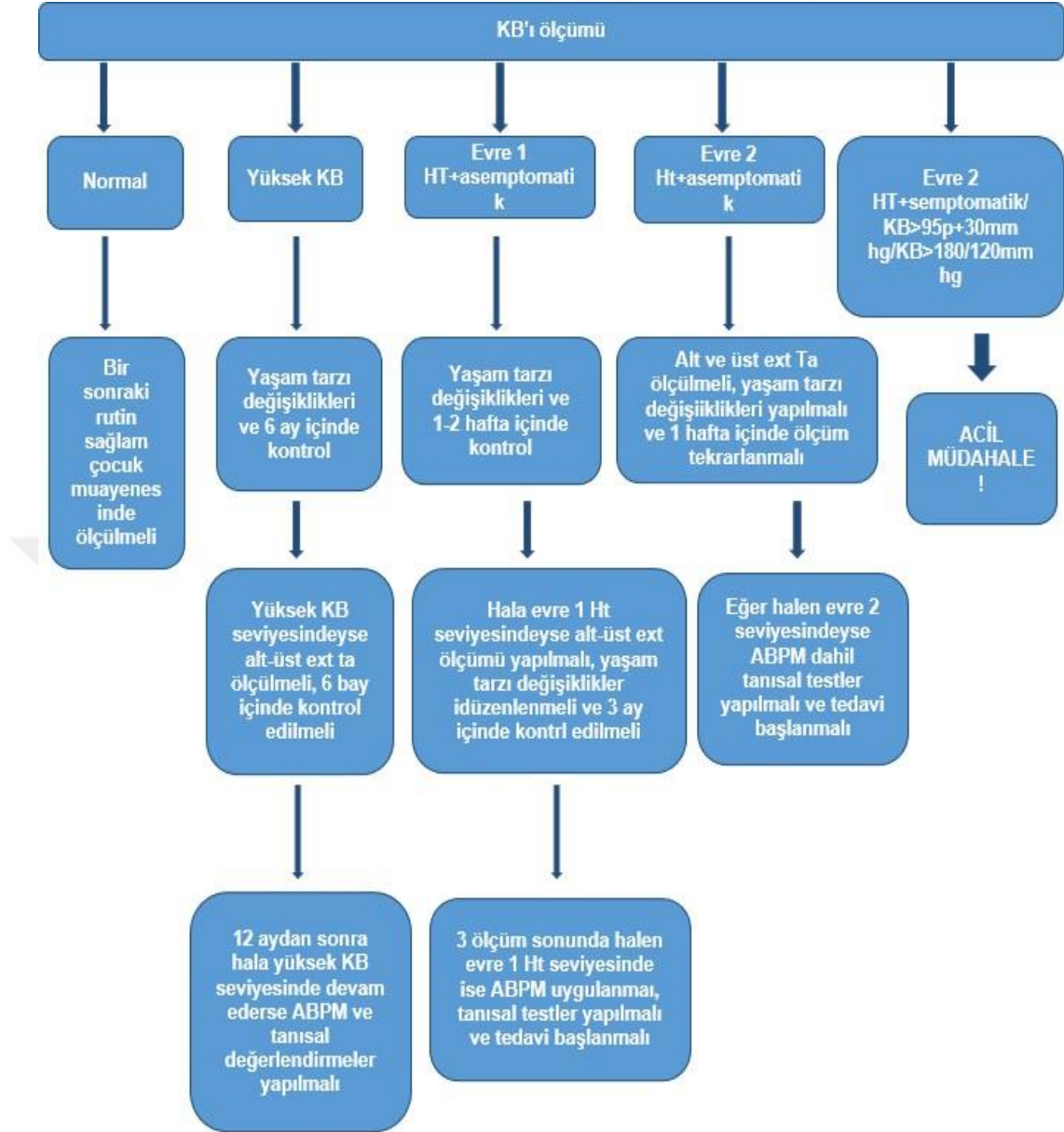
Kan basıncı; evre 1 hipertansiyon değerindeyse ve hastanın semptomu yoksa, yaşam tarzı danışmanlığına yönlendirilmeli ve kan basıncı 1- 2 hafta içerisinde oskültasyon yöntemi ile tekrar kontrol edilmelidir. Sonrasında yapılan ölçümde kan basıncı hala evre 1 hipertansiyon düzeyindeyse, alt ve üst ekstremitte kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Beslenme ve/veya kilo yönetimi için diyetisyene yönlendirilmeli ve 3 ay içinde kan basıncı oskültasyon ile tekrar kontrol edilmelidir. Eğer kan basıncı ölçümü 3 ziyaretten sonra evre 1 hipertansiyon düzeyinde kalmaya devam ederse, ABPM uygulanmalı, ayrıntılı tanısal değerlendirme yapılmalı ve tedavi uygulanmalıdır [1].

Kan basıncı değeri evre 2 hipertansiyon düzeyinde ise alt ve üst ekstremitte kan basıncı ölçümü yapılmalı (sağ kol, sol kol ve bir bacak), yaşam tarzı önerilerinde bulunulmalıdır. Kan basıncı ölçümü 7 gün içinde tekrar ölçülmelidir. Eğer mükerrer ölçümlerde kan basıncı hala evre 2 hipertansiyon düzeyinde ise, ABPM de dahil teşhis için değerlendirme yapılmalı ve tedavi uygulanmalıdır.

Kan basıncı ölçümü evre 2 hipertansiyon düzeyindeyse ve hastanın semptomu varsa veya kan basıncı 95 persantilin 30 mmHg üzerinde saptanmışsa ya da ergenlikte 180/120 mmHg üzerinde ölçüldüyse, acil müdahalesi yapılmalıdır [22].

İlk hastane ziyaretinde kan basıncı yüksek ölçülmüşse, aynı ziyarette iki ek kan basıncı ölçümü yapılmalı ve bu yapılan ölçümlerin ortalamalarına bakılmalıdır. Hastanın ait olduğu kan basıncı kategorisini belirlemek için ortalama oskültasyon kan basıncı ölçümü baz alınmalıdır.

Kan basıncı kontrol altına alınana dek antihipertansif ilaçlarla tedavi edilen her çocuk ve ergenin 4-6 haftada bir takibi yapılmalıdır. Sonrasında aralık genişletilebilir. Yalnızca yaşam tarzı değişiminin yapılması ile tedavi edilen hastaların her 3- 6 ayda bir takibi yapılmalıdır. (Şekil 2)



Şekil 2. Hipertansif çocuk hastanın değerlendirilmesi [1]

II.8. Hipertansiyon Tedavisi

II.8.1. Genel Hedefler

Hem primer hem de sekonder hipertansiyonda, çocuklar ve ergen yaş grubunda HT tedavisi için genel hedefler, sadece çocuklukta hedef organ hasarı riskini azaltmaz, erişkin dönemde de HT ve ilgili KVH riskini de azaltan bir KB seviyesine ulaştırmayı hedefler [135].

Önceki öneriler; diyabet veya KBH olmayan çocuklarda HT tedavi hedefi için SKB ve DKB <95 persantil kabul ediyordu. Öneri kabul edildikten sonrasında, KB >90 persantil (veya >120/80 mmHg) ama <95 persantil olan bazı çocuklarda artmış LVH gibi hedef organ hasarı bulgularının görülebileceği çalışmalarda gösterilmiştir [136–138]. Yapılan bazı çalışmalarda, ergenlik dönemindeki KB seviyesi 120/80 mmHg'den yüksek olduğunda, erken yetişkinlik döneminde KVH riskinin arttığını gözlemlenmiştir [139].

HT tedavisinin hedefi; KB seviyesinin <90 persantil olmasını sağlamak ve hedef organ hasarını önlemektir. Tedavi hedefi belirlenirken yalnızca kan basıncı seviyeleri değil bunlara ek diyabet, obezite ve böbrek hastalıkları gibi risk faktörleri de göz önüne alınmalıdır [22].

Primer hipertansiyonda; eğer hedef organ hasarı yoksa ilk olarak ilaç dışı yöntemlere başvurulmalıdır. Ancak semptomatik primer hipertansiyona sahip çocuklarda, diyabet ile ilişkili hipertansiyon, hedef organ hasar bulgusu varsa ya da ilaç dışı yöntemler başarısız ise farmakolojik başlanmalıdır [140].

II.8.2. Nonfarmakolojik Tedavi

Hasta ve ailenin eğitimi: Genellikle yaşam süresince izlem ve tedavi gereken bir hastalık olduğundan; hasta ve aile ayrıntılı bilgilendirilmeli, yaşam tarzının uygun şekilde değiştirilmesi ve tedaviye uyumun önemli olduğu konusunda uyarılmalıdır. KB yetersiz kontrol edilen hastaların yaklaşık %50'sinin uyum sorunu yaşadıkları bilinmektedir [141].

Diyet: “Hipertansiyonu Durdurmak İçin Diyet Yaklaşımları” yaklaşımı ve bu diyetin önemli unsurları literatürde test edilen birincil diyet olarak kabul edilmiştir. Bu unsurlar meyve, sebze, kepekli tahıllar, fındık, az yağlı süt ürünleri, kümes hayvanları, balık ve yağsız kırmızı etler açısından zengin bir diyettir. Ek olarak daha düşük oranda sodyum alımı ile birlikte sınırlı miktarda şeker alımını da kapsar. Meyve ve sebzeden zengin, yağdan fakir besinler tuz alımını azaltır ve tartı kaybına ek faydaları da vardır. VKİ’nde %10’luk bir azalma ile kan basıncında ortalama 8-12 mmHg arası düşme olabileceği gözlemlenmiştir.

Kuzey Amerika diyetlerinin içerdiği sodyum klorür miktarının 4-5 gr/gün şeklinde kısıtlanması, kan basıncını 8 mmHg’a kadar düşürülmesini sağlamıştır. Her hastada tuz kısıtlamasının yaraları açık bir şekilde gösterilememiş olmasına rağmen; yemeklere tuz eklenmemesi prehipertansif veya hipertansif kişilere kuvvetle önerilir. Çocuk ve ergenlerde günlük 2300 mg’dan (100 mEq) daha fazla sodyum alınmaması önerilmektedir [142].

Egzersiz: Düzenli egzersiz programları; hem obezite, insülin direnci ve hiperlipideminin azaltılmasında hem de kan basıncını düşürme üzerinde olumlu etkileri açısından oldukça önemlidir. Kan basıncında ani yükselmelere neden olduğu için statik egzersizler kontrol altında yapılmalıdır. APA; prehipertansif ve KB’ı 95-98 persantil arasında olan çocuklarda yarışma içerecek spor dallarının kısıtlanmamasını ancak düzenli olarak 2 ayda bir kontrollerinin yapılmasını önermektedir. Ağır hipertansiyona sahip olan çocuklarda ise KB kontrol altına alınıncaya ve hedef organ hasarının olmadığı gösterilinceye kadar yarışmalı veya statik egzersizlerden uzak durulması önerilmektedir [143].

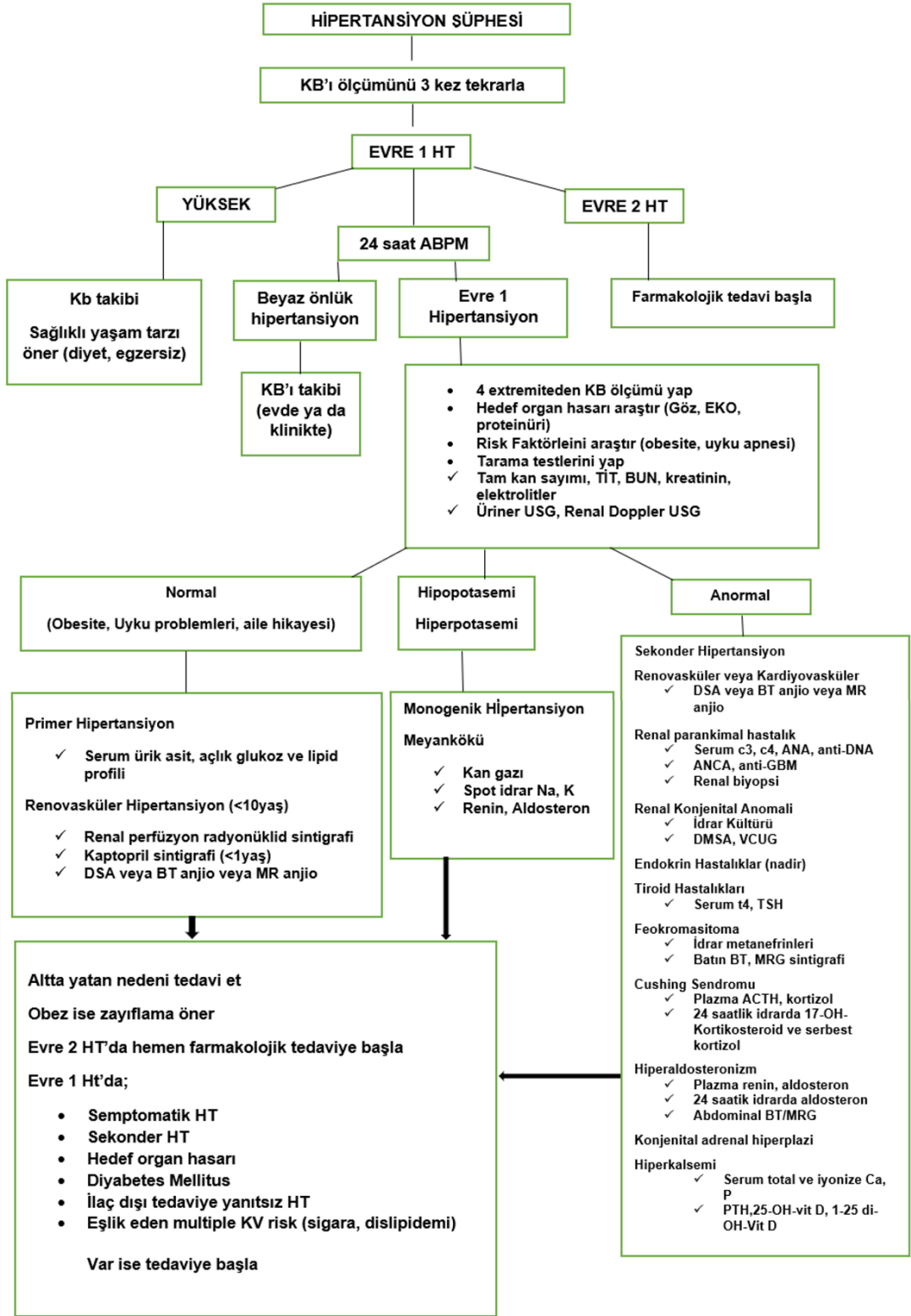
II.8.3. Farmakolojik Tedavi

HT’li çocuklarda yapılmış çalışmalarda, antihipertansif ilaçların yan etkilerinin az sayıda olduğu ve kan basıncını azalttığı gözlenmiştir [133, 144–146]. Çocuk hastalarda farklı antihipertansif ilaçların karşılaştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur [147]. Yapılan bu çalışmalarda, HT’de kullanılan farmakolojik ilaçlar arasında KB düşürme derecesinde klinik olarak anlamlı

farklılıklar saptanmamıştır. Çocuk hastalarda antihipertansif ilaçların güvenliği ve bunların gelecekteki KVH üzerindeki etkileri üzerine yapılan uzun dönemli çalışmalar sınırlıdır [148].

Çocuklarda KB düşüşünün ani olmaması için tedaviye ilk olarak tek ilaç ile uygun olan en düşük dozda başlanmalıdır. Eğer kan basıncındaki düşüş birkaç haftada (4 ila 8 hafta) yeterli seviyeye ulaşmaz ise, hastanın yaşına ve kilosuna uygun olan tam doza geçiş yapılmalıdır. Tam dozda ilaç ile yetersiz yanıt alınması ya da ciddi yan etkiler oluşması durumunda başka gruptan bir antihipertansif ilaç seçimi yapılmalı veya ikinci bir antihipertansif ilaç eklemesi yapılmalıdır. Antihipertansif tedavi seçeneği olarak ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri (ARB), beta bloker, kalsiyum bloker ve diüretikler kullanılır. Böbrek fonksiyonları korunmuş olan hastalarda bütün antihipertansiflerin etkinlikleri benzer şekillerdedir. HT ve KBH, proteinüri veya diabetes mellitus gibi hastalıklara sahip çocuklarda, mutlak bir kontrendikasyon yoksa, başlangıçta ilk olarak bir ACE inhibitörü veya ARB seçilmelidir.

Klinikte, özellikle ergen hastaların uyumunu arttırmak için kombine ilaçlar kullanılır. En sık kullanılan kombinasyon ise; ACE inhibitörü-tiaziddir. Sekonder hipertansiyonun çocuklarda daha sık görüldüğü unutulmamalı, eşlik eden kronik hastalıklara göre tedavi şekli belirlenmelidir. Kronik böbrek yetersizliği durumunda tiazid grubu ilaçların etkisi olmayacağından, loop diüretikleri tercih edilmelidir. Diyabet varlığında antihipertansif olarak ise ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri seçilmelidir [140].



Şekil 3. Hipertansif hasta izlemi [1]

II.9. Mikrobiyota

Mikrobiyota; başta bağırsaktaki bakteriler olmak üzere her bir kişide bulunan 10-100 trilyon simbiyotik mikrobiyal hücreden oluşan yapı olarak tanımlanmaktadır [149]. Mikrobiyom ise insanlarla kommensal olarak bir arada yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genlerdir [150]. İnsan vücudunda birçok doku ve organda kolonize olan toplam 10^{14} mikroorganizma olduğu düşünülmektedir. Bu mikroorganizmaların büyük kısmı bakteriler, virüsler ve funguslardır [151]. İnsan mikrobiyotası esas olarak gastrointestinal sistem (GİS) olmak üzere deri, genitoüriner sistem (GÜS) ve solunum sisteminde kolonizedir. GİS içerdiği zengin besin öğeleri ile kolonizasyon için oldukça elverişli bir ortam sağlamaktadır. Bu sebeple kolon, insan vücudundaki mikroorganizmaların yaklaşık %70'inden fazlasını içermektedir [151].

İntestinal mikrobiyotada bulunan bakteri sayısı ve çeşitliliği ile ilgili net bilgilere ulaşmak oldukça zordur. Son yıllarda, esas olarak yüksek iş hacmine sahip genom dizileme yöntemleri sayesinde, bağırsak mikrobiyomu hakkında birçok bilgi bulunmuştur [152]. Yapılan çalışmalara göre gastrointestinal sistemde 35.000'den fazla bakteri çeşidinin olduğu tahmin edilmektedir [153]. GİS mikrobiyotasında; aerob, anaerob ve fakültatif anaerob bakteriler yer almaktadır. Fakat intestinal mikrobiyotanın önemli bir kısmını başta Firmicutes, Bacteroides, Proteobacteria, Actinobacteria'ların yer aldığı anaerob bakteriler oluşturmaktadır [152].

Bir insan gastrointestinal kanalında, herhangi bir zamanda, 500-1000 arası farklı bağırsak bakteri türü yer alır. Firmicutes mikrobiyotanın %60'ından fazlasını, Bacteroidetes ise normal mikrobiyotaların %20'sinden fazlasını oluşturmaktadır [154]. Firmicutes ve Bacteroides'lerin dışında intestinal florada yer alan diğer önemli anaerob bakteriler; Fusobacteria, Verrucomicrobia, Spirochaet, Lentisphaerae ve Cyanobacteria'lardır [155]. Sınıf düzeyinde incelendiğinde ise zorunlu anaeroplara (bacteroides, clostridium, eubacterium, peptococcus, ruminococcus, peptostreptococcus, fusobacterium, bifidobacterium) daha sık ve daha az oranda fakültatif anaeroplara (escherichia, enterococcus, enterobacter, klebsiella, proteus, lactobacillus) görülmektedir [156]. (Tablo 9)

Tablo 9: İntestinal mikrobiyotanın sınıflandırılması [156]

Firmicutes: Clostridium, eubacterium, ruminococcus, butyrivibrio, roseburia,
Faecalibacterium vb. gram pozitif cinsleri kapsamaktadır.
Bacterioidetes: Bacteriodes, porphyromonas, prevotella vb. gram negatif cinsler
Proteobacteria; Enterobacteriaceae gibi gram negatif cinsler
Actinobacteria
Verrucomicrobia: Akkermansia vb. cinsler

Bakteriler, GİS'de baskın olsa da, arkeal bölgedeki türler, GİS'de de yer alabilir; metanojenler ile birlikte, Methanobrevibacter smithii ve Methanosphaera stadtmanae, en fazla bulunan arkeal gruplardır [157, 158]. Bu metanojenler daha öncesinde yalnızca sağlıklı bireylerin küçük bir kesitinde bulunsan da, yeni DNA izolasyon yöntemlerinin uygulanmasıyla bunların oldukça yaygın olduğu gösterilmiştir [159, 160]. Ökaryotik mikroorganizmalar da diğer mikroorganizmalara ek olarak bağırsak mikrobiyotasında yer alabilirler. Ökaryotlar arasında ise Giardia ve Entamoeba cinsi parazitlerin hakim olduğu gösterilmiştir [3]. GİS'de fungal çeşitliliğinin kültürden bağımsız yapılan analizinde, filotiplerin büyük kısmının Ascomycota'nın (Candida ve Saccharomyces cinsleri dahil) iki fungal filumuna ve Basidiomycota'ya ait olduğunu kanıtlamıştır [161, 162].

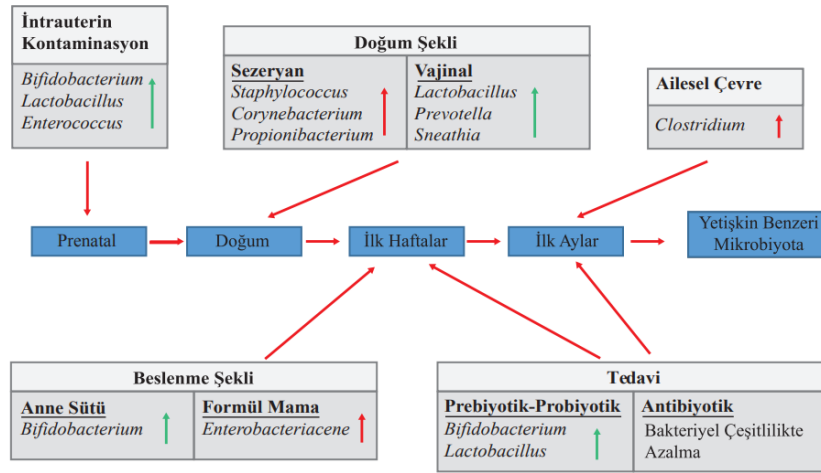
II.9.1. İntestinal Mikrobiyota İçeriğini Etkileyen Faktörler

İnsanda intestinal mikrobiyota zaman içinde değişim göstermektedir. Sağlıklı bir bireyin mikrobiyota içeriğinde genel olarak önemli değişkenlik olmaz ve bakteri, virüs ve ökaryotlar açısından stabil bir tablo mevcuttur. Ancak beslenme şeklindeki değişiklik, çeşitli patolojiler, antibiyotik kullanımı ya da çevresel faktörlerdeki anlamlı farklılaşmalar mikrobiyotanın da değişimine sebep olur [3, 163]. Sağlıklı bir erişkinin virom içeriği incelenmiş ve normal koşullarda bir yıllık sürede viral sekansların yaklaşık %95'inden fazlasında minimal farklılaşmalar ortaya çıkmıştır. Oluşan bu durumun ise beslenme alışkanlığındaki farklılıklar nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir [164].

II.9.1.1. Doğum Şekli ve Yenidoğan Dönemi

Yaşamın ilk yıllarında ve yeni doğanların dışkısında (mekonyum) çok az sayıda bakteri mevcutken, virüs hiç bulunmaz. Doğumdan hemen sonra çevrede bulunan bazı mikroorganizmaların bebeklerde kolonize oldukları; ilk karşılaşılan bakterilerin, cinsleri doğum şekline bağlı (sezaryen, normal vajinal yol) olarak değişmekle beraber, annenin deri ya da vajinalarında bulunan mikroorganizmalardan oluştuğu gösterilmiştir [165]. Bebeğin intestinal mikrobiyotası, normal vajinal yolla doğan bebeklerde anne genitoüriner sistem mikroorganizmalarından meydana gelirken, sezaryen ile doğan bebeklerde ise annenin deri mikroorganizmalarına benzer şekilde oluşur [166]. Yapılan bir çalışmada; normal vajinal yol ile doğan bebeklerde, annenin vajinal mikrobiyotasında bulunan Laktobasillerin, doğum sonrasında baskın olduğu ve diğer baskın bakterilerinin ise Atopobium, Prevotella ve Sneathia olduğu gösterilmiştir. Çalışmacılar sezaryen yol ile doğan bebeklerde ise mikrobiyotada Laktobasiller'in baskın olmadığı, deri florasında bulunan Stafilokokun baskın olduğunu göstermişlerdir. Bu ilk çalışma normal vajinal doğum ile sezaryen arasındaki farklılığı göstermekle beraber, çalışmanın yapıldığı coğrafyanın farklı olması ve az sayıda gebede yapılmış olması gibi kısıtlılıkları da içermektedir [167].

İnfant dönemde ise GİS mikrobiyotasını etkileyen en önemli etkenler; beslenme şekli, hospitalizasyon, gestasyonel yaş ve bu dönemdeki sık antibiyotik alımıdır. Anne sütü ile beslenen infantlar ve formül mamalar ile beslenen infantların karşılaştırıldığı bir çalışmada mikrobiyotanın farklı olduğu gözlenmiştir. Anne sütü alan infantlarda mikrobiyotanın çoğu Bifidobacterium'lardan meydana gelirken, formül mama ile beslenen infatlarda ise Escherichia coli, Clostridium difficile, Bacteroides fragilisve Lactobacillus'lar baskındır [168]. (Şekil 4)



Şekil 4: İntestinal mikrobiyotanın oluşumu ve gelişimi (Şekildeki yeşil oklar faydalı değişiklikleri, kırmızı oklar faydasız değişiklikleri belirtmektedir) [169].

II.9.1.2. Yaş

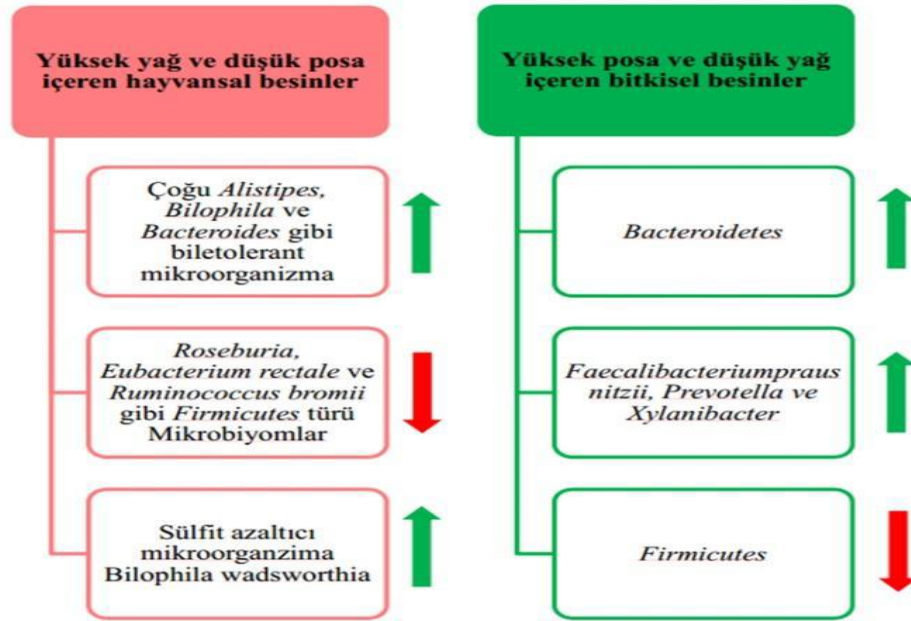
Yapılan çalışmalar erişkin dönemde mikrobiyota içeriğinin değişim göstermediğini göstermiştir. Yaşlanmayla birlikte intestinal mikrobiyota içeriğinin değiştiği ve mikrobiyal çeşitlilikte azalmalar olduğu görülmüştür. Yaş artışıyla intestinal mikrobiyotada bifidobacterium oranında azalma olduğu Bacteriodes oranında ise artma olduğu gözlenmiştir [170].

II.9.1.3. Diyet

Bağırsak mikrobiyota içeriği ve çeşitliliğine en fazla katkıda bulunan faktör beslenme şeklidir. Karbonhidratlardan zengin içerikli besinlerle beslenme, yüksek yağ içeren besin tüketimi mikrobiyotada belirgin değişikliklere neden olmaktadır [171]. (Şekil 5) İnsanlarda özellikle inulin içeren prebiyotik tüketimi *F. Prausnitzii* ve *Bifidobacterium*'ların florada daha baskın hale gelmesine yol açmaktadır [172]. Yüksek yağ içeren diyet tüketimi ile birlikte bağırsak mikrobiyotasında gram-negatif türü bakteri oranı artmakla beraber lipopolisakkarit (LPS) üretim mekanizması tetiklenmektedir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek yağ içeren besin tüketimi sonucunda farelerin bağırsaklarında LPS üretimi artarak vücut ağırlığı artışı, hiperinsülinemi ve açlık hiperglisemisine neden olmaktadır [173].

Bir çalışmada, Afrika kırsalındaki çocuklarla Avrupalı çocukların mikrobiyotaları kıyaslanmıştır. Bu çalışmada Afrikalı çocuklarda bitkisel kaynaklı ve yüksek posalı besin tüketiminin mikrobiyotayı korumada katkısı olduğu gösterilmiştir. Avrupalı çocuklarda ise daha yüksek protein ve yağ içeren besin tüketimi nedeniyle, Bacteroidetes oranı artmış, Firmicutes oranı azalmıştır. Afrikalı çocukların dışkılarında, Avrupalı çocuklara oranla daha az miktarda kısa zincirli yağ asidi bulunmuştur [174].

David ve ark tarafından yapılan kapsamlı bir çalışmada diyet müdahale çalışması izlemiş ve hayvansal içerikli besin tüketimi (%69 yağ, %30 protein ve 0 g posa) ile bitkisel içerikli besin tüketiminin (%22 yağ, %10 protein, 25 g posa) intestinal mikrobiyota üzerindeki kısa dönem etkileri kıyaslanmıştır. Hayvansal içerikli besin tüketimi sonucunda safra asitlerine dirençli Alitipes putredinis, Bacteroides ve Bilophila wadsworthia düzeylerinde artış görülürken; bitkisel içerikli besin tüketimi sonucunda bitkisel polisakkaritleri metabolize edebilen Provetalla, Ruminococcus bromi, Roseburia, Eubacterium rectale ve Faecalibacterium prauznitzii düzeylerinde artış görülmüştür [175].



Şekil 5. Beslenmenin intestinal mikrobiyotaya etkisi [176]

II.9.1.4. İlaç Kullanımı

İntestinal mikrobiyota içeriğini değiştiren temel faktörlerden biri de antibiyotik alımıdır. Aşırı antibiyotik kullanımı, antibiyotiklere dirençli patojenlerin artmasına neden olur. Yapılan çalışmalarda; antibiyotik kullanımı ile bakteriyel çeşitliliğin azaldığı gözlenmiştir. Antibiyotik kullanımından sonra normal mikrobiyota dengesinin yeniden sağlanması antibiyotiğin çeşidine ve etkili olduğu spektruma bağlı olarak değişmektedir. Antibiyotik kullanımı sonrasında intestinal mikrobiyota yeniden şekillenirken, kommensal yabancı bakterilerin ya da dirençli türlerin kolonizasyonuna neden olabilir. Ayrıca antibiyotiklerin mükerrer kullanımı, mikrobiyotanın antibiyotik dirençli genlerle rezervuar hale gelmesine neden olmaktadır [177].

İlaçlardan proton pompası inhibitörleri mikrobiyota üzerinde ciddi zarar oluşturabilmektedir. Ek olarak prokinetik ajanlar, opioidler, laksatifler, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar da etkilidir [178].

II.9.1.5. Probiyotik ve Prebiyotik Kullanımı

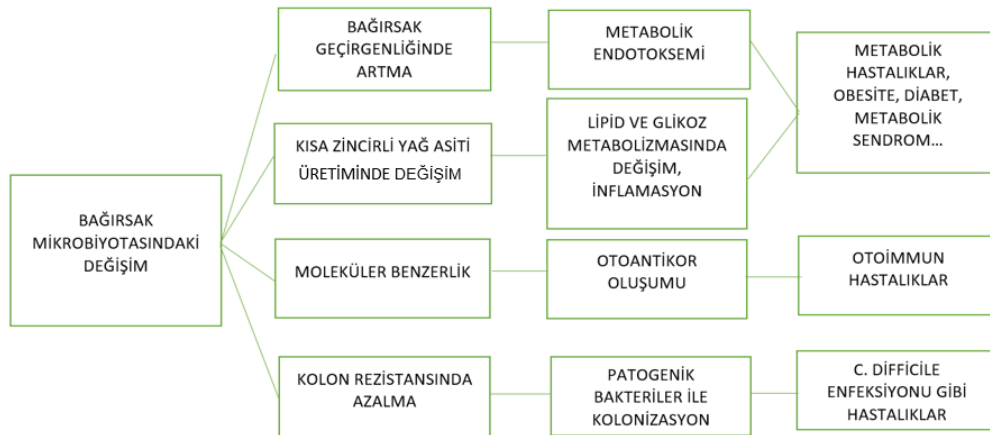
Prebiyotik ve probiyotikler bağırsak mikrobiyotasının metabolik aktivitesini ve bileşimini kontrol eden patojen olmayan mikroorganizmalardan oluşan fermente edilmiş besin lifleridir. Probiyotik ürünler piyasada; yoğurt, kefir, ayran, peynir, fermente süt, meyve suyu, turşu ve ilaç şeklinde bulunabilir. Prebiyotikler ise sindirilemeyen gıda bileşenleridir ve örnek olarak manno-oligosakkaritler, alfa galaktooligosakkaritler, frukto-oligosakkaritler, inülin ve sentetik fruktoz verilebilir [179]. Probiyotik desteği ile fekal mikrobiyotadaki bifidobacterium ve laktobasil sayısında artma, gram(+)/gram(-) oranında artma ve aerobik/anerobik oranında azalma görülmektedir. Fakat başlangıçta fekal mikrobiyota üzerine daha etkili iken uzun süreli kullanımı ile ilerleyen günlerde probiyotikler; bakterilerin dışkıdaki sayısının azalmasına neden olabilir [180].

II.9.2. İntestinal Mikrobiyotadaki Mikroorganizmaların İşlevleri

İntestinal mikrobiyota, insan sağlığı için oldukça önemlidir. İntestinal mikrobiyota; diyet fiberlerinin fermentasyonu, çeşitli besinlerin ekstraksiyonu ve bazı vitaminlerin sentezi, intestinal epitel ve immun sistemini olgunlaştırma (maturasyon), patojen kolonizasyonuna karşı bariyer oluşturma, gastrointestinal hormon sentezinin ve intestinal sinir sisteminin düzenlenmesi gibi fonksiyonlara sahiptir [181]. Alınan antijenik besinlere oral toleransı etkiler. İntestinal mikrobiyota potansiyel olarak zararlı bakterilerin aşırı çoğalmasını veya kolonizasyonunu, mikrobiyota modülasyonu sağlayan nispeten duyarlı bileşikler ve bakteriyosinler gibi, çeşitli kimyasal araçların üretimi yoluyla bastırarak temel bir bariyer oluşturur [181].

II.9.3. Disbiyozis ve Disbiyozis İlişkili Hastalıklar

Bağırsak mikroflorasında yararlı ve potansiyel olarak patojenik bakteriler arasında belirgin bir denge vardır. Bu dengenin bozulmasına "disbiyoz" denilmektedir [182, 183]. Genel olarak, disbiyoz 3 şekilde sınıflandırılır; faydalı organizmaların kaybı ya da azalması, potansiyel olarak zararlı organizmaların aşırı miktarda artması ve mikrobiyal çeşitliliğin yok olması. Bu üç olay birçok koşulda aynı zamanda oluşabildiği görülmektedir. (Şekil 6)



Şekil 6. İntestinal mikrobiyota değişiminin lokal ve sistemik etkileri [184]

İntestinal mikrobiyota; sindirim sistemi hastalıkları üzerine bağırsak epiteli, peristaltizmi gibi birçok önemli noktada etkilidir. Bunun dışında inflamasyon, bağışıklık sistemi, endokrin sistem ve beslenme üzerine olan etkileri sebebiyle, sindirim sistemi dışında da çok sayıda hastalığın patogeneğinde etkisi vardır [181, 185, 186]. (Tablo 10)

Tablo 10: İntestinal mikrobiyotadaki değişiklikler ve ilişkili oldukları hastalıklar [3–6]

Hastalık	Mikrobiyotadaki Değişiklik	Etki
Allerji	Lactobacillus spp. azalma	Erken kolonizasyon, allerjik mediyatörlerin oluşumunda/azalmasında önemlidir.
	Bifidobacterium adolescentis azalma	
	Clostridium difficile azalma	
	Helicobacter pylori azalma	
Çölyak Hastalığı	Bacteroides vulgatus artış	Erken yaşta kolonizasyon oranları, glutene oral toleransa sebep olabilmektedir.
	Escherichia coli azalma	
	Clostridium coccoides azalma	
Gastrik Kanser	Bacteroidetes artış	Kontrol grubuyla karşılaştırma sonucu azalmış bakteriyel çeşitlilik mevcuttur.
	Proteobacteria artış	
	Actinobacteria azalma	
	Firmicutes azalma	
Obezite	Bacteroidetes azalma	Bağırsakta artan Gram negatif bakteri oranı, dolaşımda lipopolisakkarit artışına sebep olur. Bu da kronik endotoksemi ve insülin direncini doğurur.
	Lactobacillus artış	
	Firmicutes/Bacteroidetes oranı azalma	
	Methanobrevibacter smithii azalma	
Tip 2 Diabet	Firmicutes azalma	Bağırsakta artan Gram negatif bakteri oranı, dolaşımda lipopolisakkarit artışına sebep olur. Bu da kronik endotoksemi ve insülin direncini doğurur.
	Clostridium azalma	
	Bacteroidetes/Firmicutes oranı artış	
	Betaproteobacteria artış	
	Bacteroides-Prevotella artış	
Romatoid Artrit	Bifidobacteria azalma	Bağışıklık sistemi üzerine etkilidir. Bazı bakteriyel metabolitler, pro-inflamatuar moleküllerin üretilmesini tetikleyebilir.
	Bacteroidetes azalma	
Tip 1 Diabet	Bacteriodes artış	Azalmış intestinal permeabilite ve inflamasyon sonrası, pankreas beta hücre hasarı oluşur.
	Firmicutes azalma	
	Akkermansia azalma	
Hipertansiyon	-Veillonellaceae azalma	Artmış plazma asetat ve heptanoat seviyeleri ile mikrobiyota kompozisyonu, kan basıncı artışı ile ilişkilidir.

II.9.3.1. Obezite

Obez bireylerde, sağlıklı bireylere göre intestinal bakteri çeşitliliğinde genel bir azalma mevcuttur. Yapılan çalışmaların çoğunda obezite ile, Bacteroidler ile Firmicutes arasında değişen bir oran saptanmış olup; Firmicutes miktarında artma gözlenirken Bacteroidetlerde azalma gözlenmiştir [187–189]. Bu oran vücut ağırlığı ve vücut yağ birikimi ile korele olup, daha obez bireylerde bu bakterilerin oranının daha orantısız olduğunu göstermektedir. Bacteroidetes miktarı obezitede oldukça önemlidir. Vücut ağırlığında bir kayıp ile kalori kısıtlı bir diyetle bulunan obezler, intestinal mikrobiyotada artmış Bacteroidetes oranlarının olduğunu göstermektedir.

Hem insan hem de hayvan modellerinde, obezite artmış bağırsak permeabilitesi ile ilişkilidir ve bağırsak bariyer fonksiyonunun azalmasına sebep olmaktadır [187]. Bağırsak bariyer fonksiyonundaki bu azalma, gram-negatif bakterilerin dış zarında yaygın olarak bulunan lipopolisakaritler (LPS) gibi moleküllerin geçmesine izin verebilir. LPS'nin, kandaki endotoksinlerin varlığı olan endotoksemiye neden olması halinde septik şok ve artmış kronik enflamasyon gelişebilir. LPS'nin obezlerde gelişen kronik inflamatuvar durumun oluşmasında da önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [190].

II.9.3.2. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) hastalığının gelişiminde; genetik ve çevresel faktörler rol oynar. Son yıllarda; tip 1 ve tip 2 diyabetin gelişimine katkıda bulunan çevresel faktörler arasında mikrobiyotanın da olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmektedir [191]. İntestinal mikrobiyotayı inceleyen insan çalışmalarında, tip 2 diyabetlilerde Firmicutes ve Clostria bakteri gruplarında azalma görülmüş ve Bacteriodes/ Firmicutes oranı ile plazma glikoz düzeyleri arasında doğru bir orantı bulunmuştur [192].

Tip 1 DM ile ilişkili disbiyozda, musinlerde bozulma yapan bakteriler olan, Bfidobakteri, Prevotella ve Lactobacillusda bir artış gözlenirken, Bacteroidetes ve Clostridium'da bir azalma gözlenir [193, 194]. Bunun aksine tip 2 DM ile ilişkili disbiyozda, Clostridium'da bir azalma ve Lactobacillus'da

bir artış görülür. Obezite ile ilişkili olmayan tip 2 DM'de bakteroidetlerde artış meydana gelir [193].

121 kişinin katıldığı bir çalışmada, katılımcılar normal glikoz seviyeli, prediyabetli ve yeni tanı diyabetli olmak üzere üç gruba ayrılmış, prediyabetlilere oranla normal glukoz seviyesine sahip olan bireylerde Akkermansia Muciniphila oranı daha fazla görülmüştür. Ayrıca prediyabetli ve diyabetli bireylerde, normal glukoz seviyesi olan gruba oranla Verrucomicrobia düzeyleri daha az miktarda bulunmuştur [195].

II.9.3.3. Hiperlipidemi

Mikrobiyota içeriğinde bulunan mikroorganizmaların yarattığı fermantasyon ile oluşan kısa zincirli yağ asitlerinden olan butirat ve asetat, kolesterol sentezini indüklerken; propionat glikoz sentezinde substrat olarak kullanılarak kolesterol sentezinin inhibe edilmesine neden olmaktadır [196].

II.9.3.4. Kanser

Virüslerin tümörlere neden olabileceği bilinmekte ve bununla beraber onkovirüslerle enfekte olan kişilerin çoğunda hiçbir zaman kanser gelişmeyeceği düşünülmektedir. Mikrobiyota; viral enfeksiyonun karsinogenezi teşvik etme yeteneğini arttırarak veya azaltarak bu dengeyi bozabilen potansiyel bir faktördür [197]. Kanser olgularının %15'inde enfeksiyöz etmenler veya enfeksiyon ilişkili inflamasyonla ilişkisi mevcuttur. Karsinogenezde inflamatuvar süreci başlatan faktörün; disbiyozis ve intestinal bariyerin yıkımı sonrası hemopoetik hücrelerle direkt olarak temas etmesinin olduğu düşünülmektedir [198].

II.9.3.5. Santral Sinir Sistemi Hastalıkları

İntestinal mikrobiyotada yer alan bakteriler gama amino bütirik asit, dopamin, 5-Hidroksitriptamin (5-HT) ve kısa zincirli yağ asitlerini üretebilmektedir. Özellikle bağırsak hücreleri beyin üzerinde etkisi olan birçok 5-HT sentezleyebilmektedir [199].

II.9.3.6. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek yetmezliğinde toksik olan amonyak ve ürenin bağırsaklara sekresyonu, besinlerin intestinal geçişindeki yavaşlama, sindirim kapasitesindeki azalma, diyetteki kısıtlamalar, kullanılan ilaçlar disbiyozise katkıda bulunmaktadır [200, 201]. Kronik böbrek yetmezliği olan insan ve hayvan modellerinden elde edilen veriler, Enterobacteriaceae ailesi üyelerinden Ruminococcaceae ve Lachnospiraceae familyalarındaki fazla büyüme ve Prevotellaceae ve Bacteroidaceae familyalarındaki azalma ile kanıtlanan bağırsak disbiyozisinin ilişkili olduğunu göstermiştir [202]. Kronik böbrek yetmezliğinde disbiyozis, özellikle proteine bağımlı üremik toksinlerin oluşumunu arttırarak üremiyi daha da kötüleştirmektedir [203]. Kronik böbrek yetmezliğindeki bu çift yönlü ilişki üreminin bağırsak mikrobiyotasını olumsuz etkilemesiyle böbrek yetmezliğinde progresyona neden olan üremik toksinlerin artmasına ve vasküler hasarlara neden olmaktadır [204]. Kronik böbrek yetmezliği süresince tedavide kullanılan antibiyotik ve fosfat bağlayıcı ajanlar mikrobiyal florayı değiştirebilmektedir [205]. Ayrıca hastaları hiperkalemiden korumak için uygulanan tıbbi beslenme tedavisinde diyetteki potasyumdan zengin meyve ve sebzelerin kısıtlanması da mikrobiyal florayı olumsuz etkilemektedir.

Yapılan birçok çalışmada KBY'de bağırsak mikrobiyotasının değiştiği ve bağırsak geçirgenliğinin arttığı gösterilmiştir [206–209]. KBY'de konakla mikrobiyom arasındaki simbiyotik ilişkinin bozulması sonucu disbiyotik bakteriler çoğalmaktadır.

II.9.4. Mikrobiyota ve Hipertansiyon

Kan basıncının korunmasında, çevre ve genlerden etkilenen birçok sistem birlikte görev yapar. Bunlar arasında; renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, sempatik sinir sistemi, endotelin, vazopressin sistemi, nitrat-nitrit-nitrik oksit sinyal yolu (NO), ürik asit, vazodilatör peptitler, natriüretik peptitler, doku kallikrein-kinin sistemi, bağışıklık sistemi, yağ dokusu ve adipokinler sayılabilir [210].

Mikrobiyota ve kan basıncı arasındaki bağlantı oldukça karmaşıktır. Yapılan araştırmalar birden fazla hipotez üzerinde durmaktadır. (Şekil 7) Aynı zamanda mikrobiyotanın kan basıncını direkt ya da indirekt yollarla etkileyebileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda, oral ve intestinal mikrobiyota ile kan basıncı arasında ilişki tespit edilmiş olup, hipertansiyonda intestinal mikrobiyota çeşitliliğinde azalma saptanmıştır [211, 212]. Fareler üzerinde Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hipertansiyonu olan farelerde, mikrobiyotada Firmicutes/ Bacteroidetes oranında artma gözlenirken bakteriyel çeşitlilikte ise azalma gözlenmiştir [212]. Çalışmalarda donör hipertansiyonu olan hayvanlardan normotansif olan hayvanlara çekal mikrobiyota içeriğinin transfer edilmesiyle normotansif hayvanlarda hipertansiyon meydana gelmiştir [211]. Ek olarak intestinal mikrobiyotanın olmamasının, fareleri anjiyotensin II kaynaklı arteriyal hipertansiyondan, vasküler fonksiyon bozukluklarından ve hipertansiyonun neden olduğu uç organ hasarından koruduğu gösterilmiştir [213]. Başka bir çalışmada ise 2 ay süreyle probiyotik yoğurt tüketimi ile sistolik kan basıncında azalma sağlanmıştır [214].

Hipertansiyonu olan hastalar kontrol grubuyla mukayese edildiğinde daha az çeşitlilikte mikrobiyotaya sahiptirler. Kısa zincirli yağ asitleri intestinal mikrobiyota tarafından çeşitli besin maddelerinin fermentasyonu sonucunda oluşur ve sonrasında kan dolaşımına karışır. Kısa zincirli yağ asitleri vücuttaki fizyolojik mekanizmaların düzenlenmesinde görevlidirler. Bu fonksiyonlarını GİS, immün sistem hücreleri, yağ dokusu, otonom sinir sisteminde yer alan GPR41 ve GPR43 gibi G proteinine bağımlı reseptörler

aracılığıyla gerçekleştirirler [215].

GPR41'in aktif hale gelmesi ile leptin seviyesi artar, nöropeptit Y düzeyi azalır ve GLP-1'in (Glukagon benzeri peptit) artmasına neden olur. GPR43'ün aktif hale gelmesi ise asetat ve propionat üzerinden adipogenezin artmasını sağlamaktadır. Kısa zincirli yağ asitlerinin kan basıncı üzerine olan etkilerinin bu mekanizmalar aracılığıyla olduğu düşünülmektedir [216].

G protein bağımlı 7 transmembran üyesinden biri olan olfactory receptor 78 (Olfr78), böbrek afferent arteriollerinde dahil pek çok dokuda yer almaktadır. Olfr78 kısa zincirli yağ asidi reseptörlerindendir. Bu reseptör aracılığıyla afferent arteriolün kan basıncını düzenlediği görülmüştür. Olfr78 eksikliği olan farelerde; daha düşük renin düzeyleri ve kan basıncında azalma yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [217].

İntestinal mikrobiyota içeriği ve hipertansiyon arasındaki diğer bir bağlantı ise, mikrobiyotanın yol açtığı fermantasyon sonucu üretilen Trimetilamin-Noksit (TMAO) aracılığıyla. Diyetteki fosfatidilkolinden sentezlenen TMAO'nun makrofajlarda kolesterol birikimini artırarak ateroskleroza yol açtığı ve kan basıncını yükselttiği gösterilmiştir [196].

Vagal sinirin uyarılmasıyla parasempatik sistem aktivitesi, bağırsak lümen bariyerinin parçalanmasını engeller ve epitel hücrelerinin bariyer fonksiyonunun artmasına neden olur. Bağırsakta sempatik sinir aktivitesi ile bağırsak geçirgenliği artar, bu durum sonucunda bağırsak iltihabı ve disbiyozis gelişebilir. Disbiyozisin ise kronik inflamasyona ve hipertansiyona yol açabileceği düşünülmektedir [218].

Yapılan araştırmalar, sempatik aktivite artışının hematopoetik kök hücrelerinin kemik iliğine göçünü tetiklediği ve bir beyin-bağırsak-kemik iliği eksenini oluşturduğunu gözler önüne sermiştir [218]. Hematopoetik kök hücreler beyne veya bağırsaklara gidebilir, lokal inflamasyon ve immün yanıtlara katkı sağlayabilir. Bu durum, sempatik aktivitenin daha da artmasına neden olarak kan basıncı yükselmesini tetikleyebilir [219]. Kim ve ark tarafından yapılan bir araştırmada hipertansiyona sahip hastalarda mikrobiyal zenginlik ve çeşitlilikte belirgin azalmaların olduğunu ve hipertansiyonu olan hastalarda dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin kontrol

grubuna kıyasla farklı olduğunu göstermiştir [220].

Steroidlerin enterohepatik dolaşımında intestinal mikrobiyotanın rolü olduğu düşünülmektedir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada; bir gruba sadece steroid diğer gruba ise aynı anda antibiyotik ve steroid uygulanmış, bakteriyel floraları safrada salgılanan steroidlerin enterohepatik dolaşımını engellemek için değiştirilmiştir. Çalışmanın beşinci gününde, kombine tedavi alan grupta 9.2 mmHg tansiyon yükselmesi meydana gelirken, sadece steroid verilen grupta kan basıncında ortalama 24.6 mmHg yükselme görülmüştür. Bu bulgular steroid metabolitlerinin, eksojen steroidlere karşı oluşan fizyolojik cevaba katkısı olduğunu desteklemektedir [221].

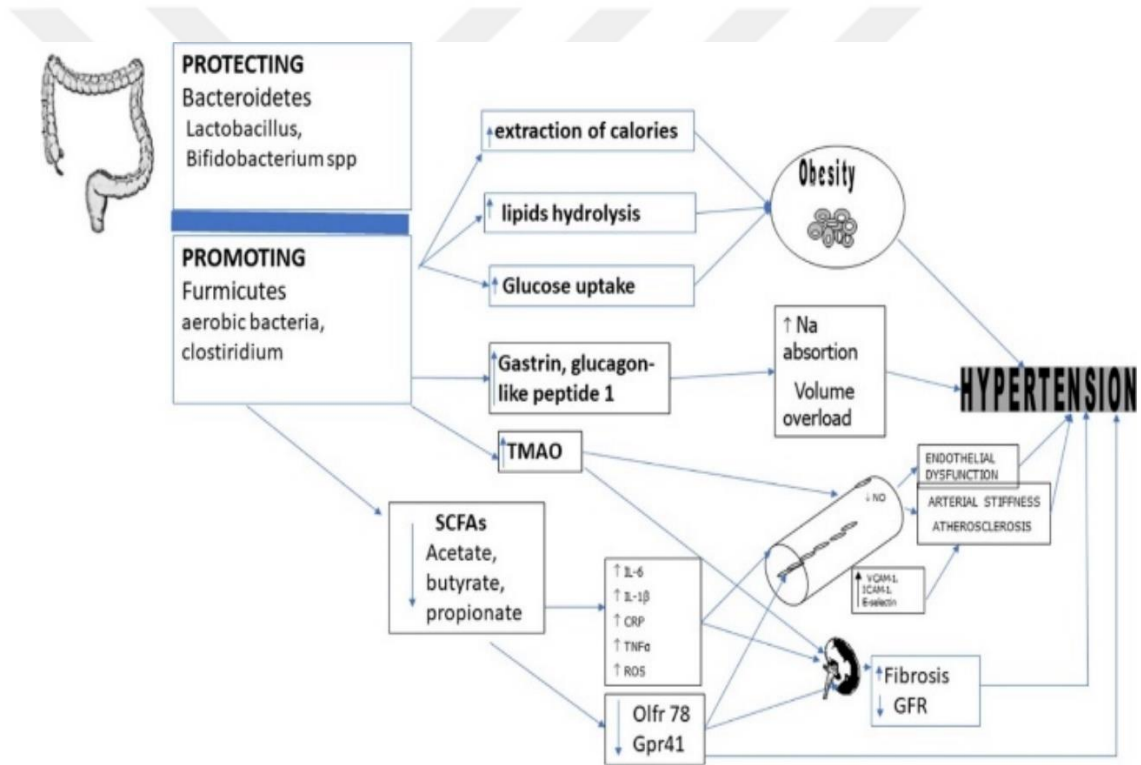
Nakamura ve ark tarafından yapılan bir çalışmada, bozuk sütle beslenen farelerin sistolik kan basıncında ciddi bir azalma meydana geldiği gösterilmiştir [222]. Başka bir araştırmada ise baskın olarak *Lactobacillus helveticus* içeren başlangıç kültürü ile fermente edilmiş pastörize ekşi sütte anjiotensin-I dönüştürücü enzim inhibitörü peptitlerin yer aldığı ve antihipertansif etkilerinin olduğu bildirilmiştir [223].

Safra asitlerinin sentezi için öncü molekül kolesteroldür. Safra asitleri, intestinal mikrobiyota tarafından ikincil safra asitlerine dönüştürülür. İleum ve karaciğerde yer alan, nükleer farnesoid X reseptörü (FXR) safra asidi sentezi için oldukça önemli bir rol oynar. FXR aktive edildiğinde safra asidi sentezini kontrol etmek için negatif feedback gerçekleşir [224]. Mikrobiyotanın, bir FXR antagonisti olan tauro- β -murikolik asit (safra tuzu) düzeylerini azaltarak ve safra asidi sentezindeki hız kısıtlayıcı bir enzim olan 7 α -hidroksilaz (CYP7A1)'ı inhibe ederek kolesterol seviyelerini yükseltir. Bu durumun ise aterosklerotik hastalık oluşmasında indirekt olarak rol oynayabildiği düşünülmektedir [224]. Bu bağlantının sebebi direkt olarak hipertansiyon değil ateroskleroz ve artan kolesterol seviyeleridir.

Hidrojen sülfür (H₂S), memeli hücresi ve dokusunda yer aldığı gibi aynı zamanda mikrobiyota tarafından da sentezlenebilir [224]. Dışkı H₂S'inin yarısının bakteri kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple toplam plazma H₂S miktarı, bireyin intestinal mikrobiyota ortamına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. H₂S; düz kas gevşemesi, inflamasyon, oksidan

düzenleme ve anjiyogenez dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda görev alır [225]. Özellikle renal vasküler yapıda H₂S dengesinin bozulması; hipertansiyona yol açabilir veya mevcut hipertansiyona katkı sağlayabilir [174]. Ancak intestinal mikrobiyota kökenli H₂S'nin, kan basıncı regülasyonuna katkısının ne düzeyde olduğu tam olarak bilinmemekte olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [226].

Hipertansiyona bağlı meydana gelen mikrobiyotadaki değişimleri kavramak, gelecekte kişiselleştirilmiş mikrobiyota kaynaklı teşhis ve tedavilerin gelişimine katkı sağlayabilirken, risk altındaki bireyleri belirleyerek koruyucu tedavilerin önünü açabilir.



Şekil 7. Bağırsak mikrobiyotasındaki tür dengesi ve hipertansiyon ilişkisi [227]

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurul onayı alındıktan sonra Nisan 2021 ile Nisan 2022 tarihleri arasında yürütüldü (Etik kurul karar no: 20.478.486.678). Çalışmamız Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklendi ve olgu-kontrol çalışması olarak planlandı. (Proje no: 2021-013).

Araştırmaya, Nisan 2021 ile Nisan 2022 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'na başvuran 20 primer hipertansiyon hastası ve Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hasta Çocuk Polikliniği'ne başvuran kronik hastalığı bulunmayan 20 hasta olmak üzere toplam 40 çocuk dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen her hastanın ailesinden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu aracılığıyla yazılı onam alındı. Tüm hastalar, önceden belirlenmiş olan dahil etme ve dışlama kriterlerine göre seçildi.

Araştırmanın türü; olgu kontrol çalışması olarak belirlendi. Olgu kontrol çalışması için gerekli örnek büyüklüğü hesabı power analizi kullanılarak yapıldı. Power 0.70, $\alpha=0.05$, d (etki büyüklüğü)=0.80 alındığında herbir grupta minimum 20 kişi olarak hesaplandı.

III.1. Çalışma Grubu

Kontrol grubu olarak Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hasta Çocuk Polikliniği'ne başvuran 18 yaş altı, bilinen herhangi bir kronik hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, yapılan tetkiklerde herhangi bir kronik hastalığı saptanmayan, aile ve çocuğun çalışmaya katılmayı kabul ettiği 20 sağlıklı çocuk dahil edildi.

Hasta grubu olarak Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne başvuran 18 yaş altı, primer hipertansiyon tanısı alan 20 hasta

dahil edildi. Araştırmadan sekonder hipertansiyona neden olabilecek renal (parankimal hastalık, reflü nefropatisi, akut glomerulnefrit, HSP, polikistik böbrek hastalığı, hidronefroz vb), endokrin (hipertiroidizm, konjenital adrenal hiperplazi, cushing sendromu, feokromositoma, diyabet vb), vasküler (renal arter anomalileri, renal ven trombozu, aort koarktasyonu, patent duktus arteriyozus, arterio-venöz fistüller vb), nörolojik (artmış kafa içi basıncı, guillain-barre sendromu vb) hastalığı olanlar dışlandı. Ayrıca HT dışında başka bir kronik hastalığı olan hastalar, HT'a neden olabilecek oral kontraseptifler, anabolik steroidler, kokain, meyan kökü kullanan hastalar ile aile veya çocuğun çalışmaya katılmak istemediği hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundaki çocukların olgu rapor formuna; yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi, doğum haftası, doğum şekli, hastanede yatış öyküsü, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı, son 3 ay içinde gastroenterit öyküsü, son 3 ay içinde kabızlık öyküsü, beslenme alışkanlıkları, anne sütü ile beslenme, aşı durumu, probiyotik kullanımı, ailede hipertansiyon varlığı kaydedildi.

Hasta grubundaki olgu rapor formunda; HT tanı süresi, HT için ilaç kullanımı, ilaç kullanımı ile tansiyon takibi, HT için kullanılan ilaçlar, Hipertansif retinopati için bakılan göz muayene sonucu, HT'ye bağlı kardiyak etkilenmenin değerlendirilebilmesi için EKO sonuçları, başvuru anındaki ABPM sonucu, son kontrolde ölçülen tansiyon değerleri, renal doppler USG, karotis doppler USG, ürik asit yüksekliği, 24 saatlik idrarda proteinüri, GFR değeri ve lipid profili dahil edildi.

III.2. Hipertansiyon Tanısı

Hastaların kan basıncı ölçümleri manuel olarak oskültasyon yöntemi ile yapıldı. 15 dakika istirahat sonrası yapılan üç farklı ölçüm sonrası ortalama değerleri alındı. Yaş boy ve cinsiyetine göre kan basıncı 95 persantil ve üzeri değerler hipertansiyon olarak kabul edildi. Bu hastaların hipertansiyonu ABPM yöntemi ile doğrulandı. Kontrol grubundaki hastaların 3 kez uygun koşullarda tansiyon değerleri ölçülerek yaş,boy ve cinsiyete göre kan basıncı

90 persantil ve altında olan çocuklara Aile Hekimi tarafından bir hafta süreyle tansiyon takibi yapıldı. Bu değerleri de 90 persantil altında olanlar sağlıklı kontrol grubuna dahil edildi.

Hipertansif kabul edilen hastalarda ilaç kullanımı sorgulandı, farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi alanlar şeklinde gruplara ayrıldı. Farmakolojik tedavi alanların kullandığı ilaçlar sorgulandı ve kategorize edildi. Göz Hastalıkları Polikliniği'nde muayene edilen hastalarda hipertansif retinopati saptanması durumunda patolojik, saptanmaması durumunda ise nonpatolojik kabul edildi. Kardiyak etkilenme açısından Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'nde muayene edilen hastaların EKO'sunda sol ventrikül hipertrofisi olup olmasına bakıldı. Bu hastaların renal doppler USG'sinde rezistivite indeksi değerinin 0.7'nin üzerinde olması, carotis doppler USG'sinde rezistivite indeksi değerinin 0.5'in üzerinde olması durumunda patolojik kabul edildi. Ürik asit yüksekliği için üst sınır 5.5 mg/dl, 24 saatlik idrarda proteinüri için üst sınır 4 mg/m²/sa kabul edildi. GFR için Schwartz formülü kullanıldı. Lipid profilinde LDL, HDL, VLDL, TG ve kolestrole bakıldı ve herhangi bir tanesinde yükseklik saptanması durumunda patolojik kabul edildi.

III.3. Beslenmenin Değerlendirilmesi

Günlük beslenme alışkanlıkları için; hastalardan bir haftalık beslenme günlüğü istendi ve meyve, meyve suyu, kefir, sirke, yoğurt gibi probiyotik içeren besin alımı sorgulandı. Bu besinlerden herhangi birini tüketen hastalar probiyotik içerikli besleniyor kabul edildi.

Anne sütü ile beslenme için; annelere soru yönetildi ve bir kez bile anne sütü alan hastalar anne sütü ile beslenmiş kabul edildi.

III.4. Obezitenin Değerlendirilmesi

VKİ için Ağırlık/Boy² formülasyonu kullanıldı, cinsiyete ve yaşa göre VKİ persantili >95 p'in üzerinde olan hastalar obez olarak değerlendirildi.

III.5. Çalışma Yöntemi

III.5.1. Örneklerin alınması ve saklanması

Çalışma koşullarını sağlayan hastalara uygun kap temin edilerek evde veya sağlık kuruluşunda gaita örneği verebileceği belirtildi. Örnek miktarında yetersizlik olmaması adına en az 200 miligram dışkı örneği alındı. Alınan tüm örnekler çalışma gününe kadar -80°C’de saklandı.

III.5.2. DNA izolasyonu

Bu işlem kit sağlayıcı firma (Norgen, Thorold, Canada) önerileri doğrultusunda yapıldı. Kısaca, 200 mg dışkı örneği ve 1 ml lizis solüsyonu örnek homojen hale gelene kadar vortekslendi. Ardından, örnek ~14.000 RPM’de iki dakika santrifüjlendi. Üstte kalan sıvıdan 600 mikrolitre DNAase free santrifüj tüpüne aktarıldı ve 100 mikro litre “Binding Buffer” eklenerek karıştırıldı. Ardından buzda 10 dakika bekletme işleminden sonra 14,000 RPM de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kalan temiz tabakadan 500 mikrolitre sıvı çekilerek yeni DNAse free tüpe aktarıldı. Ardından aynı miktarda %70’lik etanol eklendi ve tüp vortekslendi. Etanollü karışımdan 600 mikrolitre sıvı spin kolonlu toplama tüpüne aktararak 14,000 RPM’de bir dakika santrifüj edildi. Toplama tüpündeki sıvı boşaltıldıktan sonra tüp tekrar spin kolunun altına yerleştirildi ve kolon yıkama işlemine geçildi. Kolona 500 mikro litre “Binding Buffer” eklenerek bir dakika 10,000 RPM’de santrifüjleme işlemi yapıldı. Toplama tüpündeki sıvı atılarak kolon spin kolona tekrar yerleştirildi. Ardından, 500 mikro litre yıkama solüsyonu eklenerek bir dakika 10,000 RPM’de santrifüj yapıldı. Kolon spin kolona yerleştirildikten sonra tekrar santrifüj işlemi uygulandı ve ardından kolon elüsyon tüpüne yerleştirildi. Elüsyon buffer eklendikten sonra santrifüj işlemi gerçekleştirildi ve spin kolon atıldı. İçinde DNA bulunan elüsyon tüpleri metagenomik analiz çalışmaları için kullanıldı. İzole edilen DNA örneklerinin kalite kontrol işlemlerinde spektrofotometrik ve florometrik yöntemler kullanılarak, miktar ve saflık tayini yapıldı. Ölçümlerde NanoDrop 2000 (Thermo Fisher, ABD) ve Qubit (Thermo Fisher, ABD) kullanıldı. Numune kabul şartı olarak >50 ng/µl

(10 µl); ~1.8 (260/280) ve >1.8 (260/230) belirlenmiştir. Saf genomik DNA örnekleri çalışma gününe kadar -20C'de saklandı.

III.5.3. 16S Metagenomik Analiz ve Kütüphane Hazırlama

16S rDNA V3-V4 gen bölgeleri hedefli olarak yeni nesil dizileme uygulaması gerçekleştirilmiştir.

İzolasyon sonrasında her bir örnekteki 16S rDNA V3-V4 bölgelerinin zenginleştirilmesi için 16S Forward ve 16S Forward Reverse kodlu 16S Universal Eubakteriyal primerler kullanılmıştır [228].

Çalışmada, kütüphane hazırlığı sırasında 2 basamaklı PCR işlemi gerçekleştirilmiş. Bu işlemlerde, KAPA HiFi HotStart ReadyMix (Roche) enzimi kullanılarak her bir örnek için ayrı ayrı 25 döngülü PCR gerçekleştirilmiştir. Birinci PCR aşamasında, 95°C'de 3 dk. ardından 25 döngü boyunca 95°C-30sn + 55°C-30sn + 72°C-30sn; ve son olarak tek döngü 72°C'de 5dk. koşulları uygulanmıştır.

-16S Forward

(TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACG
GGNGGCWGCAG)

-16S Reverse

(GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGACTA
CHVGGGTATCTAATCC)

İkinci PCR uygulamasında, illumina index ve adaptör dizilerinin eklenmesi için Nextera XT Index Primer 1 ve Nextera XT Index Primer 2 setleri (illumina, CA, USA) kullanıldı. Bu PCR aşamasın, 95°C'de 3 dk. ardından 8 döngü boyunca 95°C-30sn + 55°C-30sn + 72°C-30sn; ve son olarak tek döngü 72°C'de 5dk. şeklinde gerçekleştirildi. Her iki PCR işlemi sonrasında Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter) kiti ile saflaştırma ve pürifikasyon işlemi yapıldı. Elde edilen PCR ürünleri %2'lik agaroz jel üzerinde yürütülerek bant varlığı ve yoğunluk açısından kontrol edildi. Hazırlanan kütüphanenin Qubit florometresi ile ölçümü yapılarak dizileme işlemine geçildi [229].

III.5.4. Dizileme

Dizileme uygulaması, Refgen tarafından (Refgen Biyoteknoloji, TR) illumina NextSeq 550 yeni nesil dizileme platformunda (illumina, CA, USA), NextSeq 550 High Output Reagent kiti ile çift yönlü (2x150bp) okuma ile ve üretici firma yönergeleri takip edilerek gerçekleştirilmiştir.

III.5.5. Sekanslama ve analiz

Bu aşama, Illumina NextSeq 550 yeni nesil dizileme platformunda (illumina, CA, USA), NextSeq 550 High Output Reagent kiti ile çift yönlü (2x150bp) okuma ile ve üretici firma önerileri takip edilerek gerçekleştirildi. Elde edilen okuma değerleri “Number of Reads per Sample” olarak belirlendi. Dizileme sonrasında kalite kontrol basamaklarında FastQC³ programı kullanıldı. Kalite kontrol sonuçlarına göre her bir örneğin, veri miktarları, okuma kaliteleri, GC dağılımları, kmer dağılımları, olası adaptör kontaminasyonları incelendi. Kalite kontrol sonrasında, düşük okuma kalitesine (Phred Score < Q20, 30 bp'lik pencere aralığı) sahip okumalar, tüm veriden çıkarılmıştır. Ayrıca, okuma uçlarındaki düşük kaliteli baz okumaları, olası adaptör kontaminantları ile kimerik diziler, Genomes Online Database (GOLD) temel alınarak ve Trimmomatic aracı ile kırıldı. Ham diziler analiz edildi ve Ribosomal Database Project Classifier ve Greengenes veritabanı temel alınarak taksonomik sınıflandırma yapıldı [230]. Her taksonomik seviyede OTU sayıları belirlendi ve Operasyonel taksonomik birim (OTU) seviyesinde karşılaştırma yapıldı. Elde edilen sonuçların istatistik analizlerinde ve veri görselleştirme çalışmalarında R betikleri kullanıldı.

III.5.6. Shannon ve Simpson Endeksi

Biyolojik çeşitliliği belirleyen en basit endeks, Simpson endeksidir. Simpson endeksi, şu şekilde ifade edilir:

$$D = \frac{1}{\sum_{i=1}^s p_i^2}$$

Burada p_i , i türünün bolluğunun tüm bireylerin bolluğuna oranı, s ise toplam tür sayısıdır.

Simpson endeksinden daha yaygın olarak kullanılan endeks Shannon endeksidir. Bu endeks toplam tür sayısı bilinen ekosistemlerde rastgele seçilen ve belli büyüklükteki bir alanda bulunan örnekler için kullanılır. Shannon endeksi şu şekilde ifade edilir:

$$H = \sum_{i=1}^s (p_i) \times (\log_2 p_i)$$

Burada H ; biyolojik çeşitlilik, s ; tür sayısı, p_i ; bir alandaki i türünün bolluğunun tüm bolluk miktarına oranıdır. Shannon endeksi, bir kommunitede sadece tek tür varsa 0 değerini alır. Tür sayısı yönünden zengin alanlarda ise 7 değerine kadar çıkabilmektedir. Bu indeks örnek alanlarda tür zenginliği ile türler arasında birey sayılarının nasıl dağıldığını göstermektedir. Tür yönünden zengin ve birey sayılarının yakın olduğu durumlarda indeks değeri yüksek çıkmaktadır [231].

Çalışmamızda hastaların Shannon ve Simpson endeksleri her iki grupta bulunmuş ve çeşitlilik açısından değerlendirmeye alınmıştır.

III.6. İstatistik

Elde edilen tüm sonuçların ortalama değerleri, standart sapmaları ve standart hata değerleri rapor edilmiştir. IBM SPSS 23.0 yazılımı kullanılarak istatistiksel analiz yapılmıştır. Gruplar arasındaki ilişkiler, Mann-Whitney U testi, Ki-Kare testi ve Independent Samples testi metotları kullanılarak yapılmış ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

Çalışma 0-18 yaş aralığında 20 hipertansiyon hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 40 kişi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 174.15 ± 21.461 ay arasında iken kontrol grubundakilerin yaş ortalaması 174.25 ± 21.146 ay olarak saptandı. Çalışmaya katılan hastaların 9'u (%45) kız, 11'i (%55) erkek iken kontrol grubundakilerin de 9'u (%45) kız, 11'i (%55) erkektir.

Çalışmaya katılan hastaların ağırlığı ortalama 88.38 ± 23.146 kg arasında iken kontrol grubundakilerin 80.10 ± 16.377 kg arasındadır. Boy ise hasta grubunda ortalama 171.0 ± 12.35 cm arasında iken kontrol grubunun ise 164.6 ± 7.17 cm arasındadır. Vücut kitle endeksi hasta grubunda ortalama 29.90 ± 6.76 arasında iken kontrol grubundakilerin 29.51 ± 4.31 arasındadır.

Çalışmaya katılan hastaların ağırlık persantil değeri ortalama 95.75 ± 4.327 arasında iken kontrol grubundakilerin 93.48 ± 7.846 arasındadır. Boy persantil değeri hasta grubunda ortalama 73.72 ± 31.064 arasında iken kontrol grubundakilerin 63.75 ± 29.792 arasındadır. Vücut kitle endeksi ortalama persantil değeri hasta grubunda 93.57 ± 11.77 arasında iken kontrol grubundakilerin 95.82 ± 4.388 arasındadır.

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Yaş (ay)	Ortalama+ss	174.15 ± 21.461	174.25 ± 21.146	0.988**
Cinsiyet	Kız (n (%))	9 (%45)	9 (%45)	0.624*
	Erkek (n (%))	11 (%55)	11 (%55)	
Ağırlık (kg)	Ortalama+ss	88.38 ± 23.146	80.10 ±16.377	0.201*
Ağırlık (p)	Ortalama+ss	95.75 ± 4.327	93.48 ± 7.846	0.265*
Boy (cm)	Ortalama+ss	171.0 ± 12.35	164.6 ±7.17	0.052*
Boy (p)	Ortalama+ss	73.72 ± 31.064	63.75 ± 29.792	0.307*
VKI	Ortalama+ss	29.90 ± 6.76	29.51 ± 4.31	0.828**
VKI (p)	Ortalama+ss	93.57 ± 11.77	95.82 ± 4.388	0.429*

*: Ki-Kare testi, **: T-testi

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi, ağırlık (p), boy (p) ve vücut kitle indeksi (p) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubunun özgeçmiş özellikleri tablo 12’de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların 6’sı (%30) normal vajinal yol ile doğmuş iken, 14’ünün (%70) sezaryen ile doğduğu görülmüştür. Kontrol grubundakilerin ise 9’u (%45) normal vajinal yol ile doğmuş iken, 11’i (%55) sezaryen ile doğmuştur.

Hastaların 3’ü (%15) miadından önce doğmuş (preterm) iken, 17’si (%85) miadında doğmuştur. Kontrol grubunun ise; 2’si (%10) miadından önce (preterm) doğmuş, 18’i (%90) miadında doğmuştur.

Çalışmaya katılan hastaların 8'inin (%40) hastaneye yatış öyküsü varken, 12'sinin (%60) hastaneye yatış öyküsü bulunmamaktadır. Kontrol grubunda ise 11'inin (%55) hastaneye yatış öyküsü varken, 9'unun (%45) hastaneye yatış öyküsü bulunmamaktadır.

Çalışmaya katılan hastalarda son üç ay içinde 0 (%0) antibiyotik kullanımı mevcutken, 20'si (%100) son üç ay içinde antibiyotik almamıştır. Kontrol grubunda ise 6'sı (%30) son üç ay içinde antibiyotik kullanmış, 14'ü (%70) son üç ay içinde antibiyotik kullanmamıştır.

Hastaların 7'sinde (%35) son üç ay içinde gastroenterit öyküsü mevcutken, 13'ünde (%65) son üç ay içinde gastroenterit öyküsü bulunmamaktadır. Kontrol grubunda ise 8'inde (%40) son üç ay içinde gastroenterit öyküsü mevcut iken, 12'sinde (%60) son üç ay içinde gastroenterit öyküsü bulunmamaktadır.

Hastaların 3'ünde (%15) son üç ay içinde kabızlık öyküsü mevcutken, 17'sinde (%85) son üç ay içinde kabızlık öyküsü yoktur. Kontrol grubunda ise 6'sında (%30) son üç ay içinde kabızlık öyküsü mevcutken, 14'ünde (%70) son üç ay içinde kabızlık öyküsü yoktur.

Çalışmaya katılan hastalarda probiyotik kullanan hasta sayısı 0 (%0) iken, probiyotik kullanmayan hasta sayısı 20'dir (%100). Kontrol grubunda ise; probiyotik kullanan hasta sayısı 1 (%5) iken, probiyotik kullanmayan hasta sayısı 19'dur (%95).

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun; 7'sinin (%35) beslenmesinde probiyotik içeriği yer alırken, 13'ünde (%65) beslenmesi probiyotik içermemektedir.

Hastaların 20'sinde (%100) anne sütü alımı varken, kontrol grubunun ise 19'u (%95) anne sütü ile beslenmiş ve 1'i (%5) anne sütü almamıştır.

Çalışmaya katılan hastaların 20'si (%100) aşı takvimine uygun aşılanmışken, kontrol grubunun ise 19'u (%95) aşı takvimine uygun aşılanmış ve 1'i (%5) aşı takvimine uygun aşılanma olmamıştır.

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun özgeçmiş özellikleri

		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Doğum şekli	Normal (n (%))	6 (%30)	9 (%45)	0.327*
	Sezaryen (n (%))	14 (%70)	11 (%55)	
Gestasyonel yaş	Preterm (n (%))	3 (%15)	2 (%10)	1*
	Term (n (%))	17 (%85)	18 (%90)	
Hastanede yatış	Var (n (%))	8 (%40)	11(%55)	0.342*
	Yok (n (%))	12 (%60)	9 (%45)	
Antibiyotik kullanımı (son 3 ay)	Var (n (%))	0 (%0)	6 (%30)	0.020*
	Yok (n (%))	20 (%100)	14 (%70)	
Gastroenterit öyküsü (son 3 ay)	Var (n (%))	7 (%35)	8 (%40)	0.744*
	Yok (n (%))	13 (%65)	12 (%60)	
Kabızlık öyküsü (son 3 ay)	Var (n (%))	3 (%15)	6 (%30)	0.451*
	Yok (n (%))	17 (%85)	14 (%70)	
Probiyotik kullanımı	Var (n (%))	0 (0%)	1 (5%)	1*
	Yok (n (%))	20 (%100)	19 (%95)	
Beslenme alışkanlığı	Probiyotik içerikli (n (%))	7 (%35)	7 (%35)	1*
	Probiyotik içermeyen (n (%))	13 (%65)	13 (%65)	
Anne sütü ile beslenme	Var (n (%))	20 (%100)	19 (%95)	0,23*
	Yok (n (%))	0 (%0)	1 (%5)	
Aşı	Takvime uygun (n (%))	20 (%100)	19 (%95)	1*
	Takvime uygun değil (n (%))	0 (%0)	1 (%5)	

*: Ki-Kare testi

Hasta ve kontrol grupları arasında doğum şekli, gestasyonel yaş, hastanede yatış öyküsü açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grupları arasında son üç ay içerisinde antibiyotik kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$).

Hasta ve kontrol grupları arasında son üç ay içinde gastroenterit ve kabızlık öyküsü açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grupları arasında probiyotik kullanımı, beslenme içeriğinde probiyotik alımı, anne sütü ile beslenme ve aşı takvimine uygun aşılama arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmaya katılan hastaların soygeçmiş özellikleri Tablo 13'de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 18'inin (%90) ailesinde hipertansiyon varken, 2'sinin (%10) yoktur. Hastaların 9'unda (%45) hipertansiyon hastalığının tanı süresi 1 yıldan az, 8'inde (%40) hipertansiyon hastalığının tanı süresi 1-5 yıl arasında iken, 3'ünde (%15) hipertansiyon hastalığının tanı süresi 5 yıldan fazladır.

Hastaların 16'sı (%80) hipertansiyon için farmakolojik ilaç kullanırken, 4'ü (%20) ilaç kullanmamaktadır. İlaçla tansiyon takibi regüle hasta sayısı 18 (%90) iken, 2'si (%10) regüle değildir.

Çalışmaya katılan hastaların 20'sinin (%100) ABPM sonucu hipertansif sonuçlanmıştır.

Hastaların 19'unda (%95) hipertansiyona bağlı göz tutulumu yokken, 1'inde (%5) hipertansiyona bağlı göz tutulumu saptanmıştır.

Hastaların 9'unda (%45) hipertansiyona bağlı kardiyak etkilenme varken, 11'inde (%55) hipertansiyona bağlı kardiyak etkilenme saptanmamıştır.

Tablo 13. Hasta grubunun soygeçmiş özellikleri

		Hasta Grubu
Ailede Hipertansiyon hastalığı	Var (n (%))	18 (%90)
	Yok (n (%))	2 (%10)
Hipertansiyon hastalığı tanısının süresi	1 yıldan az (n (%))	9 (%45)
	1-5 yıl (n (%))	8 (%40)
	5 yıldan fazla (n (%))	3 (%15)
Hipertansiyon için ilaç kullanımı	Var (n (%))	16 (%80)
	Yok (n (%))	4 (%20)
Tedavi tansiyon takibi	Regüle (n (%))	18 (%90)
	Regüle değil (n (%))	2 (%10)
ABPM	Normotansif (n (%))	0 (%0)
	Hipertansif (n (%))	20 (%100)
Hipertansiyon hastalığına bağlı göz tutulumu	Var (n (%))	1 (%5)
	Yok (n (%))	19 (%95)
Hipertansiyona bağlı kardiyak etkilenme	Var (n (%))	9 (%45)
	Yok (n (%))	11 (%55)

Çalışmaya katılan hastaların tedavi özellikleri Tablo 14'te verilmiştir. Hastaların 20'si (%100) nonfarmakolojik tedavi almaktadır. Bu hastaların 4'ü (%20) yalnızca nonfarmakolojik tedavi, 12'si (%60) nonfarmakolojik+ACE inhibitörü tedavisi, 1'i (%5) nonfarmakolojik tedavi+ARB, 1'i (%5) nonfarmakolojik tedavi+KKB, 1'i (%5) nonfarmakolojik tedavi+ACE inh.+ARB, 1'i (%5) nonfarmakolojik tedavi+ACE inh.+KKB kullanmaktadır.

Tablo 14. Hastaların tedavi özellikleri

		Hasta Grubu
Hipertansiyon tedavisi	Nonfarmakolojik (n (%))	20 (%100)
	Yalnızca Nonfarmakolojik (n (%))	4 (%20)
	Nonfarmakolojik+ ACE inh. (n (%))	12 (%60)
	Nonfarmakolojik+ ARB (n (%))	1 (%5)
	Nonfarmakolojik+ KKB (n (%))	1 (%5)
	Nonfarmakolojik+ ACE+ ARB (n (%))	1 (%5)
	Nonfarmakolojik+ ACE+ KKB (n (%))	1 (%5)

Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar ve görüntüleme özellikleri Tablo 15'te özetlenmiştir. Hastaların 20'sinde (%100) Renal doppler USG normal saptanmıştır. Bu hastaların 12'sinde (%60) Carotis doppler USG normalken, 8'inde (%40) patolojik saptanmıştır.

Hastaların 17'sinde (%85) ürik asit yüksekliği varken, 3'ünde (%15) ürik asit yüksekliği görülmedi. Hastaların 3'ünde (%15) 24 saatlik idrarda proteinüri varken, 17'sinde (%85) 24 saatlik idrarda proteinüri saptanmadı. Hastaların 19'unda (%95) GFR değeri 90'nın üzerinde iken, 1'inde (%5) GFR değeri 60-89 arasında saptandı. Bu hastaların 14'ünde (%70) lipid profilinde anormali saptanmazken, 6'sında (%30) lipid profili anormal bulundu.

Tablo 15. Hastaların laboratuvar ve görüntüleme özellikleri

		Hasta Grubu
Renal doppler USG	Normal (n (%))	20 (%100)
	Patolojik (n (%))	0 (%0)
Carotis doppler USG	Normal (n (%))	12 (%60)
	Patolojik (n (%))	8 (%40)
Ürik asit yüksekliği	Var (n (%))	17 (%85)
	Yok (n (%))	3 (%15)
24 saatlik idrarda proteinüri	Var (n (%))	3 (%15)
	Yok (n (%))	17 (%85)
GFR	>90	19 (%95)
	60-89	1 (%5)
	30-59	0 (%0)
	15-29	0 (%0)
	<15	0 (%0)
Lipid profili	Normal	14 (%70)
	Anormal	6 (%30)

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun taksonomik birim tanımlamaları Tablo 16'da gösterilmiştir. Hastaların alem düzeyindeki çeşitliliği ortalama 623714.2 ± 97864.9 iken, kontrol grubunda bu değer ortalama 689583.1 ± 93662.4 saptanmıştır. Hastaların şube düzeyindeki çeşitliliği ortalama 262624.2 ± 211080.5 iken, kontrol grubunda bu değer ortalama 497440.6 ± 73217.9 saptanmıştır. Hastaların sınıf düzeyindeki çeşitliliği ortalama 313759.7 ± 46060.0 iken, kontrol grubunda bu değer ortalama 356605.4 ± 57205.6 saptanmıştır. Hastaların takım düzeyindeki çeşitliliği ortalama 212929.9 ± 32269.0 iken, kontrol grubunda bu değer ortalama 243083.6 ± 39757.4 saptanmıştır. Hastaların aile düzeyindeki

çeşitliliği ortalama 115033.9 ± 19592.5 iken, kontrol grubunda bu değer ortalama 133210.2 ± 20826.1 saptanmıştır. Hastalar cins düzeyinde incelendiğinde çeşitlilik ortalama 46220.25 ± 9655.7 iken, kontrol grubunda ortalama 52698.95 ± 10462.8 bulunmuştur.

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunun taksonomik birim tanımlamaları

		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Alem	Ortalama+ss	623714.2 ± 97864.9	689583.1 ± 93662.4	0.009*
Şube	Ortalama+ss	262624.2 ± 211080.5	497440.6 ± 73217.9	0.000*
Sınıf	Ortalama+ss	313759.7 ± 46060.0	356605.4 ± 57205.6	0.013*
Takım	Ortalama+ss	212929.9 ± 32269.0	243083.6 ± 39757.4	0.012*
Aile	Ortalama+ss	115033.9 ± 19592.5	133210.2 ± 20826.1	0.007*
Cins	Ortalama+ss	46220.25 ± 9655.7	52698.95 ± 10462.8	0.049*

*T-testi

Hasta ve kontrol grubu arasında taksonomik açıdan çeşitlilik değerlendirildiğinde; alem, şube, sınıf, takım, aile ve cins değerleri arasında anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.05$).

Çalışmaya katılan hastaların şube düzeyinde görülen bakteri oranları Tablo 17’de verilmiştir. Hastalar şube düzeyinde incelendiğinde ortalama $\%19.597 \pm 13.11$ oranında bacteriodes mevcutken, kontrol grubunda bu oran ortalama $\%29.637 \pm 11.87$ saptanmıştır. Hastalar şube düzeyinde incelendiğinde ortalama $\%25.490 \pm 6.29$ oranında firmicutes mevcutken, kontrol grubunda bu oran ortalama $\%29.934 \pm 7.313$ saptanmıştır. Hastalar şube düzeyinde incelendiğinde ortalama $\%11.651 \pm 4.08$ oranında proteobacteria mevcutken, kontrol grubunda bu oran ortalama $\%7.498 \pm 3.375$ saptanmıştır. Hastalar şube düzeyinde incelendiğinde ortalama $\%2.351 \pm 1.73$ oranında actinobacteria mevcutken, kontrol grubunda bu oran ortalama $\%2.401 \pm 2.431$ saptanmıştır. Hastalar şube düzeyinde

incelendiğinde ortalama 0.252 ± 0.252 oranında cyanobacteria mevcutken, kontrol grubunda bu oran ortalama 0.606 ± 1.334 saptanmıştır.

Tablo 17. Hasta ve kontrol grubunun filum düzeyindeki bakteri oranları

Şube		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Bacteriodes	%	19.597 ± 13.11	29.637 ± 11.87	0.015*
Firmicutes	%	25.490 ± 6.29	29.934 ± 7.313	0.046*
Proteobacteria	%	11.651 ± 4.08	7.498 ± 3.375	0.001*
Actinobacteria	%	2.351 ± 1.73	2.401 ± 2.431	0.941*
Cyanobacteria	%	0.252 ± 0.252	0.606 ± 1.334	0.255*

*T-testi

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubu şube düzeyinde incelendiğinde; actinobacteria ve cyanobacteria oranları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubu şube düzeyinde incelendiğinde; proteobacteria, bacteriodes, firmicutes oranları arasında anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$).

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun firmicutes / bacteriodes oranı Tablo 18’de verilmiştir. Hasta grubunda firmicutes/ bacteriodes oranı ortalama 2.067 ± 0.1 iken, kontrol grubunda ortalama 1.494 ± 1.01 saptanmıştır.

Tablo 18. Hasta ve kontrol grubunun firmicutes /bacteriodes oranı

Şube		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Firmicutes / Bacteriodes	Ortalama+ss	2.067 ± 0.51	1.494 ± 1.01	0.032*

*T-testi

Hasta ve kontrol grubunda firmicutes/bacteriodes oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$).

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun sınıf düzeyinde görülen bakteri oranları Tablo 19'da verilmiştir. Hastalar sınıf düzeyinde incelendiğinde ortalama 19.713 ± 7.05 oranında bacterodia mevcutken, kontrol grubunda 19.890 ± 7.87 oranında saptanmıştır. Hastalar sınıf düzeyinde incelendiğinde ortalama 11.792 ± 2.66 oranında clostridia mevcutken, kontrol grubunda 13.992 ± 5.18 oranında saptanmıştır. Hastalar sınıf düzeyinde incelendiğinde ortalama 1.869 ± 1.13 oranında negativicutes mevcutken, kontrol grubunda 6.310 ± 5.78 oranında saptanmıştır. Hastalar sınıf düzeyinde incelendiğinde ortalama 1.761 ± 1.30 oranında actinobacteria mevcutken, kontrol grubunda 1.807 ± 1.859 oranında saptanmıştır. Hastalar sınıf düzeyinde incelendiğinde ortalama 6.034 ± 2.69 oranında gammaproteobacteria mevcutken, kontrol grubunda 3.584 ± 1.690 oranında saptanmıştır.

Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunun sınıf düzeyinde görülen bakteri oranları

Sınıf		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Bacterodia	%	19.713 ± 7.05	19.890 ± 7.87	0.941*
Clostridia	%	11.792 ± 2.66	13.992 ± 5.18	0.101*
Negativicutes	%	1.869 ± 1.13	6.310 ± 5.78	0.002*
Actinobacteria	%	1.761 ± 1.30	1.807 ± 1.859	0.00*
Gammaproteobacteria	%	6.034 ± 2.69	3.584 ± 1.690	0.258*

*T-testi

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun sınıf düzeyinde bakılan; bacterodia, clostridia, actinobacteria, gammaproteobacteria oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunda sınıf düzeyinde bakılan negativicutes oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$).

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun takım düzeyinde görülen bakteri oranları Tablo 20’de verilmiştir. Hastalar takım düzeyinde incelendiğinde ortalama 13.195 ± 4.77 oranında bacteriodales mevcutken, kontrol grubunda 13.446 ± 5.20 oranında saptanmıştır. Hastalar takım düzeyinde incelendiğinde ortalama 6.993 ± 2.32 oranında clostridiales mevcutken, kontrol grubunda 8.185 ± 4.00 oranında saptanmıştır.

Hastalar takım düzeyinde incelendiğinde ortalama 3.195 ± 3.98 oranında selenomonadales mevcutken, kontrol grubunda 5.029 ± 4.40 oranında saptanmıştır. Hastalar takım düzeyinde incelendiğinde ortalama 2.023 ± 0.76 oranında pasteurellales mevcutken, kontrol grubunda 1.611 ± 0.89 oranında saptanmıştır. Hastalar takım düzeyinde incelendiğinde ortalama 0.979 ± 1.34 oranında lactobacillus mevcutken, kontrol grubunda 0.357 ± 0.29 oranında saptanmıştır. Hastalar takım düzeyinde incelendiğinde ortalama 1.500 ± 0.51 oranında flavobacteriales mevcutken, kontrol grubunda 1.399 ± 0.90 oranında saptanmıştır.

Tablo 20. Hasta ve kontrol grubunun takım düzeyinde bakteri oranları

Takım		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Bacteriodales	%	13.195 ± 4.77	13.446 ± 5.20	0.875*
Clostridiales	%	6.993 ± 2.32	8.185 ± 4.00	0.257*
Selenomonadales	%	3.195 ± 3.98	5.029 ± 4.40	0.175*
Pasteurellales	%	2.023 ± 0.76	1.611 ± 0.89	0.127*
Lactobacillus	%	0.979 ± 1.34	0.357 ± 0.29	0.051*
Flavobacteriales	%	1.500 ± 0.51	1.399 ± 0.90	0.669*

*T-testi

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun takım düzeyinde bakılan; bacteriodales, clostridiales, selenomonadales, pasteurellales, lactobacillus ve flavobacteriales oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun aile düzeyinde bakteri oranları Tablo 21’de gösterilmiştir. Hastalar aile düzeyinde incelendiğinde ortalama $\%3.789 \pm 2.48$ oranında prevotellaceae mevcutken, kontrol grubunda $\%4.516 \pm 2.16$ oranında saptanmıştır. Hastalar aile düzeyinde incelendiğinde ortalama $\%2.423 \pm 0.73$ oranında ruminococcaceae mevcutken, kontrol grubunda $\%3.014 \pm 1.31$ oranında saptanmıştır.

Hastalar aile düzeyinde incelendiğinde ortalama $\%3.532 \pm 2.79$ oranında veillonellaceae mevcutken, kontrol grubunda $\%2.297 \pm 2.38$ oranında saptanmıştır. Hastalar aile düzeyinde incelendiğinde ortalama $\%1.098 \pm 0.805$ oranında bacteroidaceae mevcutken, kontrol grubunda $\%0.987 \pm 0.66$ oranında saptanmıştır. Hastalar aile düzeyinde incelendiğinde ortalama $\%1.155 \pm 0.93$ oranında enterobacteriaceae mevcutken, kontrol grubunda $\%0.293 \pm 0.45$ oranında saptanmıştır.

Tablo 21. Hasta ve kontrol grubunun aile düzeyinde bakteri oranları

Aile		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Prevotellaceae	%	3.789 ± 2.48	4.516 ± 2.16	0.330*
Ruminococcaceae	%	2.423 ± 0.73	3.014 ± 1.31	0.087*
Veillonellaceae	%	3.532 ± 2.79	2.297 ± 2.38	0.141*
Bacteroidaceae	%	1.098 ± 0.80	0.987 ± 0.66	0.638*
Enterobacteriaceae	%	1.155 ± 0.93	0.293 ± 0.45	0.000*

*T-testi

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun aile düzeyinde bakılan; prevotellaceae, ruminococcaceae, veillonellaceae, bacteroidaceae oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunda aile düzeyinde bakılan enterobacteriaceae oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$).

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun cins düzeyinde bakteri oranları Tablo 22’de verilmiştir. Hastalar cins düzeyinde incelendiğinde ortalama 0.620 ± 0.39 oranında bacteriodes mevcutken, kontrol grubunda 0.382 ± 0.27 oranında saptanmıştır. Hastalar cins düzeyinde incelendiğinde ortalama 1.557 ± 1.00 oranında prevotella mevcutken, kontrol grubunda 1.987 ± 0.91 oranında saptanmıştır. Hastalar cins düzeyinde incelendiğinde ortalama 1.019 ± 1.43 oranında faecalibacterium mevcutken, kontrol grubunda 0.852 ± 0.44 oranında saptanmıştır.

Hastalar cins düzeyinde incelendiğinde ortalama 0.468 ± 0.17 oranında flavobacterium mevcutken, kontrol grubunda 0.458 ± 0.30 oranında saptanmıştır. Hastalar cins düzeyinde incelendiğinde ortalama 0.233 ± 0.29 oranında pectinatus mevcutken, kontrol grubunda 0.434 ± 0.46 oranında saptanmıştır.

Tablo 22. Hasta ve kontrol grubunun cins düzeyinde bakteri oranları

Cins		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Bacteriodes	%	0.620 ± 0.39	0.382 ± 0.27	0.330*
Prevotella	%	1.557 ± 1.00	1.987 ± 0.91	0.166*
Faecalibacterium	%	1.019 ± 1.43	0.852 ± 0.44	0.621*
Flavobacterium	%	0.468 ± 0.17	0.458 ± 0.30	0.903*
Pectinatus	%	0.233 ± 0.29	0.434 ± 0.46	0.110*

*T-testi

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun cins düzeyinde bakılan; bacteriodes, prevotella, faecalibacterium, flavobacterium, pectinatus oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun Shannon endeksi ve Simpson endeksi Tablo 23’de verilmiştir. Çalışmaya katılan hasta grubunun Shannon endeksi ortalama 2.741 ± 0.23 iken, kontrol grubunun ortalama 2.820 ± 0.26 bulunmuştur. Çalışmaya katılan hasta grubunun Simpson endeksi ortalama 0.838 ± 0.05 iken, kontrol grubunun ortalama 0.845 ± 0.04 bulunmuştur.

Tablo 23. Hasta ve kontrol grubunun Shannon endeksi ve Simpson endeksi

		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Shannon endeksi	Ortalama+ss	2.741 ± 0.23	2.820 ± 0.26	0.145*
Simpson endeksi	Ortalama+ss	0.838 ± 0.05	0.845 ± 0.04	0.753*

* Mann- Whitney testi

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun Shannon endeksi ve Simpson endeksi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmaya katılan bireylerin doğum haftası ve taksonomik ilişkisi Tablo 24'de verilmiştir. Term doğum 35 (%87.5) saptanmış ve alem düzeyinde incelendiğinde çeşitlilik 657429 ± 87244 iken, şube düzeyinde çeşitlilik 402054 ± 181341 , sınıf düzeyinde çeşitlilik 335794 ± 59045 , takım düzeyinde çeşitlilik 228437 ± 41219 , aile düzeyinde çeşitlilik 124485 ± 23313 ve cins düzeyinde çeşitlilik 49552 ± 11138 saptanmıştır. Preterm doğum ise 5 (%12.5) saptanmış ve alem düzeyinde incelendiğinde çeşitlilik 651182 ± 35070 iken, şube düzeyinde çeşitlilik 225880 ± 247954 , sınıf düzeyinde çeşitlilik 330898 ± 23467 , takım düzeyinde çeşitlilik 224992 ± 16516 , aile düzeyinde çeşitlilik 121575 ± 8955 , cins düzeyinde çeşitlilik 48812 ± 3549 saptanmıştır.

Tablo 24. Çalışmaya katılan bireylerin doğum haftası ve taksonomik ilişkisi

		Term	Preterm	p
	n (%)	35 (%87.5)	5 (%12.5)	
Alem	Ortalama+ss	657429 ± 87244	651182 ± 35070	0.821*
Şube	Ortalama+ss	402054 ± 181341	225880 ± 247954	0.195*
Sınıf	Ortalama+ss	335794 ± 59045	330898 ± 23467	0.951*
Takım	Ortalama+ss	228437 ± 41219	224992 ± 16516	0.853*
Aile	Ortalama+ss	124485 ± 23313	121575 ± 8955	0.885*
Cins	Ortalama+ss	49552 ± 11138	48812 ± 3549	0.918*

*Mann-Whitney testi

Çalışmaya katılan bireylerin doğum haftası ve taksonomik ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmaya katılan bireylerin doğum şekli ve taksonomik ilişkisi Tablo 25’de verilmiştir. Normal doğum 15 (%37.5) saptanmış ve alem düzeyinde incelendiğinde çeşitlilik 700312 ± 72914 iken, şube düzeyinde 451599 ± 176055 , sınıf düzeyinde 361659 ± 51573 , takım düzeyinde 245379 ± 35728 , aile düzeyinde 131622 ± 20267 , cins düzeyinde 53037 ± 9108 bulunmuştur. Sezeryan doğum ise 25 (%62.5) saptanmış ve alem düzeyinde incelendiğinde çeşitlilik 630450 ± 77377 iken, şube düzeyinde 337092 ± 198213 , sınıf düzeyinde 319296 ± 52750 , takım düzeyinde 217583 ± 37524 , aile düzeyinde 119621 ± 22114 , cins düzeyinde 47313 ± 10805 saptanmıştır.

Tablo 25. Çalışmaya katılan bireylerin doğum şekli ve taksonomik ilişkisi

		Normal	Sezeryan	p
	n (%)	15 (%37.5)	25 (%62.5)	
Alem	Ortalama+ss	700312 ± 72914	630450 ± 77377	0.746*
Şube	Ortalama+ss	451599 ± 176055	337092 ± 198213	0.277*
Sınıf	Ortalama+ss	361659 ± 51573	319296 ± 52750	0.164*
Takım	Ortalama+ss	245379 ± 35728	217583 ± 37524	0.009*
Aile	Ortalama+ss	131622 ± 20267	119621 ± 22114	0.022*
Cins	Ortalama+ss	53037 ± 9108	47313 ± 10805	0.019*

*Mann-Whitney testi

Çalışmaya katılan bireylerin doğum haftası ve taksonomik ilişkisi incelendiğinde alem, şube ve sınıf düzeyindeki çeşitlilikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak takım, aile ve cins düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$).

V. TARTIŞMA

Günümüzde çocuklarda ve adölesan yaş grubunda hipertansiyonun prevalansı ve tanı oranı hızla artmaktadır [232]. Artmakta olan bu oranın sebebi çocukluk çağında görülen obezite prevalansının ve hipertansiyon hakkında farkındalığın önemli ölçüde artmasıdır [233].

Kan basıncı ölçümünün sağlıklı çocuk izlemine dahil edilmesi ve oluşturulan kan basıncı çizelgelerinin kılavuz edinilmesi ile birlikte aktif yakınması olmayan olgularda hipertansiyona erken tanı konulması sağlanmıştır [234]. Erişkin dönemde ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıkların kökenlerinin çocukluk çağına dek uzandığı çeşitli hipotezler ve yayınlarla desteklenmiştir.

Kan basıncının dengelenmesinde çevre ve genlerden etkilenen birçok sistem etkilidir. Bu sistemler arasında; renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, sempatik sinir sistemi, endotelin, vazopressin sistemi, nitrat-nitrit-nitrik oksit sinyal yolu, ürik asit, vazodilatör peptitler, natriüretik peptitler, doku kallikrein-kinin sistemi, bağışıklık sistemi, yağ dokusu ve adipokinler yer alır [210] .

Mikrobiyotanın fonksiyonel ve kompozisyonel değişikliğinin birçok hastalıkla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda değişen bağırsak mikrobiyotasının obezite, kolorektal kanser, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, hipertansiyon ve parkinson gibi birçok hastalığın gelişiminde rol oynadığı rapor edilmektedir [178, 235].

Mikrobiyota ve kan basıncı arasındaki bağlantı oldukça karışıktır. Yapılan çalışmalar birden fazla hipotez üzerinde durmaktadır. Aynı zamanda mikrobiyotanın kan basıncını direkt ya da indirekt yollarla etkileyebileceği düşünülmektedir. Bağırsak bakterilerinin miktarında meydana gelen değişim ile; lipid hidrolizinde artma, kalori alımında artma, glukozun geri emiliminde artma, gastrin salınımında artma, TMAO'da artma ve kısa zincirli yağ asitlerinde azalma meydana gelir. Tüm bunların yol açtığı karmaşık mekanizmalar ile de hipertansiyon gelişimine yol açar [227]. Önlenabilir

metabolik hastalıklardan olan hipertansiyonun patogenezi tam aydınlatılamamış olup, multipl etyolojik faktörden etkilendiği, mikrobiyota değişikliklerinin de bunlardan biri olabileceği düşünülmektedir.

Literatür taraması sonuçlarına göre Türk toplumunda çocuk hipertansiyon tanılı hastaların bağırsak mikrobiyotası ile sağlıklı çocukların mikrobiyotası arasındaki farklılık ile ilgili bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Yaptığımız bu çalışmada, hipertansif bireyler ile sağlıklı bireylerin intestinal mikrobiyotası karşılaştırılarak farklılığın belirlenmesi ve bunun hastalıkla ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza herhangi bir kronik hastalık öyküsü ve ilaç kullanımı öyküsü olmayan 20 sağlıklı kontrol grubu ve sekonder hipertansiyon nedenleri dışlanan 20 primer hipertansiyon hastası alındı. Çalışmamızda öncelikle hipertansif hasta grubu alınmış sonrasında yaş, cinsiyet, ağırlık gibi özellikler için bire bir eşleşme yapılmaya çalışılmıştır. Bu nedenle hipertansiyon ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, ağırlık açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca hipertansiyon hastalarının yaş ortalaması 174.15 ± 21.461 ay olarak bulunmuştur. Yaş ortalamasının yüksek bulunmasının nedeni 12 yaş üzerinde hipertansiyonun en sık nedeninin esansiyel hipertansiyon olmasıdır [236–238].

Çocukluk çağında ortaya çıkan hipertansiyonunun cinsiyet ile ilişkili olmadığına dair çalışmalar olmakla beraber değişik ülke ve etnik gruplarda yapılan bazı çalışmalarda yüksek kan basıncı, erkeklerde (%15-%19) kızlara (%7-%12) oranla daha fazla görülmüştür [239]. Yoon EY ve ark 4296 primer hipertansiyon hastası adölesanda yaptığı çalışmada erkeklerde görülme oranı kızların 2 katı olarak saptanmıştır. Kanada'da adölesanlar arasında yapılan bir kohort çalışmasında, erkeklerin kızlara oranla daha yüksek sistolik kan basıncına sahip olduğu görülmüştür [240]. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte hipertansiyon hastalarında erkek/kız oranı 11/9 (1.22) olarak saptanmış olup; hipertansiyonla ilgili diğer çalışmalara benzer olarak erkek olgularda daha fazla bulunmuştur.

. Obeziteye sahip olan çocuk ve ergenler normal kilolu çocuk ve ergenlerle ile kıyaslandığında VKİ 95-98 persantil aralığında olan hastalarda kan basıncı değerinde görülen iki kat artışa karşılık şiddetli obezitesi (VKİ> 99 persantil) olanlarda kan basıncında dört kat artış bulunmuştur [29]. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda VKİ persantil değeri ortalaması hasta grubunda 93.57 ± 11.77 ve kontrol grubunda 95.82 ± 4.38 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Preterm doğumların oranı dünya çapında hızla artmaktadır ve son yıllardaki perinatal bakımdaki gelişmeler sayesinde erken doğmuş bebeklerin %90'ından fazlası hayatta kalmakta ve erişkin dönemi görebilmektedir [241]. Hipertansiyonun, sistolik kan basıncı ile gebelik yaşı arasında ters bir korelasyon ile, preterm doğan yetişkinler arasında daha yaygın olduğu gösterilmiştir [242]. Meta-analizler, çocukluktan genç erişkinliğe kadar preterm doğan kişilerin daha yüksek istirahat sistolik kan basıncı (ortalama fark 3.8 mm Hg, %95 GA 2.6 ila 5.0 mm Hg) ve daha yüksek diyastolik kan basıncına (ortalama fark 2.6 mm) sahip olduğunu göstermiştir [243]. Bizim çalışmamızda hasta grubunda preterm doğum 3 (%15) iken, kontrol grubundan 2 (%10) saptanmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde sezaryen doğum oranı yüksektir. Türkiye'de 2019 yılında doğan bebeklerin yaklaşık %54,4'ü sezaryen yol ile doğar [244]. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, optimal sezaryen oranı yaklaşık %10-15'tir [245]. Sezaryen ile doğum, daha sonraki yaşam sağlık sonuçları ile ilişkilendirilmiştir [246]. Alexandre Archanjo Ferraro ve ark yaptığı 2020 kişinin dahil edildiği bir çalışmada sistolik kan basıncı, sezaryen yoluyla doğan kişilerde normal vajinal yolla doğanlara kıyasla 1.15 mm Hg daha yüksek olduğu görülmüştür [247]. Bizim çalışmamızda hasta grubunda 6 (%30) normal doğum, 14 (%70) sezaryen doğum mevcutken, kontrol grubunda 9 (%45) normal doğum iken 11 (%55) sezaryen doğum saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalar ailede hipertansiyon öyküsü bulunanlarda kan basıncı daha yüksek saptandığını göstermiştir [248]. Yapılan bir genetik çalışmada, anne ve babadan herhangi birinde HT olduğunda, çocuklarında

da HT görölme riskinin %15.9-56.8 düzeylerinde olduğunu, her ikisinde de HT olması halinde bu oranın %44.0-73.3'lere kadar çıkabildiği saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada da primer HT tanısı alan hastaların %86.2'sinde ailede hipertansiyon öyküsü olduğu bulunmuştur [106]. Bizim çalışmamızda da ailede hipertansiyonu bulunan hastalar 18 (%90) iken, ailede hipertansiyon hastalığı bulunmayan hastalar 2 (%10) olarak bulunmuştur. Bu sonuç literatür ile benzer sonuçlanmış ve bu yüksek oran hastaların primer hipertansiyon hastası olmasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda 4 (%20) hastada ilaç tedavisine başlanmamış ve non farmakolojik yaklaşımlar ile KB kontrol altına alınmıştır. İlaç kullanan hastalarda ise %70'i monoterapi kullanırken %10'u kombine antihipertansif tedavi kullanmaktadır. Monoterapi kullanan hastalar kullanılan ilaçlar sırasıyla en sık ACEİ iken ARB ve KKB kullanımı eşit olarak saptanmıştır. Labarthe ve ark [249] ile Grobbee ve Hoffman [250] yüksek riskli çocuklarda nonfarmakolojik tedavinin etkinliğini değerlendirmişler, bazı çalışmalarda hastaların önemli bir grubunda kan basıncını düşürdüğü gösterilirken diğer çalışmada belirgin yararı gösterilememiştir. Bunun nedenin hasta sayısının az olmasına, ölçme güçlükleri ve kısa süreli izlem periodlarına bağlı olabileceği düşünülmüştür [251]. Literatürde, diyet tedavisine yanıt vermeyen ve hedef organ tutulumu olan hipertansiyonlu olgularda ACE inhibitörleri, KKB, beta-blokerler başlangıç monoterapisinde önerilmektedir [252]. Hipertansiyonda basamak tedavisinin etkili ve güvenli olduğu, genellikle tedaviye monoterapi ile başlanıp kan basıncı efektif olarak düşürülünceye kadar iki ya da daha fazla ilaç kombine edilebileceği bildirilmektedir. Yoon ve ark yaptığı çalışmada 12-18 yaş aralığında olan hastalarda en çok kullanılan ilaç grubunun ACEİ olduğu belirtilirken olguların yaklaşık dörtte birinde kombine tedavi kullanılmıştır [128]. ACE inhibitörlerinin etkinlik ve güvenliğini değerlendiren toplam 16 çalışmanın dahil edildiği bir çalışmada, ACE inhibitörlerinin kısa vadede genel olarak olumlu bir güvenlik profili ile sistolik ve/veya diyastolik kan basıncını düşürme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir [253]. Bizim çalışmamızda literatür ile benzer olarak en sık kullanılan antihipertansif ilaç, %60 oranda ACE inhibitörü olarak bulunmuştur.

Ulusal Yüksek Tansiyon Eğitim Programı raporu, hipertansif çocuklarda hedef organ hasarına yönelik olarak retina muayenesini önermektedir. Foster ve ark yaptığı bir çalışmada 1999-2006 yılları arasında hipertansiyon tanısı konan 83 çocuğun retrospektif incelemesinde tanı anından 12 ay içinde yapılan retinal muayenede 35 çocuktan sadece 3'ünde (%8.5) hipertansif retinopati saptanmıştır [254]. Çalışmamızda ise hipertansif retinopati 1 hastada (%5) görülmüştür.

Hipertansiyonun kardiyak etkileri çok iyi bilinmektedir. Litwin ve ark yeni tanı konmuş, tedavi edilmemiş Kafkas çocuklarda sol ventrikül hipertrofisine yönelik 72 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada hastaların 30'unda (%41.6) sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştır [255]. Başka bir çalışmada sol ventrikül hipertrofisi primer hipertansiyonlu çocuklarda %30 olarak saptanmıştır [256]. Bizim çalışmamızda yapılan çalışmalarla uyumlu olarak sol ventrikül hipertrofisi hipertansif hastaların 9'unda (%45) saptandı.

Jourdan ve ark 247 sağlıklı çocukta yaptığı kesitsel çalışma ile karotis-femoral intima media kalınlığı ve büyük damar esnekliği ile ilgili standart değerler belirlemişlerdir [257]. Littwin ve ark hipertansif çocukların %38.8'inde karotis intima media kalınlığının normale göre artmış olduğunu bulmuşlardır [255]. Çalışmamızda hastaların 8'inde (%40) Karotis intima media kalınlığında artış saptanmıştır ve bu sonuç literatürle uyumlu bulunmuştur.

Hipertansiyon tanısı konan hastalarda primer ve sekonder ayrımını yapabilmek için Renal Doppler USG faydalı bulunmuştur. Bu görüntüleme yöntemi; renal arter stenozunu değerlendirmek için gereklidir. Çalışmaya katılan hastaların hepsi Renal Doppler USG ile değerlendirilmiş ve sekonder hipertansiyon nedenleri dışlanmıştır bu sebeple patolojik bulgu saptanmamıştır.

Kahn ve ark serum ürik asit artışının hipertansiyon için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişler. Normotansif erkeklerde çoklu risk faktörü müdahale çalışmasında, 7 mg/dl'den yüksek serum ürik asit düzeylerinin varlığı, hipertansiyon gelişme riskini %80 oranında artırmıştır. Hiperürisemi ve hipertansiyon arasındaki ilişki gençlerde daha yaygın olarak saptanmıştır.

Yeni başlayan hipertansiyonu olan ergenlerin yaklaşık %90'ında yüksek serum ürik asit gözlenmiştir ve serum ürik asit seviyesi kan basıncı değerleri ile korele olarak saptanmıştır [258]. Yapılan iki randomize kontrollü çalışma, serum ürik asit düşürücü ilaçların, ergenlik öncesi hipertansif bireylerde kan basıncı değerlerini azaltabildiğini göstermiş ve hipertansiyonun ürik asit ile ilişkisini saptamıştır [259, 260]. Pediyatrik bir çalışmada, esansiyel hipertansiyonu olan çocukların %90'ından fazlasının serum ürik asit seviyeleri 5.5 mg/dL'nin üzerinde saptanmıştır [261]. Bizim çalışmamızda hastaların 17'sinde (%85) ürik asit yüksekliği mevcuttur ve literatür ile uyumludur.

Yapılan çalışmalarda esansiyel hipertansiyonu olan çocuklarda idrar mikroalbuminüri ve proteinüri düzeylerinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bulunmuştur [262]. Çalışmamızda idrarda proteinüri bakıldı ve 3 (%15) hastamızda proteinüri saptandı. Çalışmaya katılan hastaların 19'unda (%95) GFR değeri >90'ın üzerindeydi. Bu durum hastaların tedaviye olan uyumlarına ve farmakolojik tedavide tercih edilen ACEI ve ARB'lerin proteinüri engelleyici etkisine bağlanabilir.

Yapılan çalışmalarda sağlıklı normotansif hastalar, hipertansif hastalarla karşılaştırıldığında hipertansif hastalarda lipid profili durumunu karşılaştıran prospektif bir çalışma, yüksek serum kolesterol, TG ve LDL bulmuştur [263]. Bizim çalışmamızda lipid profili değerlendirildiğinde 6'sının (%30) anormal olduğu görülmüştür. Hipertansif hastalarda artmış kolesterol seviyelerine ilişkin bulgularımız diğer bazı çalışmaların bulgularına benzer olarak bulunmuştur [264–266].

İnsanlarda hipertansiyon gelişiminde bağırsak mikrobiyotasının ve disbiyozisin rolüne olan ilgi son yıllarda artmıştır. Hipertansiyonlu 7 hasta ve sağlıklı 10 kişiden oluşan küçük bir kohort çalışmasında hipertansiyonlu hastaların bağırsak mikrobiyotasının daha düşük mikrobiyal çeşitliliğe sahip olduğu gösterilmiştir [212, 267]. Li ve ark, prehipertansiyonlu 56 hasta, yeni teşhis edilmiş veya tedavi edilmemiş esansiyel hipertansiyonlu 99 hasta ve 41 sağlıklı kontrol arasında yapılan bağırsak mikrobiyota bileşimini karşılaştırdıkları bir çalışmada ise hem prehipertansiyonlu hastaların hem de

hipertansiyonlu hastaların bağırsak mikrobiyotasında sağlıklı kontrollere göre daha düşük gen zenginliği saptanmıştır [268]. Bizim çalışmamızda da hasta ve sağlıklı grubun taksonomik olarak değerlendirmesinde alem, şube, sınıf, takım, aile ve cins düzeyinde hasta grubunda çeşitlilik daha az saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Firmicutes/ Bacteroidetes oranındaki artış, Firmicutes filum miktarının artmasından ve Bacteroidetes'teki azalmadan kaynaklanır, bu oran bağırsak disbiyozunun iyi bilinen bir belirtecidir ve çok sayıda patolojiyle ilişkilendirilmiştir [269]. Yang ve ark 2 sıçan hipertansiyon modelinin dışkı örneklerinden ve küçük bir hasta kohortunda; mikrobiyal zenginlik ve çeşitlilikte önemli bir azalma ve Firmicutes/ Bacteroidetes (F/B) oranında bir artış görülmüştür [212]. Mushtaq ve ark Grade 3 HT hastaları ve sağlıklı bireyleri karşılaştırdığı bir çalışmada F/B oranı yüksek olarak bulunmuştur [270]. Adnan ve arkadaşlarının da ratlar üzerinde yaptığı çalışmada F/B oranı yüksek bulunmuştur [271]

Bizim çalışmamız; filum düzeyinde incelendiğinde hasta grubunda bacteriodes ve firmicutes oranı daha azken proteobacteria oranı yüksek saptanmıştır. Bu bulgular literatür ile uyumlu bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Bacteriodes oranındaki farkın iki grup arasındaki farkın daha yüksek olması nedeniyle Firmicutes/Bacteriodes oranı hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Yakın zamanda, Çin'de sağlıklı kontrol, hipertansiyon öncesi (pHTN) ve HTN'den oluşan 196 bireyin katıldığı bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve işlevini inceleyen bir araştırma tamamlandı [272]. Bu çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hem preHT hem de HT gruplarında mikrobiyal zenginlik ve çeşitliliğin önemli ölçüde azaldığı görüldü. Ayrıca; Prevotella ve Klebsiella, preHT veya HT'li bireylerde daha yüksek oranda bulundu. HT'li hasta grubunda da Porphyromonas ve Actinomyces miktarı yükselmişti. Buna karşılık sağlıklı bireylerde Bacteriodes, Faecalibacterium, Oscillibacter, Roseburia, Bifidobacterium, Coprococcus ve Butyrivibrio yüksekken preHT ve HT hastalarında daha az oranda olduğu saptanmıştır. Bu bakterilerin sağlıklı durum için gerekli olduğu bilinmektedir. Ayrıca cins

düzeyinde *Anaerotruncus*, *Coprococcus*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Roseburia*, *Blautia* ve *Bifidobacterium*'un HT'li hastalarda eksik olduğu görülmüşken; HT'li bireyler ile uyumlu olan HT'li farelerinde *Coprobacillus* ve *Prevotella*'nın daha fazla olduğu gösterilmiştir ve bağırsak mikrobiyotasının konağın kan basıncı üzerindeki doğrudan etkisi gösterilmiştir [272]. Klinik HT'li hastaları ve sağlıklı kontrolleri içeren çalışmalar göstermiştir ki; *Bifidobacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Butyrivibrio*, *Enterococcus*, *Blautia* HT'li hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük seviyelerde bulunmuştur. Kontrol grubunda ise *Actinomyces*, *Porphyromonas*, *Streptococcus*, *Salmonella* daha yüksek saptanmıştır [268, 273, 274]. Hayvan deneylerinde kontrollere göre *Bifidobacterium*, *Rothia*, *Roseburia*, *Coprococcus*, *Pseudobutyrvibrio*, *Clostridiales*, *Akkermansia*, *Clostridium* oranı HT'li hasta grubunda daha düşük saptanmıştır. *Bacteroidetes* (filum), *Veillonellaceae* (aile), *Prevotella* ve *Parasutterella* ise HT'li hasta grubunda daha yüksek oranda saptanmıştır [6, 211, 212, 274–276].

Mushtaq ve ark. yaptığı bir çalışmada aile düzeyindeki analizde *Prevotellaceae*, *Veillonellaceae* düzeyleri grade 3 HT'li hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [270]. *Veillonellaceae*, *Firmicutes* alemine ait olup yüksek miktarda kısa zincirli yağ asitlerinden olan propiyonat ve asetat üretimi yapar [277]. Asetat ve propiyonat karaciğerde kolesterol ve yağ asidi üretimi için kullanılarak hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemide neden olur [278]. Bu yol üzerinden *Veillonellaceae* dolaylı olarak hipertansiyona sebep olabilir. Hastalığın ciddiyetiyle korele olarak bu bakterilerin düzeyleri artabilir. *Prevotellaceae* ise *Bacteroidetes* alemine ait olup kolitli bir fare çalışmasında kilo kaybına ve epitelyal inflamasyona neden olduğu saptanmıştır [279]. *Prevotella*, muhtemelen inflamatuvar yanıtı tetikleyerek HT oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Kelly ve ark kardiyovasküler hastalık riski yüksek hastalarda yaptığı başka bir çalışmada *Prevotellaceae*'nin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [280].

Bizim çalışmamız aile düzeyinde incelendiğinde Veillonellaceae miktarı hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır. Sonuçlar; yapılan çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Yapılan çalışmaların aksine bizim çalışmamız aile düzeyinde incelendiğinde Prevotellaceae miktarı sağlıklı grupta daha yüksek saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamız sınıf düzeyinde incelendiğinde negativicutes oranı kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Aile düzeyinde incelendiğinde ise enterobacteriaceae hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Çalışmamız takım düzeyinde incelendiğinde clostridiales oranı hasta grubunda düşük saptanmıştır. Literatürle uyumlu olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Mark ve ark yaptığı bir çalışmada Ruminococcus düzeylerinin hasta grupta düşük, sağlıklı grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır [281]. Li ve ark. Çin’de yaptığı bir çalışmada Ruminococcus düzeylerinin hasta grupta sağlıklı gruba göre düşük düzeyde bulunmuştur [282]. Kelly ve ark. yaptığı kardiyovasküler hastalık risk ve mikrobiyota ilişkili bir çalışmada Ruminococcus düzeyleri azalması kardiyovasküler risk ile ilişkili saptanmıştır [280].

Yapılan çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da clostridiales ve ruminococcaceae hasta grubunda düşük oranda saptanmıştır. Cins düzeyinde faecalibacterium hasta grubunda kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur. Ancak bu veriler istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bu durum ise çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilmiştir.

Topluluk çeşitliliğinin ortak göstergeleri (Shannon veya Simpson endeksi) arasındaki farklılıklar ekoloji alanında uzun zamandır bilinmektedir [283]. Spesifik olarak, Shannon endeksi tür zenginliğine daha duyarlıyken Simpson endeksi tür düzgünlüğüne daha duyarlıdır [283]. Bir dizi çeşitlilik ölçütü kullanan mikrobiyom çalışmaları, aralarındaki farkların önemli olabileceğini ve sonuçların önemini etkileyebileceğini ortaya koymaktadır

[284, 285]. Yapılan çalışmalarda, oral ve intestinal mikrobiyota ile kan basıncı arasında ilişki gösterilmiş olup, hipertansiyonda intestinal mikrobiyota çeşitliliğinde azalma saptanmıştır [211, 212]. Bizim çalışmamızda da Shannon ve Simpson endeksi değerlendirilmiş ve her ikisinde kontrol grubunda yüksek saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır, bunun nedeni ise hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır.

Sezaryen ile doğan bebeklerin, vajinal yolla doğan bebeklere kıyasla ekstrauterin dünyaya kötü hazırlanmış oldukları ve solunum sıkıntısı, hipoglisemi gibi yenidoğan morbiditeleri açısından yüksek risk altında oldukları iyi bilinmektedir. Bu zorlukların, fetüste ve annede doğum eyleminin neden olduğu stres sinyallerinin eksikliğinden kaynaklandığı ve bunun da kordon kanından veya yenidoğan döneminde ölçülen bağışıklık belirteçlerine yansıdığı düşünülmektedir [286]. Son zamanlarda, doğum şekline bağlı olarak erken mikrobiyal temastaki farklılıklara daha fazla ilgi gösterilmiştir. Biriken kanıtlar, vajinal ve cerrahi olarak dünyaya gelen yenidoğanların farklı bağırsak kolonizasyon paternleri sergilediğini göstermektedir [167, 287–290]. Bağırsak mikrobiyota bileşimindeki farklılıklar 7 yaşında hala gözlemlenebilir [291]. Yapılan çalışmalarda erken doğmuş bebeklerde, bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinde bir azalma ve patojenik organizmaların kolonizasyon oranında bir artış olduğu gösterilmiştir [292, 293]. Term bebeklerle karşılaştırıldığında, prematüre bebeklerde fakültatif anaeroblarda artış ve zorunlu anaeroblarda azalma saptanmıştır [294, 295]. Bizim çalışmamızda da zamanında doğan bebeklerde preterm bebeklere oranlara tüm taksonomik düzeylerde (alem, şube, sınıf, takım, aile, cins) çeşitlilik azalmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Doğum şekli ve taksonomik çeşitlilik incelendiğinde yapılan çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da takım, aile, cins düzeyinde çeşitliliğin azaldığını gözlemledik. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Alem, şube ve sınıf düzeyinde ise çeşitliliğin azaldığını gözlemledik ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Çalışmaya katılan hasta grubunda anne sütü ile beslenme 20 (%100) ve kontrol grubunda ise 19 (%95) olarak bulundu ve anlamlı saptanmadı.

Anlamli fark olmadığı için mikrobiyota kıyaslaması yapılmadı. Hasta grubunda probiyotik kullanımı 0 (%0), kontrol grubunda 1 (%5) olarak saptandı ve mikrobiyota kıyaslaması yapılmadı.

Çalışmaya katılan hastaların 20'si (%100) Sağlık Bakanlığı aşı takvimine uygun aşılanmış, kontrol grubunun ise 19'u (%95) Sağlık Bakanlığı aşı takvimine uygun aşılanmıştır. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadığı için mikrobiyota kıyaslaması yapılmamıştır.

Çalışmaya katılan hastaların antibiyotik kullanımı 0(%0) iken kontrol grubunun 6'sı(%30) antibiyotik kullanmıştır. Antibiyotik kullanan tüm bireyler kontrol grubunda yer aldığı için mikrobiyota kıyaslaması yapılmamıştır.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun probiyotik içerikli beslenme özelliği değerlendirildiğinde ise her iki grupta da probiyotik içerikli beslenme 7'sinde (%35) saptanmıştır. Beslenme özelliği ve taksonomik ilişki değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki gastroenterit ve kabızlık öyküsü değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kabızlık ile mikrobiyota ilişkisi ve gastroenterit ile mikrobiyota ilişkisi değerlendirildiğinde çeşitlilik arasında fark saptanmamıştır).

Bu çalışmada, hastaların büyük kısmı antihipertansif ilaç kullanmaktadır, henüz ilaç tedavisi ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki net olarak ortaya konmamıştır. Bu çalışmanın kısıtlılıklarındaki etkenler; bağırsak mikrobiyal topluluğunun, ırk, coğrafya, yaşam ve beslenme tarzı vb. çevresel faktörlere duyarlı olacaktır. Örneklerimiz yaş, cinsiyet, VKİ ile uyumlu olmasına rağmen yaşam tarzı, eğitim durumu açısından farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızın kısıtlılığı örneklem büyüklüğünün nispeten küçük seçilmesi sayılabilir. Gelecekte daha büyük örneklem gruplarıyla çalışmaların yapılması hipertansiyon mikrobiyota ilişkisi ve buna yönelik tedavi modalitelerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

VI. SONUÇLAR

1.Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, ağırlık (p), boy (p), VKİ (p) açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

2.Hasta ve kontrol grubu arasında doğum şekli ve doğum haftası arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

3.Hasta ve kontrol grubu arasında hastanede yatış öyküsü, gastroenterit öyküsü, kabızlık öyküsünde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak antibiyotik kullanımı açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmıştır.

4.Hasta ve kontrol grubu arasında probiyotik kullanımı, beslenme içeriğinde probiyotik alımı ve anne sütü alımları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

5.Hasta ve kontrol grupları ailede hipertansiyon varlığı açısından sorgulanmış ve hasta grubunda anlamlı olarak aile öyküsü daha fazla saptanmıştır.

6.Hasta grubunda laboratuvar parametreleri değerlendirilmiş ve ürik asit yüksekliği ile lipid profilinde bozulma daha yüksek oranda saptanmıştır.

7.Hasta grubunun tedavi rejimi incelendiğinde tamamında nonfarmakolojik tedavi uygulandığı, büyük kısmına farmakolojik tedavi verildiği ve bu hastalarda ise en sık ACE inhibitörü kullanıldığı gözlenmiştir.

8.Hasta grubu uç organ hasarı açısından değerlendirildiğinde LVH'si %45 ve HTRP %5 oranında saptanmıştır.

9.Hasta grubu uç organ hasarı açısından değerlendirildiğinde Carotis Doppler USG'de patoloji %40 ve Renal Doppler USG'de patoloji %0 oranında saptanmıştır.

10.Hasta ve kontrol grubu arasında mikrobiyota çeşitliliği değerlendirildiğinde alem, şube, sınıf, takım, aile ve cins düzeyinde hasta grubunda anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak çocuklarda hipertansiyon hastalığı varlığında mikrobiyotadaki çeşitliliği azalmıştır.

11.Hasta ve kontrol grubu alem düzeyinde değerlendirildiğinde hasta grubunda Bacteriodes ve Firmicutes anlamlı düzeyde düşük saptanmışken, Proteobacteria ve Firmicutes/Bacteriodes oranı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bulgular hasta grubunda disbiyozun gerçekleştiğini göstermektedir.

12.Hasta ve kontrol grubu sınıf düzeyinde değerlendirildiğinde negativicutes oranı hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

13.Hasta ve kontrol grubu takım düzeyinde değerlendirildiğinde clostridiales oranı hasta grubunda düşük saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

14.Hasta ve kontrol grubu aile düzeyinde değerlendirildiğinde hasta grubunda ruminococcaceae oranı düşük saptanmışken, veillonellaceae yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

15.Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubu aile düzeyinde değerlendirildiğinde enterobacteriaceae oranı hasta grubunda yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

16.Hasta ve kontrol grubu cins düzeyinde incelendiğinde faecalibacterium oranı hasta grubunda yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

17.Hasta ve kontrol grubunun Shannon ile Simpson endeksi değerlendirildiğinde hasta grubunda daha düşük saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bu bulgular hasta grubunda mikrobiyotadaki çeşitliliğin azaldığını göstermektedir.

18.Çalışmaya katılan bireylerin doğum haftası ve taksonomik ilişkisi değerlendirildiğinde preterm doğanlarda çeşitlilik daha az saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

19.Çalışmaya katılan bireylerin doğum şekli ve taksonomik ilişkisi değerlendirildiğinde takım, aile ve cins düzeyinde sezeryan ile doğanlarda istatistiksel olarak çeşitlilik daha az saptanmıştır.

VII. ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Hipertansiyon, kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle tek bir etiyoloji veya patofizyolojik mekanizmanın sorumlu olmadığı multifaktöriyel bir hastalıktır.

Mikrobiyotanın fonksiyonel ve kompozisyonel değişikliğinin birçok hastalıkla ilişkisi olduğu düşünülmektedir.

Mikrobiyota ve kan basıncı arasındaki bağlantı oldukça karışıktır. Mikrobiyotanın kan basıncını direkt ya da indirekt yollarla etkileyebileceği düşünülmektedir. Bağırsak bakterilerinin miktarında meydana gelen değişim ile; lipid hidrolizinde artma, kalori alımında artma, glukozun geri emiliminde artma, gastrin salınımında artma, TMAO'da artma ve kısa zincirli yağ asitlerinde azalma meydana gelir. Tüm bunların yol açtığı karmaşık mekanizmalar ile de hipertansiyon gelişimine yol açar.

Önlenebilir metabolik hastalıklardan olan hipertansiyonun patogenezi tam aydınlatılamamış olup, multipl etyolojik faktörden etkilendiği, mikrobiyota değişikliklerinin de bunlardan biri olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, primer hipertansiyonu olan bireyler ile sağlıklı bireylerin intestinal mikrobiyotası karşılaştırılarak farklılığın belirlenmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ/YÖNTEM: Çalışma Nisan 2021 ile Nisan 2022 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Hasta Çocuk Polikliniği'ne başvuran 18 yaş altı 20 sağlıklı çocuk ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne başvuran 18 yaş altı 20 primer hipertansiyon hastası arasında yürütüldü. Tüm istatistiksel analizler SPSS 23.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya 18 yaşından küçük 20 sağlıklı kontrol ve 20 hipertansiyon hastası çocuk dahil edildi. Çalışmada yaş, boy, ağırlık, VKİ gibi demografik özellikler açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Hastaların özgeçmiş özellikleri sorgulandığında hasta ve kontrol grubunda doğum şekli ve doğum haftası açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hastaların soygeçmiş özellikleri sorgulandığında hipertansif çocukların ailelerinde HT varlığı istatistiksel olarak daha anlamlı saptandı ($p<0.05$). Hastaların kullandıkları tedavi yöntemleri değerlendirildiğinde tamamının nonfarmakolojik yöntemlerle tedavi aldığı, farmakolojik tedavi alanların çoğunlukla monoterapi ile kontrol altında olduğu ve en sık kullanılan ilaç grubunun ACEİ olduğu saptandı. Hasta grubunda laboratuvar sonuçları incelendiğinde hasta grubunun çoğunda ürik asit yüksekliği saptanırken daha az bir kısmında lipid profilinde yükseklik, 24 saatlik idrarda proteinüri saptandı. Hipertansiyon hastaları uç organ hasarı açısından incelendiğinde renal hasar hiçbirinde görülmezken, LVH %45'inde ve HTRP %5'inde saptandı. Hasta ve kontrol gruplarının mikrobiyota çeşitliliği karşılaştırıldığında; tüm taksonomik birimlerde (alem, şube, sınıf, takım, aile, cins) çeşitliliğin hasta grubunda anlamlı düzeyde daha az olduğu görüldü ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubu alem düzeyinde değerlendirildiğinde Bacteriodes ve Firmicutes hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük saptanmışken Proteobacteria ve Firmicutes/Bacteriodes oranı hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Sınıf düzeyinde incelendiğinde negativicutes oranı hasta grubunda anlamlı düzeyde düşükken aile düzeyinde değerlendirildiğinde enterobacteriaceae oranı hasta grubunda yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubunun Shannon ile Simpson endeksi değerlendirildiğinde hasta grubunda daha düşük saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$).

SONUÇ: Çalışmamızda sağlıklı bireyler ve hipertansif bireyler arasındaki mikrobiyota çeşitliliği gösteren veriler sunulmaktadır. Hipertansif bireylerde mikrobiyotadaki çeşitliliğin azalması disbiyozisin önemini vurgulamaktadır. Bu bulgular ışığında disbiyozisin engellenmesiyle hipertansiyonun önüne geçilebilir ve yeni tedavi modaliteleri geliştirilebilir.

VIII. İNGİLİZCE ÖZET

INTRODUCTION AND PURPOSE: Hypertension is a multifactorial disease for which no single etiology or pathophysiological mechanism is responsible because there are many factors that determine blood pressure and interact with each other.

It is thought that the functional and compositional changes of the microbiota are associated with many diseases. In recent studies, it has been reported that the changing gut microbiota plays a role in the development of many diseases such as obesity, colorectal cancer, inflammatory bowel diseases, and hypertension.

The link between the microbiota and blood pressure is rather mixed. It is thought that the microbiota may affect blood pressure directly or indirectly. With the change in the amount of intestinal bacteria; Increase in lipid hydrolysis, increase in calorie intake, increase in glucose reabsorption, increase in gastrin secretion, increase in TMAO and decrease in short-chain fatty acids occur. With the complex mechanisms caused by all these, it leads to the development of hypertension.

The pathogenesis of hypertension, which is one of the preventable metabolic diseases, has not been fully elucidated, and it is thought that it is affected by multiple etiological factors and microbiota changes may be one of them.

In this study, we aimed to determine the difference by comparing the intestinal microbiota of individuals with primary hypertension and healthy individuals.

MATERIAL/METHOD: The study was conducted between April 2021 and April 2022 with 20 healthy children under the age of 18 who applied to the Pediatric Polyclinic of Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine, and 20 primary children under the age of 18 who applied to the Pediatric Nephrology Polyclinic of Manisa Celal Bayar University

Faculty of Medicine, conducted among patients with hypertension. All statistical analyzes were performed using the SPSS 23.0 package program.

RESULTS: 20 healthy controls and 20 children with hypertension under 18 years of age were included in the study. In the study, no significant difference was found in terms of demographic characteristics such as age, height, weight and BMI ($p>0.05$). When the background characteristics of the patients were questioned, no significant difference was found between the patient and control groups in terms of delivery type and week of delivery ($p>0.05$).

When the familial characteristics of the patients were questioned, the presence of HT in the families of hypertensive children was found to be statistically more significant ($p<0.05$). When the treatment methods used by the patients were evaluated, it was found that all of them were treated with non-pharmacological methods, those who received pharmacological treatment were mostly under control with monotherapy, and the most commonly used drug group was ACEI. When the laboratory results in the patient group were examined, uric acid elevation was found in most of the patient group, while an elevated lipid profile and proteinuria in the 24-hour urine were found in a minority of them. When hypertension patients were examined in terms of end-organ damage, renal damage was not observed in any of them, while LVH was detected in 45% and HTRP in 5%. When the microbiota diversity of the patient and control groups was compared; In all taxonomic units (kingdom, branch, class, order, family, genus) diversity was found to be significantly less in the patient group ($p<0.05$). When the patient and control groups were evaluated at the kingdom level, Bacteriodes and Firmicutes were found to be significantly higher in the control group, while Proteobacteria and Firmicutes/ Bacteriodes rate was found to be significantly higher in the patient group ($p<0.05$). When evaluated at the class level, the rate of negativicutes was significantly lower in the patient group, while the rate of enterobacteriaceae was found to be high in the patient group when evaluated at the family level ($p<0.05$). When the Shannon and Simpson

index of the patient and control groups were evaluated, it was found to be lower in the patient group and statistically significant ($p < 0.05$).

CONCLUSION: In our study, data showing the diversity of microbiota between healthy individuals and hypertensive individuals are presented. The decrease in microbiota diversity in hypertensive individuals emphasizes the importance of dysbiosis. In the light of these findings, hypertension can be prevented by preventing dysbiosis and new treatment modalities can be developed.



IX. EKLER

EK-1

Hasta adı-soyadı:

Doğum tarihi:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Boy: cm (.....p) Kilo: kg (.....p) VKI:

Doğum şekli: NSVD ☐ Sezeryen ☐

Gestasyonel yaş: Term ☐ Preterm ☐

Hastanede yatış öyküsü:

Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı: Var ☐ Yok ☐

Son 3 ay içinde gastroenterit öyküsü: Var ☐ Yok ☐

Son 3 ay içinde kabızlık öyküsü: Var ☐ Yok ☐

Probiyotik kullanımı:

Beslenme alışkanlıkları

(probiyotik kullanımı: meyve, meyve suyu, kefir, sirke, medikal ürün): Var ☐ Yok ☐

Anne sütü ile beslenme : Var ☐ Yok ☐

Aşı: Aşı takvimine uygun ☐ Aşı takvimine uygun değil ☐

Ailede Hipertansiyon hastalığı: Var ☐ Yok ☐

Hipertansiyon hastalığı tanısının süresi: 1 yıldan az ☐ 1-5 yıl ☐ 5 yıldan fazla ☐

Hipertansiyon için ilaç kullanımı: Var ☐ Yok ☐

İlaçla tansiyon takibi: Regüle ☐ | Regüle değil ☐

Hipertansiyon için kullanılan ilaçlar:

Hipertansiyon hastalığına bağlı göz tutulumu: Var ☐ Yok ☐

Hipertansiyona bağlı kardiyak etkilenme : Var ☐ Yok ☐

ABPM: Normotansif ☐ Hipertansif ☐

Renal doppler USG: Normal ☐ Patolojik ☐

Carotis doppler USG: Normal ☐ Patolojik ☐

Ürik asit yüksekliği: Var ☐ Yok ☐

24 saatlik idrarda proteinüri: Var ☐ Yok ☐

GFR: Normal ☐ Anormal ☐

Lipid profili: Normal ☐ Anormal ☐

X. KAYNAKÇA

1. Düşünsel, R., & Baştuğ, F. (2018). Çocuk Nefroloji El Kitabı.
2. Flynn, J. T., Kaelber, D. C., Baker-Smith, C. M., Blowey, D., Carroll, A. E., Daniels, S. R., ... Flinn, S. K. (2017). Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, 140(3).
3. Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 148(6), 1258–1270.
4. Taneja, V. (2014). Arthritis susceptibility and the gut microbiome. *FEBS letters*, 588(22), 4244–4249.
5. Cenit, M. C., Olivares, M., Codoñer-Franch, P., & Sanz, Y. (2015). Intestinal microbiota and celiac disease: cause, consequence or co-evolution? *Nutrients*, 7(8), 6900–6923.
6. Mell, B., Jala, V. R., Mathew, A. V., Byun, J., Waghulde, H., Zhang, Y., ... Joe, B. (2015). Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiological genomics*, 47(6), 187–197.
7. Lurbe, E., Agabiti-Rosei, E., Cruickshank, J. K., Dominiczak, A., Erdine, S., Hirth, A., ... Pall, D. (2016). 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension*, 34(10), 1887–1920.
8. Dionne, J. M., Abitbol, C. L., & Flynn, J. T. (2012). Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatric nephrology*, 27(1), 17–32.
9. Lurbe, E., Torro, I., Alvarez, V., Nawrot, T., Paya, R., Redon, J., & Staessen, J. A. (2005). Prevalence, Persistence, and Clinical Significance of Masked Hypertension in Youth. *Hypertension*, 45(4), 493–498.
10. Mitsniefes, M., Flynn, J., Cohn, S., Samuels, J., Blydt-Hansen, T., Saland, J., ... Warady, B. (2010). Masked Hypertension Associates with Left Ventricular Hypertrophy in Children with CKD. *Journal of the American Society*

of Nephrology : JASN, 21(1), 137–144.

11. Stabouli, S., Kotsis, V., Toumanidis, S., Papamichael, C., Constantopoulos, A., & Zakopoulos, N. (2005). White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage. *Pediatric Nephrology*, 20(8), 1151–1155.
12. Furusawa, É. A., Filho, U. D., Junior, D. M., & Koch, V. H. (2011). Home and Ambulatory Blood Pressure to Identify White Coat and Masked Hypertension in the Pediatric Patient. *American Journal of Hypertension*, 24(8), 893–897.
13. Swartz, S. J., Srivaths, P. R., Croix, B., & Feig, D. I. (2008). Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure monitoring in the initial evaluation of hypertension in children. *Pediatrics*, 122(6), 1177–1181.
14. Kavey, R.-E. W., Kveselis, D. A., Atallah, N., & Smith, F. C. (2007). White Coat Hypertension in Childhood: Evidence for End-Organ Effect. *The Journal of Pediatrics*, 150(5), 491–497.
15. Briasoulis, A., Androulakis, E., Palla, M., Papageorgiou, N., & Tousoulis, D. (2016). White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 34(4), 593–599.
16. Valent-Morić, B., Žigman, T., Žaja-Franulović, O., Malenica, M., & Ćuk, M. (2012). The importance of ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Acta clinica Croatica*, 51(1), 59–63.
17. Flynn, J. T., Daniels, S. R., Hayman, L. L., Maahs, D. M., McCrindle, B. W., Mitsnefes, M., ... Urbina, E. M. (2014). Update: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, 63(5), 1116–1135.
18. Bucher, B. S., Ferrarini, A., Weber, N., Bullo, M., Bianchetti, M. G., & Simonetti, G. D. (2013). Primary hypertension in childhood. *Current hypertension reports*, 15(5), 444–452.
19. Sumboonnanonda, A., Chongcharoensuk, C., Supavekin, S., & Pattaragarn, A. (2006). Persistent Hypertension in Thai Children: Etiologies and Outcome, 89, 5.
20. Brady, T., Stefani-Glücksberg, A., & Simonetti, G. D. (2019). Management of high blood pressure in children: Similarities and differences between US and European guidelines. *Pediatric nephrology (Berlin,*

Germany), 34(3), 405–412.

21. Ogden, C. L., Carroll, M. D., Lawman, H. G., Fryar, C. D., Kruszon-Moran, D., Kit, B. K., & Flegal, K. M. (2016). Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988-1994 through 2013-2014. *Jama*, 315(21), 2292–2299.

22. Chiolerio, A., Cachat, F., Burnier, M., Paccaud, F., & Bovet, P. (2007). Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight. *Journal of hypertension*, 25(11), 2209–2217.

23. Akgun, C., Dogan, M., Akbayram, S., Tuncer, O., Peker, E., Taskin, G., ... Arslan, D. (2010). The incidence of asymptomatic hypertension in school children. *Journal of Nippon Medical School*, 77(3), 160–165.

24. IRMAK, H., YARDIM, N., KEKLİK, K., & TEMEL, F. (2018). Bebek, Çocuk, Ergen İzlem Protokolleri. Sağlık Bakanlığı yayınları.

25. Hansen, M. L., Gunn, P. W., & Kaelber, D. C. (2007). Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *Jama*, 298(8), 874–879.

26. Skinner, A. C., Perrin, E. M., Moss, L. A., & Skelton, J. A. (2015). Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *New England Journal of Medicine*, 373(14), 1307–1317.

27. Zhang, T., Zhang, H., Li, S., Li, Y., Liu, Y., Fernandez, C., ... Chen, W. (2016). Impact of adiposity on incident hypertension is modified by insulin resistance in adults: longitudinal observation from the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*, 67(1), 56–62.

28. Koebnick, C., Black, M. H., Wu, J., Martinez, M. P., Smith, N., Kuizon, B., ... Jacobsen, S. J. (2013). High blood pressure in overweight and obese youth: implications for screening. *The Journal of Clinical Hypertension*, 15(11), 793–805.

29. Parker, E. D., Sinaiko, A. R., Kharbanda, E. O., Margolis, K. L., Daley, M. F., Trower, N. K., ... Magid, D. J. (2016). Change in weight status and development of hypertension. *Pediatrics*, 137(3).

30. Stabouli, S., Kotsis, V., Papamichael, C., Constantopoulos, A., & Zakopoulos, N. (2005). Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-medial thickness. *The Journal of*

pediatrics, 147(5), 651–656.

31. Barba, G., Troiano, E., Russo, P., Strazzullo, P., & Siani, A. (2006). Body mass, fat distribution and blood pressure in Southern Italian children: results of the ARCA project. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*, 16(4), 239–248.

32. Redwine, K. M., Acosta, A. A., Poffenbarger, T., Portman, R. J., & Samuels, J. (2012). Development of hypertension in adolescents with pre-hypertension. *The Journal of pediatrics*, 160(1), 98–103.

33. Öztürk Z. (2013). Esansiyel hipertansiyon nedeniyle izlemde olan obez, fazla kilolu ve normal kilolu 18 yaş altı hastaların retrospektif değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi, Ankara.

34. Bereket, A., & Atay, Z. (2012). Current status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 4(1), 1.

35. Falkner, B., Gidding, S. S., Ramirez-Garnica, G., Wiltrout, S. A., West, D., & Rappaport, E. B. (2006). The relationship of body mass index and blood pressure in primary care pediatric patients. *The Journal of pediatrics*, 148(2), 195–200.

36. Lloyd-Jones, D. M., Hong, Y., Labarthe, D., Mozaffarian, D., Appel, L. J., Van Horn, L., ... Tomaselli, G. F. (2010). Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*, 121(4), 586–613.

37. Perng, W., Rifas-Shiman, S. L., Kramer, M. S., Haugaard, L. K., Oken, E., Gillman, M. W., & Belfort, M. B. (2016). Early weight gain, linear growth, and mid-childhood blood pressure: a prospective study in project viva. *Hypertension*, 67(2), 301–308.

38. Au, C. T., Ho, C. K. W., Wing, Y. K., Lam, H. S., & Li, A. M. (2014). Acute and chronic effects of sleep duration on blood pressure. *Pediatrics*, 133(1), e64–e72.

39. Archbold, K. H., Vasquez, M. M., Goodwin, J. L., & Quan, S. F. (2012). Effects of sleep patterns and obesity on increases in blood pressure in a 5-year period: report from the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea

Study. *The Journal of pediatrics*, 161(1), 26–30.

40. Flynn, J. T., Mitsnefes, M., Pierce, C., Cole, S. R., Parekh, R. S., Furth, S. L., & Warady, B. A. (2008). Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study.

Hypertension, 52(4), 631–637.

41. Samuels, J., Ng, D., Flynn, J. T., Mitsnefes, M., Poffenbarger, T., Warady, B. A., & Furth, S. (2012). Ambulatory blood pressure patterns in children with chronic kidney disease. *Hypertension*, 60(1), 43–50.

42. If, S., & Jt, F. (2005). Hypertension in children with chronic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*, 12(4).

43. IBM Explorys Solutions | Watson Health | IBM. (n.d.). Retrieved 4 January 2022, from <https://www.ibm.com/watson-health/about/explorys>

44. Baracco, R., Kapur, G., Mattoo, T., Jain, A., Valentini, R., Ahmed, M., & Thomas, R. (2012). Prediction of primary vs secondary hypertension in children. *The Journal of Clinical Hypertension*, 14(5), 316–321.

45. Geary, D. F., & Schaefer, F. (2008). *Comprehensive Pediatric Nephrology E-Book: Text with CD-ROM*. Elsevier Health Sciences.

46. Home | NAPRTCS. (n.d.). Retrieved 22 April 2022, from <https://naprtcs.org/>

47. Eriksson, J., Forsen, T., Tuomilehto, J., Osmond, C., & Barker, D. (2000). Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension*, 36(5), 790–794.

48. Ben-Shlomo, Y., McCarthy, A., Hughes, R., Tilling, K., Davies, D., & Davey Smith, G. (2008). Immediate postnatal growth is associated with blood pressure in young adulthood: the Barry Caerphilly Growth Study. *Hypertension*, 52(4), 638–644.

49. Davis, E. F., Lazdam, M., Lewandowski, A. J., Worton, S. A., Kelly, B., Kenworthy, Y., ... Sargent, I. (2012). Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. *Pediatrics*, 129(6), e1552–e1561.

50. Martin, R. M., Ness, A. R., Gunnell, D., Emmett, P., & Smith, G. D. (2004). Does breast-feeding in infancy lower blood pressure in childhood? The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Circulation*,

109(10), 1259–1266.

51. Chen, X., & Wang, Y. (2008). Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*, 117(25), 3171–3180.
52. Tracy, R. E., Newman III, W. P., Wattigney, W. A., Srinivasan, S. R., Strong, J. P., & Berenson, G. S. (1995). Histologic features of atherosclerosis and hypertension from autopsies of young individuals in a defined geographic population: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*, 116(2), 163–179.
53. De Simone, G., Devereux, R. B., Daniels, S. R., Koren, M. J., Meyer, R. A., & Laragh, J. H. (1995). Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 25(5), 1056–1062.
54. DANIELS, S. R., Flynn, J. T., Gidding, S. S., & Green, L. A. (1996). The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health
55. Savoca, M. R., MacKey, M. L., Evans, C. D., Wilson, M., Ludwig, D. A., & Harshfield, G. A. (2005). Association of ambulatory blood pressure and dietary caffeine in adolescents. *American journal of hypertension*, 18(1), 116–120.
56. Pickering, T. G., Hall, J. E., Appel, L. J., Falkner, B. E., Graves, J., Hill, M. N., ... Roccella, E. J. (2005). Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the. *Hypertension*, 45(1), 142–161.
57. McNiece, K. L., Poffenbarger, T. S., Turner, J. L., Franco, K. D., Sorof, J. M., & Portman, R. J. (2007). Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *The Journal of pediatrics*, 150(6), 640–644.
58. Ostchega, Y., Prineas, R. J., Nwankwo, T., & Zipf, G. (2011). Assessing blood pressure accuracy of an aneroid sphygmomanometer in a national survey environment. *American journal of hypertension*, 24(3), 322–327.
59. Falkner, B. (2012). Hypertension in children and adolescents. *Pediatric*

Cardiovascular Medicine, 938–953.

60. Stergiou, G. S., Alamara, C. V., Salgami, E. V., Vaindirlis, I. N., Dacou-Voutetakis, C., & Mountokalakis, T. D. (2005). Reproducibility of home and ambulatory blood pressure in children and adolescents. *Blood pressure monitoring*, 10(3), 143–147.
61. Brewer, E. D. (2009). Evaluation of Hypertension in Childhood Diseases. In E. Avner, W. Harmon, P. Niaudet, & N. Yoshikawa (Eds.), *Pediatric Nephrology: Sixth Completely Revised, Updated and Enlarged Edition* (pp. 1521–1540). Berlin, Heidelberg: Springer.
62. Duncombe, S. L., Voss, C., & Harris, K. C. (2017). Oscillometric and auscultatory blood pressure measurement methods in children: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension*, 35(2), 213–224.
63. buyan necla. (n.d.). Çocukluk çağı hipertansiyonu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2008;4(1):72-93.
64. Salih Kavukçu, Dilek Güneş. (n.d.). Çocuklarda Kan Basıncı Ölçümü ve Hipertansiyon Tanımı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 2004;13(1):50-6.
65. Candan, C., & Çalışkan, S. (2005). Çocukluk çağında hipertansiyona yaklaşım Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*, 40(1), 15–22.
66. Leblanc, M.-É., Croteau, S., Ferland, A., Bussieres, J., Cloutier, L., Hould, F.-S., ... Poirier, P. (2013). Blood pressure assessment in severe obesity: validation of a forearm approach. *Obesity*, 21(12), E533–E541.
67. Uen, S., Fimmers, R., Brieger, M., Nickenig, G., & Mengden, T. (2009). Reproducibility of wrist home blood pressure measurement with position sensor and automatic data storage. *BMC cardiovascular disorders*, 9(1), 1–9.
68. Altunkan, Ş., Genç, Y., & Altunkan, E. (2007). A comparative study of an ambulatory blood pressure measuring device and a wrist blood pressure monitor with a position sensor versus a mercury sphygmomanometer. *European journal of internal medicine*, 18(2), 118–123.
69. Wankum, P. C., Thurman, T. L., Holt, S. J., Hall, R. A., Simpson, P. M., & Heulitt, M. J. (2004). Validation of a noninvasive blood pressure monitoring device in normotensive and hypertensive pediatric intensive care patients. *Journal of clinical monitoring and computing*, 18(4), 253–263.
70. Cua, C. L., Thomas, K., Zurakowski, D., & Laussen, P. C. (2005). A

comparison of the Vasotrac with invasive arterial blood pressure monitoring in children after pediatric cardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 100(5), 1289–1294.

71. Stergiou, G. S., Nasothimiou, E. G., Giovas, P. P., & Rarra, V. C. (2009). Long-term reproducibility of home vs. office blood pressure in children and adolescents: the Arsakeion school study. *Hypertension Research*, 32(4), 311–315.
72. Kollias, A., Dafni, M., Poulidakis, E., Ntineri, A., & Stergiou, G. S. (2014). Out-of-office blood pressure and target organ damage in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension*, 32(12), 2315–2331.
73. Stergiou, G. S., Nasothimiou, E., Giovas, P., Kapoyiannis, A., & Vazeou, A. (2008). Diagnosis of hypertension in children and adolescents based on home versus ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of hypertension*, 26(8), 1556–1562.
74. Wühl, E., Hadtstein, C., Mehls, O., & Schaefer, F. (2004). Home, clinic, and ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic renal failure. *Pediatric research*, 55(3), 492–497.
75. Stergiou, G. S., Yiannes, N. G., Rarra, V. C., & Panagiotakos, D. B. (2007). Home blood pressure normalcy in children and adolescents: the Arsakeion School study. *Journal of hypertension*, 25(7), 1375–1379.
76. Otrowska-Nawarycz, L., & Nawarycz, T. (2007). Prevalence of excessive body weight and high blood pressure in children and adolescents in the city of Lodz. *Kardiologia Polska*, 65(9), 1079–87.
77. Soergel, M., Kirschstein, M., Busch, C., Danne, T., Gellermann, J., Holl, R., ... Rascher, W. (1997). Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *The Journal of pediatrics*, 130(2), 178–184.
78. Malbora, B., Baskin, E., Bayrakci, U. S., Agras, P. I., Cengiz, N., & Haberal, M. (2010). Ambulatory blood pressure monitoring of healthy schoolchildren with a family history of hypertension. *Renal failure*, 32(5), 535–540.
79. Macumber, I., & Flynn, J. T. (2016). Ambulatory blood pressure

monitoring in children and adolescents. In *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics* (pp. 227–252). Springer.

80. Salice, P., Ardissino, G., Zanchetti, A., Ghiglia, S., Colli, A. M., Galli, M. A., ... Edefonti, A. (2010). Age-dependent differences in office (OBP) vs ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in hypertensive children and adolescents: 8C. 03. *Journal of Hypertension*, 28, e423–e424.
81. Seeman, T., Palyzová, D., Dušek, J., & Janda, J. (2005). Reduced nocturnal blood pressure dip and sustained nighttime hypertension are specific markers of secondary hypertension. *The Journal of pediatrics*, 147(3), 366–371.
82. Bjelakovic, B., Jaddoe, V. W., Vukomanovic, V., Lukic, S., Prijic, S., Krstic, M., ... Velickovic, A. (2015). The relationship between currently recommended ambulatory systolic blood pressure measures and left ventricular mass index in pediatric hypertension. *Current hypertension reports*, 17(4), 25.
83. Brady, T. M., Fivush, B., Flynn, J. T., & Parekh, R. (2008). Ability of blood pressure to predict left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension. *The Journal of pediatrics*, 152(1), 73–78.
84. McNiece, K. L., Gupta-Malhotra, M., Samuels, J., Bell, C., Garcia, K., Poffenbarger, T., ... Portman, R. J. (2007). Left ventricular hypertrophy in hypertensive adolescents: analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria. *Hypertension*, 50(2), 392–395.
85. Richey, P. A., DiSessa, T. G., Hastings, M. C., Somes, G. W., Alpert, B. S., & Jones, D. P. (2008). Ambulatory blood pressure and increased left ventricular mass in children at risk for hypertension. *The Journal of pediatrics*, 152(3), 343–348.
86. Conkar, S., Yilmaz, E., Hacıkara, Ş., Bozabalı, S., & Mir, S. (2015). Is daytime systolic load an important risk factor for target organ damage in pediatric hypertension? *The Journal of Clinical Hypertension*, 17(10), 760–766.
87. Geary, D. F., & Schaefer, F. (2008). *Comprehensive pediatric nephrology* (1st ed.).

88. Awazu M., Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, & Yoshikawa N. (2009). *Pediatric Nephrology*, six edition. Berlin Heidelberg, Springer Springer Verlag. 2009;1457-541 (6th ed.).
89. Petersson, M. J., Rundqvist, B., Johansson, M., Eisenhofer, G., Lambert, G., Herlitz, H., ... Friberg, P. (2002). Increased cardiac sympathetic drive in renovascular hypertension. *Journal of hypertension*, 20(6), 1181–1187.
90. Oparil, S., Zaman, M. A., & Calhoun, D. A. (2003). Pathogenesis of Hypertension. *Annals of Internal Medicine*, 139(9), 761.
91. Black, H. R., & Elliott, W. (2012). *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease E-Book*. Elsevier Health Sciences.
92. Awazu, M. (2009). Epidemiology of hypertension. In *Pediatric nephrology*.
93. Volpe, M., Mele, A. F., Indolfi, C., De Luca, N., Lembo, G., Focaccio, A., ... Trimarco, B. (1987). Hemodynamic and hormonal effects of atrial natriuretic factor in patients with essential hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 10(4), 787–793.
94. Vallance, P., Collier, J., & Moncada, S. (1989). Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *The Lancet*, 334(8670), 997–1000.
95. Krushkal, J., Ferrell, R., Mockrin, S. C., Turner, S. T., Sing, C. F., & Boerwinkle, E. (1999). Genome-wide linkage analyses of systolic blood pressure using highly discordant siblings. *Circulation*, 99(11), 1407–1410.
96. Wu, Q., Xu-Cai, Y. O., Chen, S., & Wang, W. (2009). Corin: new insights into the natriuretic peptide system. *Kidney international*, 75(2), 142–146.
97. Levey, G. S., & Klein, I. (1990). Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *The American journal of medicine*, 88(6), 642–646.
98. Vehaskari, V. M. (2009). Heritable forms of hypertension. *Pediatric Nephrology*, 24(10), 1929–1937.
99. Falkner, B., Gidding, S. S., Ramirez-Garnica, G., Wiltrout, S. A., West, D., & Rappaport, E. B. (2006). The relationship of body mass index and blood

pressure in primary care pediatric patients. *The Journal of pediatrics*, 148(2), 195–200.

100. Manzoli, L., Ripari, P., Rotolo, S., Di Giacinto, G., Bellomo, R. G., Sorgentone, S., ... Vecchiet, L. (2005). Prevalence of obesity, overweight and hypertension in children and adolescents from Abruzzo, Italy. *Annali di igiene: medicina preventiva e di comunita*, 17(5), 419–431.

101. Özdamar, Ü. (2009). Dirençli hipertansiyon, (1), 35–40.

102. Weinberger, M. H., Miller, J. Z., & Luft, F. C. (1985). Sodium and blood pressure: an overview. In *Children's Blood Pressure: Report of the 88th Ross Conference on Pediatric Research*. Columbus, OH, Ross Laboratories (pp. 77–85).

103. Çivilibal, M. (2013). Çocuklarda hipertansiyona yaklaşım. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tip Bulteni*, 51(2).

104. Wyszynska, T., Cichocka, E., Wieteska-Klimczak, A., Jobs, K., & Januszewicz, P. (1992). A single pediatric center experience with 1025 children with hypertension. *Acta Paediatrica*, 81(3), 244–246.

105. Kapur, G., Ahmed, M., Pan, C., Mitsnefes, M., Chiang, M., & Mattoo, T. K. (2010). Secondary hypertension in overweight and stage 1 hypertensive children: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium report. *The Journal of Clinical Hypertension*, 12(1), 34–39.

106. Flynn, J. T., & Alderman, M. H. (2005). Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center. *Pediatric nephrology*, 20(7), 961–966.

107. Gomes, R. S., Quirino, I. G., Pereira, R. M., Vitor, B. M., Leite, A. F., Oliveira, E. A., & e Silva, A. C. S. (2011). Primary versus secondary hypertension in children followed up at an outpatient tertiary unit. *Pediatric Nephrology*, 26(3), 441–447.

108. Timio, M., Venanzi, S., Lolli, S., Lippi, G., Verdura, C., Monarca, C., & Guerrini, E. (1995). 'Non-dipper' hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clinical nephrology*, 43(6), 382–387.

109. Coleman, D. M., Eliason, J. L., Ohye, R. G., & Stanley, J. C. (2012). Long-segment thoracoabdominal aortic occlusions in childhood. *Journal of vascular surgery*, 56(2), 482–485.

110. Hager, A., Kanz, S., Kaemmerer, H., Schreiber, C., & Hess, J. (2007). Coarctation Long-term Assessment (COALA): significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical repair of isolated coarctation of the aorta, even in the absence of restenosis and prosthetic material. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 134(3), 738–745.
111. Di Salvo, G., Castaldi, B., Baldini, L., Gala, S., Del Gaizo, F., D'andrea, A., ... Sarubbi, B. (2011). Masked hypertension in young patients after successful aortic coarctation repair: impact on left ventricular geometry and function. *Journal of human hypertension*, 25(12), 739–745.
112. Flynn, J., Zhang, Y., Solar-Yohay, S., & Shi, V. (2012). Clinical and demographic characteristics of children with hypertension. *Hypertension*, 60(4), 1047–1054.
113. Lodish, M. B., Sinaii, N., Patronas, N., Batista, D. L., Keil, M., Samuel, J., ... Stratakis, C. A. (2009). Blood pressure in pediatric patients with Cushing syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(6), 2002–2008.
114. Grossman, A., Messerli, F. H., & Grossman, E. (2015). Drug induced hypertension—An unappreciated cause of secondary hypertension. *European journal of pharmacology*, 763, 15–22.
115. Nawrot, T. S., Hond, E. D., Fagard, R. H., Hoppenbrouwers, K., & Staessen, J. A. (2003). Blood pressure, serum total cholesterol and contraceptive pill use in 17-year-old girls. *European Journal of Preventive Cardiology*, 10(6), 438–442.
116. Le-Ha, C., Beilin, L. J., Burrows, S., Huang, R.-C., Oddy, W. H., Hands, B., & Mori, T. A. (2013). Oral contraceptive use in girls and alcohol consumption in boys are associated with increased blood pressure in late adolescence. *European journal of preventive cardiology*, 20(6), 947–955.
117. Samuels, J. A., Franco, K., Wan, F., & Sorof, J. M. (2006). Effect of stimulants on 24-h ambulatory blood pressure in children with ADHD: a double-blind, randomized, cross-over trial. *Pediatric Nephrology*, 21(1), 92–95.
118. Gupta-Malhotra, M., Banker, A., Shete, S., Hashmi, S. S., Tyson, J. E., Barratt, M. S., ... Boerwinkle, E. (2015). Essential hypertension vs. secondary

- hypertension among children. *American journal of hypertension*, 28(1), 73–80.
119. Park, M. H., Falconer, C., Viner, R. M., & Kinra, S. (2012). The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obesity reviews*, 13(11), 985–1000.
120. Adler, A. J., Taylor, F., Martin, N., Gottlieb, S., Taylor, R. S., & Ebrahim, S. (2014). Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews*, (12).
121. Stein, D. J., Scott, K., Abad, J. M. H., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Angermeyer, M., ... Posada-Villa, J. (2010). Early childhood adversity and later hypertension: data from the World Mental Health Survey. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 22(1), 19.
122. Van Dijk, A. E., Van Eijsden, M., Stronks, K., Gemke, R. J., & Vrijkotte, T. G. (2012). The association between prenatal psychosocial stress and blood pressure in the child at age 5–7 years.
123. Alper Jr, A. B., Chen, W., Yau, L., Srinivasan, S. R., Berenson, G. S., & Hamm, L. L. (2005). Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *hypertension*, 45(1), 34–38.
124. Flynn, J. T. (2016). Microalbuminuria in children with primary hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 18(10), 962.
125. Daniels, S. R. (2004). Sequelae of hypertension in children and adolescents. In *Pediatric Hypertension* (pp. 213–223). Springer.
126. Sanad, M., & Gharib, A. (2011). Evaluation of microalbuminuria in obese children and its relation to metabolic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 26(12), 2193–2199.
127. Grossman, A., Prokupetz, A., Koren-Morag, N., Grossman, E., & Shamiss, A. (2012). Comparison of usefulness of Sokolow and Cornell criteria for left ventricular hypertrophy in subjects aged < 20 years versus > 30 years. *The American journal of cardiology*, 110(3), 440–444.
128. Yoon, E. Y., Cohn, L., Rocchini, A., Kershaw, D., Freed, G., Ascione, F., & Clark, S. (2012). Use of diagnostic tests in adolescents with essential hypertension. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 166(9), 857–862.
129. Killian, L., Simpson, J. M., Savis, A., Rawlins, D., & Sinha, M. D.

(2010). Electrocardiography is a poor screening test to detect left ventricular hypertrophy in children. *Archives of disease in childhood*, 95(10), 832–836.

130. Lamotte, C., Iliescu, C., Libersa, C., & Gottrand, F. (2011). Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. *European journal of pediatrics*, 170(6), 719–729.

131. Touboul, P.-J., Hennerici, M. G., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., Bornstein, N., ... Fatar, M. (2007). Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). *Cerebrovascular diseases*, 23(1), 75–80.

132. Sorof, J. M., Alexandrov, A. V., Garami, Z., Turner, J. L., Grafe, R. E., Lai, D., & Portman, R. J. (2003). Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. *Pediatric nephrology*, 18(10), 1020–1024.

133. Children, N. H. B. P. E. P. W. G. on H. B. P. in & Adolescents. (2004). The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, 114(Supplement_2), 555–576.

134. Castelli, P. K., Dillman, J. R., Kershaw, D. B., Khalatbari, S., Stanley, J. C., & Smith, E. A. (2014). Renal sonography with Doppler for detecting suspected pediatric renin-mediated hypertension—is it adequate? *Pediatric radiology*, 44(1), 42–49.

135. Litwin, M., Niemirska, A., Śladowska-Kozłowska, J., Wierzbicka, A., Janas, R., Wawer, Z. T., ... Feber, J. (2010). Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension. *Pediatric Nephrology*, 25(12), 2489–2499.

136. Urbina, E. M., Khoury, P. R., McCoy, C., Daniels, S. R., Kimball, T. R., & Dolan, L. M. (2011). Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *The Journal of Clinical Hypertension*, 13(5), 332–342.

137. Falkner, B., DeLoach, S., Keith, S. W., & Gidding, S. S. (2013). High risk blood pressure and obesity increase the risk for left ventricular hypertrophy in African-American adolescents. *The Journal of pediatrics*, 162(1), 94–100.

138. Stabouli, S., Kotsis, V., Rizos, Z., Toumanidis, S., Karagianni, C., Constantopoulos, A., & Zakopoulos, N. (2009). Left ventricular mass in

normotensive, prehypertensive and hypertensive children and adolescents. *Pediatric nephrology*, 24(8), 1545–1551.

139. Śladowska-Kozłowska, J., Litwin, M., Niemirska, A., Wierzbicka, A., Wawer, Z. T., & Janas, R. (2011). Change in left ventricular geometry during antihypertensive treatment in children with primary hypertension. *Pediatric nephrology*, 26(12), 2201–2209.

140. Güven, B., Eliaçık, K., & Kanık, A. (2017). Hypertension in Children and Adolescents: Diagnosis and Treatment in the Light of Recent Developments?, (5), 5–9.

141. Hacıhasanoğlu, R. (2009). Treatment compliance affecting factors in hypertension. *Türk Silahlı Kuvvetleri, Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 8(2), 167–172.

142. Ferraris, J. R., Ghezzi, L., Waisman, G., & Krmar, R. T. (2007). ABPM vs. office blood pressure to define blood pressure control in treated hypertensive paediatric renal transplant recipients. *Pediatric transplantation*, 11(1), 24–30.

143. Lande, M., & Flynn, J. T. (2009). Treatment of hypertension in children and adolescents. *Pediatric Nephrology*.

144. Wells, T. G., Portman, R., Norman, P., Haertter, S., Davidai, G., & Wang, F. (2010). Safety, efficacy, and pharmacokinetics of telmisartan in pediatric patients with hypertension. *Clinical pediatrics*, 49(10), 938–946.

145. Flynn, J. T., Meyers, K. E., Neto, J. P., de Paula Meneses, R., Zurowska, A., Bagga, A., ... Solar-Yohay, S. (2008). Efficacy and safety of the angiotensin receptor blocker valsartan in children with hypertension aged 1 to 5 years. *Hypertension*, 52(2), 222–228.

146. So, A., Duffy, D. L., Gordon, R. D., Jeske, Y. W., Lin-Su, K., New, M. I., & Stowasser, M. (2005). Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity. *Journal of hypertension*, 23(8), 1477–1484.

147. Gartenmann, A. C., Fossali, E., Von Vigier, R. O., Simonetti, G. D., Schmidtke, J., Edefonti, A., & Bianchetti, M. G. (2003). Better renoprotective effect of angiotensin II antagonist compared to dihydropyridine calcium channel blocker in childhood. *Kidney international*, 64(4), 1450–1454.

148. Flynn, J. T. (2005). Efficacy and safety of prolonged amlodipine treatment in hypertensive children. *Pediatric Nephrology*, 20(5), 631–635.
149. Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2007). The human microbiome project. *Nature*, 449(7164), 804–810.
150. Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical Journal*, 474(11), 1823–1836.
151. Miele, L., Giorgio, V., Alberelli, M. A., De Candia, E., Gasbarrini, A., & Grieco, A. (2015). Impact of gut microbiota on obesity, diabetes, and cardiovascular disease risk. *Current cardiology reports*, 17(12), 1–7.
152. Belenguer, A., Holtrop, G., Duncan, S. H., Anderson, S. E., Calder, A. G., Flint, H. J., & Lopley, G. E. (2011). Rates of production and utilization of lactate by microbial communities from the human colon. *FEMS microbiology ecology*, 77(1), 107–119.
153. Frank, D. N., St Amand, A. L., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., & Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(34), 13780–13785.
154. Eckburg, P. B., & Relman, D. A. (2007). The role of microbes in Crohn's disease. *Clinical Infectious Diseases*, 44(2), 256–262.
155. Herrema, H., IJzerman, R. G., & Nieuwdorp, M. (2017). Emerging role of intestinal microbiota and microbial metabolites in metabolic control. *Diabetologia*, 60(4), 613–617.
156. Suau, A., Bonnet, R., Sutren, M., Godon, J.-J., Gibson, G. R., Collins, M. D., & Doré, J. (1999). Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Applied and environmental microbiology*, 65(11), 4799–4807.
157. Gill, S. R., Pop, M., DeBoy, R. T., Eckburg, P. B., Turnbaugh, P. J., Samuel, B. S., ... Nelson, K. E. (2006). Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *science*, 312(5778), 1355–1359.
158. Mihajlovski, A., Alric, M., & Brugère, J.-F. (2008). A putative new order of methanogenic Archaea inhabiting the human gut, as revealed by molecular

- analyses of the *mcrA* gene. *Research in microbiology*, 159(7–8), 516–521.
159. Dridi, B., Henry, M., El Khechine, A., Raoult, D., & Drancourt, M. (2009). High prevalence of *Methanobrevibacter smithii* and *Methanosphaera stadtmanae* detected in the human gut using an improved DNA detection protocol. *PloS one*, 4(9), e7063.
160. Salonen, A., Nikkilä, J., Jalanka-Tuovinen, J., Immonen, O., Rajilić-Stojanović, M., Kekkonen, R. A., ... de Vos, W. M. (2010). Comparative analysis of fecal DNA extraction methods with phylogenetic microarray: effective recovery of bacterial and archaeal DNA using mechanical cell lysis. *Journal of microbiological methods*, 81(2), 127–134.
161. Scanlan, P. D., & Marchesi, J. R. (2008). Micro-eukaryotic diversity of the human distal gut microbiota: qualitative assessment using culture-dependent and-independent analysis of faeces. *The ISME journal*, 2(12), 1183–1193.
162. Ott, S. J., Kühbacher, T., Musfeldt, M., Rosenstiel, P., Hellmig, S., Rehman, A., ... Schreiber, S. (2008). Fungi and inflammatory bowel diseases: alterations of composition and diversity. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 43(7), 831–841.
163. Reyes, A., Haynes, M., Hanson, N., Angly, F. E., Heath, A. C., Rohwer, F., & Gordon, J. I. (2010). Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature*, 466(7304), 334–338.
164. Turnbaugh, P. J., Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Knight, R., & Gordon, J. I. (2009). The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Science translational medicine*, 1(6), 6ra14-6ra14.
165. Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *nature*, 444(7122), 1027–1031.
166. Jiménez, E., Fernández, L., Marín, M. L., Martín, R., Odriozola, J. M., Nueno-Palop, C., ... Rodríguez, J. M. (2005). Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Current microbiology*, 51(4), 270–274.
167. Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M.,

- Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(26), 11971–11975.
168. Knol, J., Boehm, G., Lidestri, M., Negretti, F., Jelinek, J., Agosti, M., ... Mosca, F. (2005). Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed preterm infants. *Acta paediatrica*, 94, 31–33.
169. Matamoros, S., Gras-Leguen, C., Le Vacon, F., Potel, G., & de La Cochetiere, M.-F. (2013). Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends in microbiology*, 21(4), 167–173.
170. Rondanelli, M., Giacosa, A., Faliva, M. A., Perna, S., Allieri, F., & Castellazzi, A. M. (2015). Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*, 3(2), 156.
171. Ramirez-Farias, C., Slezak, K., Fuller, Z., Duncan, A., Holtrop, G., & Louis, P. (2008). Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *British Journal of Nutrition*, 101(4), 541–550.
172. Shin, N.-R., Whon, T. W., & Bae, J.-W. (2015). Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends in biotechnology*, 33(9), 496–503.
173. Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., ... Chabo, C. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761–1772.
174. De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., ... Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33), 14691–14696.
175. David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., ... Fischbach, M. A. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559–563.
176. Kumar, M., Babaei, P., Ji, B., & Nielsen, J. (2016). Human gut microbiota and healthy aging: recent developments and future prospective.

Nutrition and Healthy aging, 4(1), 3–16.

177. Kim, S., Covington, A., & Pamer, E. G. (2017). The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunological reviews*, 279(1), 90–105.

178. Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The human intestinal microbiome in health and disease. *New England Journal of Medicine*, 375(24), 2369–2379.

179. Van Loo, J. A. (2004). Prebiotics promote good health: the basis, the potential, and the emerging evidence. *Journal of clinical gastroenterology*, 38, S70–S75.

180. Moro, G., Minoli, I., Mosca, M., Fanaro, S., Jelinek, J., Stahl, B., & Boehm, G. (2002). Dosage-related bifidogenic effects of galacto-and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 34(3), 291–295.

181. Vrieze, A., Holleman, F., Zoetendal, E. G., De Vos, W. M., Hoekstra, J. B. L., & Nieuwdorp, M. (2010). The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia*, 53(4), 606–613.

182. Bien, J., Palagani, V., & Bozko, P. (2013). The intestinal microbiota dysbiosis and *Clostridium difficile* infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? *Therapeutic advances in gastroenterology*, 6(1), 53–68.

183. Knights, D., Lassen, K. G., & Xavier, R. J. (2013). Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut*, 62(10), 1505–1510.

184. YALÇIN, S. S., & KANATLI, M. Ç. (2015). İntestinal mikrobiyota transplantasyonu; neden, kime, nasıl? *Pamukkale Tıp Dergisi*, (2), 148–154.

185. Björkstén, B., Sepp, E., Julge, K., Voor, T., & Mikelsaar, M. (2001). Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *Journal of allergy and clinical immunology*, 108(4), 516–520.

186. Finegold, S. M., Molitoris, D., Song, Y., Liu, C., Vaisanen, M.-L., Bolte, E., ... Marlowe, E. M. (2002). Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clinical Infectious Diseases*, 35(Supplement_1), S6–S16.

187. Arslan, N. (2014). Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(44), 16452.
188. Tilg, H., & Moschen, A. R. (2014). Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*, 63(9), 1513–1521.
189. Hildebrandt, M. A., Hoffmann, C., Sherrill–Mix, S. A., Keilbaugh, S. A., Hamady, M., Chen, Y.-Y., ... Wu, G. D. (2009). High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*, 137(5), 1716–1724.
190. Cani, P. D., Everard, A., & Duparc, T. (2013). Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Current opinion in pharmacology*, 13(6), 935–940.
191. Baothman, O. A., Zamzami, M. A., Taher, I., Abubaker, J., & Abu-Farha, M. (2016). The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes. *Lipids in health and disease*, 15(1), 1–8.
192. Larsen, N., Vogensen, F. K., Van Den Berg, F. W., Nielsen, D. S., Andreasen, A. S., Pedersen, B. K., ... Jakobsen, M. (2010). Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS one*, 5(2), e9085.
193. McLean, M. H., Dieguez, D., Miller, L. M., & Young, H. A. (2015). Does the microbiota play a role in the pathogenesis of autoimmune diseases? *Gut*, 64(2), 332–341.
194. Wen, L., Ley, R. E., Volchkov, P. Y., Stranges, P. B., Avanesyan, L., Stonebraker, A. C., ... Bluestone, J. A. (2008). Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature*, 455(7216), 1109–1113.
195. Tai, N., Wong, F. S., & Wen, L. (2015). The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 16(1), 55–65.
196. Koeth, R. A., Wang, Z., Levison, B. S., Buffa, J. A., Org, E., Sheehy, B. T., ... Li, L. (2013). Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature medicine*, 19(5), 576–585.
197. Vyshenska, D., Lam, K. C., Shulzhenko, N., & Morgun, A. (2017). Interplay between viruses and bacterial microbiota in cancer development. In

Seminars in immunology (Vol. 32, pp. 14–24). Elsevier.

198. Salman, T., Varol, U., YILDIZ, İ., Küçükzeybek, Y., & ALACACIOĞLU, A. (2015). Microbiota and Cancer. *Acta Oncologica Turcica*, 48(2), 73–78.
199. Yoo, B. B., & Mazmanian, S. K. (2017). The enteric network: interactions between the immune and nervous systems of the gut. *Immunity*, 46(6), 910–926.
200. Krishnamurthy, V. M. R., Wei, G., Baird, B. C., Murtaugh, M., Chonchol, M. B., Raphael, K. L., ... Beddhu, S. (2012). High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney international*, 81(3), 300–306.
201. Wing, M. R., Patel, S. S., Ramezani, A., & Raj, D. S. (2016). Gut microbiome in chronic kidney disease. *Experimental physiology*, 101(4), 471–477.
202. Sampaio-Maia, B., Simões-Silva, L., Pestana, M., Araujo, R., & Soares-Silva, I. J. (2016). The role of the gut microbiome on chronic kidney disease. *Advances in Applied Microbiology*, 96, 65–94.
203. Liabeuf, S., Neiryneck, N., Drüeke, T. B., Vanholder, R., & Massy, Z. A. (2014). Clinical studies and chronic kidney disease: what did we learn recently? In *Seminars in Nephrology* (Vol. 34, pp. 164–179). Elsevier.
204. Vanholder, R., & Glorieux, G. (2015). The intestine and the kidneys: a bad marriage can be hazardous. *Clinical kidney journal*, 8(2), 168–179.
205. Vaziri, N. D., Zhao, Y.-Y., & Pahl, M. V. (2016). Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(5), 737–746.
206. Ramezani, A., & Raj, D. S. (2014). The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(4), 657–670.
207. Vaziri, N. D., Wong, J., Pahl, M., Piceno, Y. M., Yuan, J., DeSantis, T. Z., ... Andersen, G. L. (2013). Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney international*, 83(2), 308–315.
208. Vaziri, N. D., Yuan, J., Rahimi, A., Ni, Z., Said, H., & Subramanian, V. S. (2012). Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely

cause of CKD-associated inflammation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(7), 2686–2693.

209. Wang, I.-K., Lai, H.-C., Yu, C.-J., Liang, C.-C., Chang, C.-T., Kuo, H.-L., ... Liu, Y.-L. (2012). Real-time PCR analysis of the intestinal microbiotas in peritoneal dialysis patients. *Applied and environmental microbiology*, 78(4), 1107–1112.

210. Chopra, S., Baby, C., & Jacob, J. J. (2011). Neuro-endocrine regulation of blood pressure. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 15(Suppl4), S281.

211. Durgan, D. J., Ganesh, B. P., Cope, J. L., Ajami, N. J., Phillips, S. C., Petrosino, J. F., ... Bryan Jr, R. M. (2016). Role of the gut microbiome in obstructive sleep apnea-induced hypertension. *Hypertension*, 67(2), 469–474.

212. Yang, T., Santisteban, M. M., Rodriguez, V., Li, E., Ahmari, N., Carvajal, J. M., ... Zubcevic, J. (2015). Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*, 65(6), 1331–1340.

213. Karbach, S. H., Schönfelder, T., Brandão, I., Wilms, E., Hörmann, N., Jäckel, S., ... Lagrange, J. (2016). Gut microbiota promote angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *Journal of the American Heart Association*, 5(9), e003698.

214. Agerholm-Larsen, L., Raben, A., Haulrik, N., Hansen, A. S., Manders, M., & Astrup, A. (2000). Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. *European journal of clinical nutrition*, 54(4), 288–297.

215. den Besten, G., Lange, K., Havinga, R., van Dijk, T. H., Gerding, A., van Eunen, K., ... Bakker, B. M. (2013). Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*.

216. Nutting, C. W., Islam, S., & Daugirdas, J. T. (1991). Vasorelaxant effects of short chain fatty acid salts in rat caudal artery. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 261(2), H561–H567.

217. Pluznick, J. L., Protzko, R. J., Gevorgyan, H., Peterlin, Z., Sipos, A., Han, J., ... Wang, T. (2013). Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation.

- Proceedings of the National Academy of Sciences, 110(11), 4410–4415.
218. Santisteban, M. M., Kim, S., Pepine, C. J., & Raizada, M. K. (2016). Brain–gut–bone marrow axis: implications for hypertension and related therapeutics. *Circulation research*, 118(8), 1327–1336.
219. Iraporda, C., Errea, A., Romanin, D. E., Cayet, D., Pereyra, E., Pignataro, O., ... Rumbo, M. (2015). Lactate and short chain fatty acids produced by microbial fermentation downregulate proinflammatory responses in intestinal epithelial cells and myeloid cells. *Immunobiology*, 220(10), 1161–1169.
220. Ahmari, N., Hayward, L. F., & Zubcevic, J. (2020). The importance of bone marrow and the immune system in driving increases in blood pressure and sympathetic nerve activity in hypertension. *Experimental Physiology*, 105(11), 1815–1826.
221. HONOUR, J. (1982). The possible involvement of intestinal bacteria in steroidal hypertension. *Endocrinology*, 110(1), 285–287.
222. Nakamura, Y., Yamamoto, N., Sakai, K., & Takano, T. (1995). Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from it that are inhibitors to angiotensin I-converting enzyme. *Journal of dairy science*, 78(6), 1253–1257.
223. Seppo, L., Jauhiainen, T., Poussa, T., & Korpela, R. (2003). A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure–lowering effect in hypertensive subjects. *The American journal of clinical nutrition*, 77(2), 326–330.
224. Sayin, S. I., Wahlström, A., Felin, J., Jäntti, S., Marschall, H.-U., Bamberg, K., ... Bäckhed, F. (2013). Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell metabolism*, 17(2), 225–235.
225. Pimentel, M., Mathur, R., & Chang, C. (2013). Gas and the microbiome. *Current gastroenterology reports*, 15(12), 356.
226. Al Khodor, S., Reichert, B., & Shatat, I. F. (2017). The microbiome and blood pressure: can microbes regulate our blood pressure? *Frontiers in pediatrics*, 5, 138.
227. Antza, C., Stabouli, S., & Kotsis, V. (2018). Gut microbiota in kidney

- disease and hypertension. *Pharmacological Research*, 130, 198–203.
228. Klindworth, A., Pruesse, E., Schweer, T., Peplies, J., Quast, C., Horn, M., & Glöckner, F. O. (2013). Evaluation of general 16S ribosomal RNA gene PCR primers for classical and next-generation sequencing-based diversity studies. *Nucleic Acids Research*, 41(1), e1.
229. Amplicon, P. C. R., Clean-Up, P. C. R., & Index, P. C. R. (2013). 16s metagenomic sequencing library preparation. Illumina: San Diego, CA, USA.
230. Wang, Q., Garrity, G. M., Tiedje, J. M., & Cole, J. R. (2007). Naive Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(16), 5261–5267.
231. Mert, A., & Yalçinkaya, B. (2016). The relation of edge effect on some wild mammals in Burdur-Ağlasun (Turkey) district. *Biological Diversity and Conservation*, 9(2), 193–201.
232. Overweight, Ethnicity, and the Prevalence of Hypertension in School-Aged Children | Pediatrics | American Academy of Pediatrics. (n.d.). Retrieved 2 April 2022, from <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/113/3/475/63856/Overweight-Ethnicity-and-the-Prevalence-of?redirectedFrom=fulltext>
233. Lauer, R. M., & Clarke, W. R. (1989). Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics*, 84(4), 633–641.
234. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children--1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. (1987). *Pediatrics*, 79(1), 1–25.
235. Pereira, P. A., Aho, V. T., Paulin, L., Pekkonen, E., Auvinen, P., & Scheperjans, F. (2017). Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 38, 61–67.
236. Flynn, J. T. (2001). Evaluation and management of hypertension in childhood. *Progress in Pediatric Cardiology*, 12(2), 177–188.
237. Bartosh, S. M., & Aronson, A. J. (1999). Childhood hypertension: an update on etiology, diagnosis, and treatment. *Pediatric Clinics of North America*, 46(2), 235–252.

238. Flynn, J. T. (2005). Hypertension in adolescents. *Adolescent medicine clinics*, 16(1), 11.
239. Kit, B. K., Kuklina, E., Carroll, M. D., Ostchega, Y., Freedman, D. S., & Ogden, C. L. (2015). Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA pediatrics*, 169(3), 272–279.
240. Yoon, E. Y., Cohn, L., Rocchini, A., Kershaw, D., Freed, G., Ascione, F., & Clark, S. (2012). Antihypertensive prescribing patterns for adolescents with primary hypertension. *Pediatrics*, 129(1), e1–e8.
241. Luu, T. M., Katz, S. L., Leeson, P., Thébaud, B., & Nuyt, A.-M. (2016). Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *CMAJ*, 188(10), 736–746.
242. Boivin, A., Luo, Z.-C., Audibert, F., Mâsse, B., Lefebvre, F., Tessier, R., & Nuyt, A. M. (2012). Pregnancy complications among women born preterm. *Cmaj*, 184(16), 1777–1784.
243. de Jong, F., Monuteaux, M. C., van Elburg, R. M., Gillman, M. W., & Belfort, M. B. (2012). Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*, 59(2), 226–234.
244. 40564,saglik-istatistikleri-yilligi-2019pdf.pdf. (n.d.). Retrieved from <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/40564,saglik-istatistikleri-yilligi-2019pdf.pdf?0>
245. Victora, C. G., Aquino, E. M., do Carmo Leal, M., Monteiro, C. A., Barros, F. C., & Szwarcwald, C. L. (2011). Maternal and child health in Brazil: progress and challenges. *The lancet*, 377(9780), 1863–1876.
246. Kuhle, S., Tong, O. S., & Woolcott, C. G. (2015). Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 16(4), 295–303.
247. Ferraro, A. A., Barbieri, M. A., da Silva, A. A. M., Goldani, M. Z., Fernandes, M. T. B., Cardoso, V. C., ... Bettiol, H. (2019). Cesarean Delivery and Hypertension in Early Adulthood. *American Journal of Epidemiology*, 188(7), 1296–1303.
248. Giussani, M., Antolini, L., Brambilla, P., Pagani, M., Zuccotti, G., Valsecchi, M. G., ... Genovesi, S. (2013). Cardiovascular risk assessment in

children: role of physical activity, family history and parental smoking on BMI and blood pressure. *Journal of hypertension*, 31(5), 983–992.

249. Labarthe, D. R., Eissa, M., & Varas, C. (1991). Childhood precursors of high blood pressure and elevated cholesterol. *Annual review of public health*, 12(1), 519–541.

250. Grobbee, D. E., & Hofman, A. (1989). Results of intervention studies of blood pressure in childhood and adolescence. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. Supplementum*, 192, 19–31.

251. Gillman, M. W., & Ellison, R. C. (1993). Childhood prevention of essential hypertension. *Pediatric Clinics of North America*, 40(1), 179–194.

252. Sinaiko, A. R. (1993). Pharmacologic management of childhood hypertension. *Pediatric Clinics of North America*, 40(1), 195–212.

253. Snauwaert, E., Walle, J. V., & Bruyne, P. D. (2017). Therapeutic efficacy and safety of ACE inhibitors in the hypertensive paediatric population: a review. *Archives of Disease in Childhood*, 102(1), 63–71.

254. Foster, B. J., Ali, H., Mamber, S., Polomeno, R. C., & Mackie, A. S. (2009). Çocuklarda Hipertansif Retinopatinin Yaygınlığı ve Şiddeti. *Clinical Pediatrics*, 48(9), 926–930.

255. Litwin, M., Niemirska, A., Śladowska, J., Antoniewicz, J., Daszkowska, J., Wierzbicka, A., ... Grenda, R. (2006). Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatric Nephrology*, 21(6), 811–819.

256. Ogborn, M. R., & Crocker, J. F. (1987). Investigation of pediatric hypertension: use of a tailored protocol. *American Journal of Diseases of Children*, 141(11), 1205–1209.

257. Mitchell, P., Cheung, N., de Haseth, K., Taylor, B., Rochtchina, E., Islam, F. A., ... Wong, T. Y. (2007). Blood pressure and retinal arteriolar narrowing in children. *Hypertension*, 49(5), 1156–1162.

258. Krishnan, E., Kwoh, C. K., Schumacher, H. R., & Kuller, L. (2007). Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension*, 49(2), 298–303.

259. Feig, D. I., Soletsky, B., & Johnson, R. J. (2008). Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a

randomized trial. *Jama*, 300(8), 924–932.

260. McMullan, C. J., Borgi, L., Fisher, N., Curhan, G., & Forman, J. (2017). Effect of uric acid lowering on renin-angiotensin-system activation and ambulatory BP: a randomized controlled trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(5), 807–816.

261. Feig, D. I., Kang, D.-H., Nakagawa, T., Mazzali, M., & Johnson, R. J. (2006). Uric acid and hypertension. *Current hypertension reports*, 8(2), 111–115.

262. Seeman, T., Pohl, M., Palyzova, D., & John, U. (2012). Microalbuminuria in children with primary and white-coat hypertension. *Pediatric nephrology*, 27(3), 461–467.

263. Islam, A. M., & Majumder, A. A. (2012). Hypertension in Bangladesh: a review. *Indian heart journal*, 64(3), 319–323.

264. Saha, M. S., Sana, N. K., & Shaha, R. K. (2006). Serum lipid profile of hypertensive patients in the northern region of Bangladesh. *Journal of Bio-science*, 14, 93–98.

265. Anjum, R., Zahra, N., Rehman, K., Alam, R., Parveen, A., & Akash, M. S. H. (2013). Comparative analysis of serum lipid profile between normotensive and hypertensive Pakistani pregnant women. *J Mol Genet Med*, 7(64), 1747–0862.

266. Bamrara, P., Mittal, Y., & Mathur, A. (2013). Evaluation of lipid profile of North Indian hypertensive subjects. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 3(18), 38.

267. University of Florida. (2021). Angiotensin and Neuroimmune Activation in Hypertension (Clinical trial registration No. NCT02133885). *clinicaltrials.gov*. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02133885>

268. Li, J., Zhao, F., Wang, Y., Chen, J., Tao, J., Tian, G., ... Cai, J. (2017). Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*, 5(1), 14.

269. Everard, A., & Cani, P. D. (2013). Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 27(1), 73–83.

270. Mushtaq, N., Hussain, S., Zhang, S., Yuan, L., Li, H., Ullah, S., ... Xu, J. (2019). Molecular characterization of alterations in the intestinal microbiota

of patients with grade 3 hypertension. *International journal of molecular medicine*, 44(2), 513–522.

271. Adnan, S., Nelson, J. W., Ajami, N. J., Venna, V. R., Petrosino, J. F., Bryan Jr, R. M., & Durgan, D. J. (2017). Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiological genomics*, 49(2), 96–104.

272. Kang, Y., & Cai, Y. (2018). Gut microbiota and hypertension: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 42(2), 110–117.

273. Yan, Q., Gu, Y., Li, X., Yang, W., Jia, L., Chen, C., ... Li, P. (2017). Alterations of the gut microbiome in hypertension. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 381.

274. Wilck, N., Matus, M. G., Kearney, S. M., Olesen, S. W., Forslund, K., Bartolomaeus, H., ... Markó, L. (2017). Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*, 551(7682), 585–589.

275. Santisteban, M. M., Qi, Y., Zubcevic, J., Kim, S., Yang, T., Shenoy, V., ... Rubiano, A. (2017). Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. *Circulation research*, 120(2), 312–323.

276. Kim, S., Goel, R., Kumar, A., Qi, Y., Lobaton, G., Hosaka, K., ... Pepine, C. J. (2018). Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clinical science*, 132(6), 701–718.

277. Duncan, S. H., Holtrop, G., Lopley, G. E., Calder, A. G., Stewart, C. S., & Flint, H. J. (2004). Contribution of acetate to butyrate formation by human faecal bacteria. *British Journal of Nutrition*, 91(6), 915–923.

278. Wong, J. M., De Souza, R., Kendall, C. W., Emam, A., & Jenkins, D. J. (2006). Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *Journal of clinical gastroenterology*, 40(3), 235–243.

279. Hofer, U. (2014). Anelloviridae go viral. *Nature Reviews Microbiology*, 12(1), 5–5.

280. Kelly, T. N., Bazzano, L. A., Ajami, N. J., He, H., Zhao, J., Petrosino, J. F., ... He, J. (2016). Gut microbiome associates with lifetime cardiovascular disease risk profile among bogalusa heart study participants. *Circulation research*, 119(8), 956–964.

281. Luedde, M., Winkler, T., Heinsen, F.-A., Rühlemann, M. C., Spehlmann, M. E., Bajrovic, A., ... Frey, N. (2017). Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC heart failure*, 4(3), 282–290.
282. Li, H., Liu, B., Song, J., An, Z., Zeng, X., Li, J., ... Wu, W. (2019). Characteristics of gut microbiota in patients with hypertension and/or hyperlipidemia: a cross-sectional study on rural residents in Xinxiang County, Henan Province. *Microorganisms*, 7(10), 399.
283. DeJong, T. M. (1975). A comparison of three diversity indices based on their components of richness and evenness. *Oikos*, 222–227.
284. Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., ... Shi, J. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity*, 48, 186–194.
285. Sun, B., Wang, X., Bernstein, S., Huffman, M. A., Xia, D.-P., Gu, Z., ... Li, J. (2016). Marked variation between winter and spring gut microbiota in free-ranging Tibetan Macaques (*Macaca thibetana*). *Scientific reports*, 6(1), 1–8.
286. Cho, C. E., & Norman, M. (2013). Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *American journal of obstetrics and gynecology*, 208(4), 249–254.
287. Song, S. J., Dominguez-Bello, M. G., & Knight, R. (2013). How delivery mode and feeding can shape the bacterial community in the infant gut. *Cmaj*, 185(5), 373–374.
288. Jost, T., Lacroix, C., Braegger, C., & Chassard, C. (2014). Stability of the maternal gut microbiota during late pregnancy and early lactation. *Current microbiology*, 68(4), 419–427.
289. Roger, L. C., Costabile, A., Holland, D. T., Hoyles, L., & McCartney, A. L. (2010). Examination of faecal *Bifidobacterium* populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. *Microbiology*, 156(11), 3329–3341.
290. Jost, T., Lacroix, C., Braegger, C., & Chassard, C. (2013). Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches. *British Journal of Nutrition*, 110(7), 1253–1262.
291. Salminen, S., Gibson, G. R., McCartney, A. L., & Isolauri, E. (2004).

Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut*, 53(9), 1388–1389.

292. Stewart, C. J., Marrs, E. C., Nelson, A., Lanyon, C., Perry, J. D., Embleton, N. D., ... Berrington, J. E. (2013). Development of the preterm gut microbiome in twins at risk of necrotising enterocolitis and sepsis. *PloS one*, 8(8), e73465.

293. Brandtzaeg, P. (1998). Development and basic mechanisms of human gut immunity. *Nutrition reviews*, 56(1), S5.

294. Berrington, J. E., Stewart, C. J., Embleton, N. D., & Cummings, S. P. (2013). Gut microbiota in preterm infants: assessment and relevance to health and disease. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 98(4), F286–F290.

295. Arbolea, S., Binetti, A., Salazar, N., Fernández, N., Solís, G., Hernandez-Barranco, A., ... Gueimonde, M. (2012). Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS microbiology ecology*, 79(3), 763–772.