



**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBEZİTE İLİŞKİLİ HİPERTANSİYONDA İNFLAMASYONUN  
CRP, IL-1, PRO-BNP, LEPTİN VE PENTRAKSİN -3 İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gürkan KARAKUŞ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Cemşit KARAKURT**

Araştırmamız İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimince  
TTU-2021-2494 proje numarası ile desteklenmiştir.

**MALATYA 2022**



**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBEZİTE İLİŞKİLİ HİPERTANSİYONDA İNFLAMASYONUN  
CRP, IL-1, PRO-BNP, LEPTİN VE PENTRAKSİN -3 İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gürkan KARAKUŞ  
ORCID: 0000-0002-9099-2474**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Cemşit KARAKURT**

Araştırmamız İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimince  
TTU-2021-2494 proje numarası ile desteklenmiştir.

**MALATYA 2022**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Çocukluk Çağı Obezitesi.....	5
2.1.1. Çocukluk Çağı Obezitesinin Tanımı.....	5
2.1.2. Çocukluk Çağı Obezitesinin Nedenleri.....	6
2.1.3. Obezitenin medikal sonuçları.....	9
2.2. Çocukluk Çağında Hipertansiyon.....	10
2.2.1. Kan basıncının tanımı .....	10
2.2.2. Hipertansiyon .....	10
2.2.3. Hipertansiyon Epidemiyoloji .....	12
2.2.4. Hipertansiyon nedenleri .....	12
2.2.5. Ambulatuvar Kan Basıncı (ABPM) Ölçümü .....	13
2.3. Obezite.....	14
2.3.1. Obezite İlişkili Hipertansiyon .....	14
2.3.2. Obezite ve Metabolik Sendrom.....	17
2.3.3. Obeziteye Bağlı Hipertansiyonda Hemodinamik ve Renal Değişiklikler ...	19
2.3.4. Obezitenin Doku Kan Akımı ve Kalp Debisine Etki.....	19
2.3.5. Obezitenin Böbrek Basıncı Natriüresi Üzerindeki Etkisi .....	20
2.3.6. Obezite İlişkili Hipertansiyonda Natriüretik Peptit Eksikliğinin Olası Rolü.....	21
2.3.7. Viseral, Retroperitoneal ve Renal Sinüs Yağ Dokusunun Neden Olduğu Böbrek Kompresyonu .....	21
2.3.8. Obezitede Renin- Anjiotensin- Aldosteron Sistemi Aktivasyonu .....	23
2.3.9. Obezite İlişkili Hipertansiyonda Anjiyotensin II'nin Rolü .....	23
2.4. Obezitede Otonom Sinir Sistemi .....	24

2.4.1. Obezitede Azalmış Kardiyak Parasempatik Aktivite.....	24
2.4.2. Obezitede Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu .....	24
2.4.3. Obeziteye Bağlı Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu ve Hipertansiyonda Leptinin Rolü .....	25
2.5. İnflamasyonun Obezite İlişkili Hipertansiyonda Rolü .....	27
2.5.1. Pentraksin-3 .....	30
2.6. Obezite İlişkili Hipertansiyonda Meydana Gelen Kardiyak Değişiklikler.....	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Çalışma Protokolü .....	35
3.2. Çalışma grupları .....	35
3.3. Metod.....	35
3.3.1. Genel Veriler.....	35
3.3.2. Kan basıncı ölçümü:.....	36
3.3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme .....	36
3.3.4. IL-1 Tayini .....	37
3.3.5. Hs-CRP Tayini .....	37
3.3.6. IGF-1 ve NT-proBNP Tayini.....	37
3.3.7. IL-1B, Pentraxin-3 ve Leptin Tayini.....	38
3.3.8. İstatistiksel Analiz.....	38
3.3.9. Maddi Destek .....	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA .....	50
6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....	59
KAYNAKLAR .....	61
EKLER.....	83
EK-1. Hasta Takip Formu .....	83
EK-2. Etik Kurul Onay Belgesi .....	84
EK-3. Çalışmaya katılan kişilerden aldığımız onam örneği .....	87
EK-4. Amerikan Pediatri Birliği Klinik Uygulama Kılavuzuna Göre Hastane Kan Basıncı Persentil Eğrileri (Erkekler İçin) .....	89
EK-5. Amerikan Pediatri Birliği Klinik Uygulama Kılavuzuna Göre Hastane Kan Basıncı Persentil Eğrileri ( Kızlar İçin) .....	91

## TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve hazırlanması sürecinde deneyim ve birikimleri ile her türlü bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen ve ihtiyaç duyduğum her anda değerli zamanını ayıran, iyi bir hekim ve iyi bir bilim insanı olarak örnek aldığım, tez danışmanım olmasından dolayı kendimi şanslı hissettiğim tez hocam İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ***Sn. Prof. Dr. Cemşit KARAKURT'a,***

Tezimin birçok aşamasında destek veren uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, hekimlik ve etik değerler adına çok şey öğrendiğim ***Sn. Prof. Dr. Yılmaz TABEL'e,***

Bilgi ve tecrübeleri ile iyi bir çocuk hekimi olabilmem için emek veren İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma, eğitim sürecimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Çalışmamın istatistiksel analizlerini yapan İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ***Doç. Dr. Harika GÖZDE GÖZÜKARA BAĞ'a,***

Tezimin her aşamasında sorularımı yanıtlayan, kıymetli vaktini ayıran, desteğini sürekli hissettiğim ***Sn. Uzm. Dr. Mehmet ÖNCÜL'e,***

Varlığıyla, sevgisiyle, anlayışıyla, sabrıyla ve desteği ile her daim yanımda olan sevgili eşim ***İzem Deniz KARAKUŞ'a***

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gürkan KARAKUŞ

## ÖZET

### **Obezite ilişkili hipertansiyonda inflamasyonun CRP, IL-1, PRO-BNP, LEPTİN VE PENTRAKSİN -3 ile değerlendirilmesi**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı obezite etyolojide rol oynadığını düşündüğümüz inflamasyonun obezite ilişkili hipertansiyonu olan çocuklarda inflamasyonun CRP, IL-1, proBNP, leptin, PTX-3 düzeyleri ile değerlendirilerek, inflamasyonun şiddeti ile hipertansiyonun ağırlığı arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza 2021-2022 yılları arasında İnönü üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; Çocuk Endokrinoloji, Çocuk Nefroloji ve Çocuk Kardiyoloji kliniklerinde obezite ilişkili hipertansiyon nedeni ile takip edilen 2-17 yaş aralığındaki 30 hasta (20 kız, 10 erkek) ile aynı yaş grubunda yer alan 30 sağlıklı çocuk (22 kız, 8 erkek) dahil edildi. Tüm çocukların temel klinik ve demografik özellikleri; yaşları, cinsiyetleri, antropometrik ölçümleri, kan basınçları, ekokardiyografik değerlendirme sonuçları kaydedildi. Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyon tekniği ile 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yapıldı. Ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül çap, volüm parametreleri ile duvar kalınlıkları parametreleri vücut yüzey alanına (m<sup>2</sup>) oranlandı. Ekokardiyografik değerlendirme sonrası kontrol grubunda yer alan bireylerden ve hastalardan 2 adet biyokimya tüpüne toplamda 10 cc kan alınarak; IL-1, CRP, Leptin, Pro-BNP ve PTX-3 düzeyleri ölçüldü. İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 22.0 yazılım programı kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda inflamasyon parametreleri karşılaştırıldığında leptin(p:<0,001) ve CRP (p:0,041) düzeyinin hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında intraventriküler semptom diastolik çapı (IVSd), sol ventrikül diastolik çapı (LVIDd), sol ventrikül serbest duvar diastolik çapı (LVPWd), intraventriküler semptom sistolik çapı (IVSs), sol ventrikül sistolik çapı (LVIDs) ve sol ventrikül serbest duvar sistolik çapının (LVPWs) hasta grubunda istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğunu bulduk. Leptin, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, boy, kilo ve vücut kütle indeksi, IVSd, LVIDd, LVPWd, IVSs, LVIDs, LVPWs ve LVs mass değerlerinin obez olup antihipertansif tedavi başlanan hastalarda istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. İnflamasyon

parametreleri ile kan basıncı bulguları arasındaki korelasyonlara bakıldığında sağlıklı çocuklarda leptin ile sistolik kan basıncı arasında pozitif yönde orta güçte, hasta çocuklarda Pro-BNP ile sistolik kan basıncı arasında negatif yönde orta güçte, leptin ile diyastolik kan basıncı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Obezite ilişkili hipertansiyonda inflamatuvar belirteçlerin erken tanıda önemi, hipertansiyonun neden olabileceği morbidite ve mortaliteyi azaltarak, hedef organ hasarını tedavi etmek için yeni terapötik stratejiler geliştirilmesi açısından yol gösterici olabilir. Ancak, inflamasyonun etkilerini ve prognoz üzerine olan etkilerini değerlendirmek için çocuklarda tedavi öncesi ve sonrası inflamasyonun karşılaştırıldığı ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** Obezite, ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu, hipertansiyon, inflamasyon, ekokardiyografi

## ABSTRACT

### **Evaluation of inflammation in obesity-associated hypertension with CRP, IL-1, PRO-BNP, LEPTIN and PENTRAXIN -3**

**Aim of the study:** The aim of this study is to determine the relationship between the severity of inflammation and the severity of hypertension by evaluating the inflammation with CRP, IL-1, proBNP, leptin, PTX-3 levels in children with obesity-related hypertension, which we consider plays a role in the etiology of obesity.

**Material and Methods:** In our study, thirty patients (20 girls, 10 boys) who were admitted to İnönü University Turgut Özal Tıp Merkezi Department of Child Health and Diseases between 2021-2022; between the ages of 2-17 and who were followed up in Pediatric Endocrinology, Pediatric Nephrology and Pediatric Cardiology clinics for obesity-related hypertension and 30 healthy children (22 girls, 8 boys) in the same age group were included. Basic clinical and demographic characteristics of all children; Age, gender, anthropometric measurements, blood pressure, inflammation markers and echocardiographic findings were recorded. 24-hour ambulatory blood pressure measurements were made with the ambulatory blood pressure monitoring technique. Left ventricular diameter, volume parameters and wall thickness parameters measured by echocardiography were proportioned to body surface area. After the echocardiographic evaluation, a total of 10 cc blood was drawn from the individuals and patients in the control group into 2 biochemistry tubes; IL-1, CRP, Leptin, Pro-BNP, PTX-3 levels were measured. Statistical analysis was performed using SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 22.0 software program.

**Results:** In our study, when the inflammation variables in the patient and control groups were compared, leptin and CRP levels were found significantly higher in the obesity group. When echocardiographic findings of the patient and control groups were compared, intraventricular septum diastolic diameter (IVSd), left ventricular diastolic diameter (LVIDd), left ventricular free wall diastolic diameter (LVPWd), intraventricular septum systolic diameter (IVSs), left ventricular systolic diameter (LVIDs) and left ventricular systolic diameter (LVIDd), left ventricular free wall systolic diameter (LVPWs) were statistically significantly higher in the patient group. We found that Leptin, LVs mass values, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, height, weight, body mass index, IVSd, LVIDd, LVPWd, IVSs, LVIDs and

LVPWs values were statistically significantly higher in the patient group. We found that there was a moderate positive correlation between leptin and systolic blood pressure in healthy children, moderately strong correlations between Pro-BNP and systolic blood pressure in the negative correlation, and a weak positive correlation between leptin and diastolic blood pressure in sick children.

**Conclusion:** The importance of inflammatory markers in the early diagnosis of obesity-related hypertension may guide the development of new therapeutic strategies to treat target organ damage by reducing the morbidity and mortality that can be caused by hypertension. However, prospective studies which compare pre- and post-treatment inflammation in children are needed to evaluate the effects of inflammation and its effects on prognosis.

**Keywords:** Obesity, hypertension, inflammation, ambulatory blood pressure monitoring, echocardiography

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AAP</b>	: Amerikan Pediatri Akademisi
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACE</b>	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
<b>AMBPM</b>	: Ambulatuvar Kan basıncı ölçümü
<b>BIA</b>	: Biyoelektrik empedans analizi
<b>CM</b>	: Santimetre
<b>CPG</b>	: Klinik uygulamalar klavuzu
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DKB</b>	: Diyastolik kan basıncı
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya sağlık örgütü
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>IVSD</b>	: İnterventriküler septumun diyastol kalınlığı
<b>IVSS</b>	: İnterventriküler septumun sistol kalınlığı
<b>KB</b>	: Kan basıncı
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler hastalık
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LVDMASS</b>	: Sol ventrikül diyastolik kitlesi
<b>LVH</b>	: Sol ventrikül hipertrofisi
<b>LVIDS</b>	: Sol ventrikül diyastol sonu çap
<b>LVPWD</b>	: Sol ventrikül arka duvar diastolik kalınlığı
<b>LVPWS</b>	: Sol ventrikül arka duvar sistolik kalınlığı
<b>mmHg</b>	: Milimetre civa
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MS</b>	: Metabolik sendrom

<b>NaCL</b>	: Sodyum klorür
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>PTX-3</b>	: Pentraxin-3
<b>PVD</b>	: Periferik vasküler direnç
<b>RAAS</b>	: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
<b>ROC</b>	: Alıcı işlem karakteristikleri, Receiver Operating Characteristic
<b>RVH</b>	: Sağ ventrikül hipertrofisi
<b>SAP</b>	: Serum amiloid p
<b>SKB</b>	: Sistolik kan basıncı
<b>SVK</b>	: Sol ventrikül kütlesi
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör- $\alpha$
<b>ÜA</b>	: Ürik asit
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>YKBCG</b>	: Yüksek kan basıncı çalışma grubu

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekli 2.1. Kan basıncının frekans dağılımına kilo alımının etkisi.....	16
Şekil 2.2. Obezitenin hipertansiyon ve böbrek hasarı gelişimini başlattığı mekanizmaların özeti. ....	21
Şekil 2.3. Leptin aktivasyonunun etkileri[20] .....	27
Şekil 4.1. CRP ve Leptin değişkenlerinin kutu-çizgi grafiği.....	41



## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo No</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 2.1.</b> APP CPG (Amerikan Pediatri Birliği ve Klinik Uygulamalar Kılavuzu) tarafından yapılan yeni kan basıncı değerleri .....	11
<b>Tablo 2.2.</b> Yaşa göre en sık görülen hipertansiyon nedenleri .....	13
<b>Tablo 2.3.</b> “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III” Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	18
<b>Tablo 2.4.</b> Dünya Sağlık Örgütü Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri .....	18
<b>Tablo 4.1.</b> Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri özellikleri.....	39
<b>Tablo 4.2.</b> Obez ve kontrol grubunda yer alan çocukların ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması .....	40
<b>Tablo 4.3.</b> Hasta grubunda değişkenler arasındaki korelasyonlar.....	40
<b>Tablo 4.4.</b> Gruplara göre inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması .....	41
<b>Tablo 4.5.</b> İnflamasyon parametreleri ile sol ventrikül çap, duvar kalınlıkları ve kitle ölçümleri arasındaki ilişki.....	42
<b>Tablo 4.6.</b> Sağlıklı ve obez çocuklarda kan basıncı ile inflamasyon parametreleri arasındaki korelasyonlar .....	43
<b>Tablo 4.7.</b> Gruplara göre ölçümlerin karşılaştırılması .....	44
<b>Tablo 4.8.</b> Kan basıncı ile sol ventrikül ekokardiyografi bulguları arasındaki korelasyonlar.....	45
<b>Tablo 4.9.</b> Kan basıncı ile antropometrik ölçümler ve akut faz reaktanları arasındaki korelasyonlar.....	47
<b>Tablo 4.10.</b> Sol ventrikül bulguları ile kan basıncı, antropometrik ölçümler, CRP ve Leptin arasındaki korelasyonlar .....	49

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erişkin dönemde sık görülen hipertansiyonun (HT), çocukluk döneminde sıklığı tam olarak bilinmemesine rağmen özellikle son yıllarda adolesan dönemde artan obezite nedeniyle çocukları ve toplumun büyük bir kesimini etkileyen sağlık sorunu haline gelmiştir. Hipertansiyon (HT) ileri yaşlarda ortaya çıkan kalp, beyin ve damar hastalıkları için temel risk faktörlerinden birisidir ve çocukluk döneminde başladığı bilinmektedir. Mevcut kılavuzlar, 3 yaş ve üzeri tüm çocuklarda en az yılda bir kan basıncı (KB) ölçümü yapılmasını önermektedir. Herhangi bir zamanda ölçülen yüksek KB değeri, uygun araç ve doğru yöntemle en az 3 farklı zamanda yapılan ölçümle doğrulanmalı ve manuel oskültasyon ile ölçüldüğünde kan basıncının cinsiyete, yaşa ve boya göre yapılmış olan persentil tablolarından 95. persentil veya üzerinde olan herhangi bir çocuğa hipertansiyon tanısı koyulmalıdır[1].

Çocukluklarda hipertansiyon prevalansı erişkinlere göre daha düşüktür (%1- 2). Ancak kan basıncı (KB) ölçüm tekniklerinin kullanıma girmesi, KB ölçümünün yaygınlaşması, yüksek kalori ve yağ içeren besinlerin tüketiminin artması sebebiyle gelişen obezite, tuz tüketiminin artması, fiziksel aktivitede azalma ve artan stres faktörleri gibi nedenlerden dolayı hipertansiyon sıklığı giderek artmaktadır[2, 3]. Erişkinde %65, genç erişkinlerde %15, çocukluk yaş grubunda HT prevalansı %0,6-11 arasında değişim göstermektedir[4]. Ancak çocukluk çağında yapılan çalışmalar ile %0,6-11 gibi iki birbirinden çok farklı prevalans sonuçları elde edilmiştir. Yüksek Kan Basıncı Çalışma Grubu (YKBÇG)'nin 1996 yılında yayınladığı çalışmada çocuk ve adolesanlarda HT prevalansını %1 oranında bildirmiştir[5].

Obezite; vücudun normal ölçülerin üzerinde yağ oranının artması durumudur. Obezite taramasında dünyada en sık kullanılan yöntem vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplamasıdır[6]. Anormal VKİ yaş ve cinsiyete göre değişen persentil eğrileriyle değerlendirilir. İki yaş üzeri çocuklarda VKİ, 85. persentilin üzerinde ise fazla kilolu, 95. persentilin üzerinde ise obez veya aşırı kilolu, 99. persentilin üzerinde ise morbid obez olarak tanımlanır[7, 8].

Dünya'da toplam nüfusun %7'sinin obez (yaklaşık 300 milyon kişi), bunların 2-3 katı nüfusun ise fazla kilolu olduğu tahmin edilmektedir. İngiltere de 2006 yılında 2-16 yaş çocuklarda obezite sıklığı %16 olarak bildirildi. Bu veriler ile

değerlendirildiğinde 1987-2006 yılları arasında obezite sıklığının 2.5 kat arttığı görülmektedir[8]. Amerika verilerinde de benzer sonuçlar görülmektedir. Bu durum, çocukluk çağında artan obezite sıklığı ile Tip 2 diyabet gibi metabolik komplikasyonların gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır[9, 10].

Türkiye’de çocuklarda obezite sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda obezite sıklığı %1,6 (Elâzığ) ile %8,4 (Antalya kentsel) ve %7,8 (Bursa) arasında değişmektedir. Ülkemizin batı bölgelerinde geniş çaplı (Kocaeli, Bursa, Düzce) araştırmalarda obezite sıklığı %7 civarındadır. Buna karşın doğu bölgelerindeki araştırmalarda obezite sıklığı %2-3 arasında saptanmıştır. Bu genel olarak yurdumuzdaki obezite sıklığının Avrupa bölgesindeki ülkelerle benzerlik gösterdiği söylenebilir[11].

Çocuklarda son dönemlerde obezite ve hipertansiyon sıklığı artmaktadır. Obezite ve hipertansiyonun her biri artan kardiyovasküler hastalık riski ile ilişki olarak kalp hastalığı prevalansını ve ilgili morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. 1980'den beri, çocuklar ve ergenler arasında obezite prevalansı neredeyse üç katına çıkmıştır. Mevcut tahminler, 2-19 yaş arasındaki çocukların yaklaşık %17'sinin obez olduğunu göstermektedir. Bu oran Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 12.7 milyon çocuğa denk gelmektedir[12]. Fazla kilolu olanlar da dahil edildiğinde sıklık daha da artmaktadır: %30 veya 25 milyon ABD'li çocuk fazla kilolu veya obezdır. Bu istatistikler kendi başlarına dikkate değer olarak endişe vericidir. Obez çocuklar daha yüksek sistolik kan basıncına(SKB) ve diyastolik kan basıncına (DKB), dislipidemiye ve insülin direncine sahiptirler ve kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından önemli risk altındadırlar [13]. Obez çocukların %70'i en az bir KVH risk faktörüne , %39'u iki veya daha fazla risk faktörüne sahiptir[14]. Obezite ile bu KVH risk faktörleri, yalnızca çocukluk döneminde kalp hastalığı (yani ateroskleroz ve sol ventrikül hipertrofisi) ile ilişkili değildir, aynı zamanda erişkin dönemde de KVH risk faktörlerinin prevalansının artması ile ilişkilidir. Bu da KVH morbidite ve mortalitesinin artmasına neden olur[15-19]. Obezitede özellikle artan viseral yağ dokusu ile ilişkili olan kilo alımı, primer (temel) hipertansiyon riskinin %65 ile %75'ini oluşturan önemli bir hipertansiyon nedenidir. Obezitede artan renal tübüler sodyum geri Emilimini, natriüresi bozar ve obezite ilişkili hipertansiyonunun başlatılmasında önemli bir rol oynar. Obezite ilişkili hipertansiyonunun gelişimi sırasında anormal böbrek fonksiyonunun ve artan kan basıncının mediyatörleri arasında; böbreklerin içindeki ve çevresindeki yağ dokusu

tarafından fiziksel olarak sıkıştırılması, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ve artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi yer alır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu muhtemelen kısmi renal kompresyona ve ayrıca sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlıdır. Bununla birlikte obezite, aldosteron veya anjiyotensin II'den bağımsız olarak mineralokortikoid reseptör aktivasyonuna da neden olur. Obezitede sempatik sinir sistemi aktivasyonunun mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamakla birlikte leptin ve beyin melanokortin sisteminin aktivasyonu olası mekanizmalar arasında düşünülmektedir. Uzun süreli obeziteye bağlı özellikle böbrek hasarı olmak üzere hedef organ hasarının gelişmesiyle bu hastalarda birden fazla antihipertansif ilaç kullanılması gerekebilmektedir. Hedef organ hasarı olan obezite ile ilişkili hipertansiyonun kontrolü, daha zor hale gelir ve dislipidemi, insülin direnci, diyabetes mellitus ve inflamasyon dahil olmak üzere diğer risk faktörlerinin tedavisini de gerektirir. Obeziteyi önlemeye yönelik strateji ve ilaçlar geliştirilmediği sürece, obezitenin hipertansiyon ve buna bağlı kardiyovasküler, renal ve metabolik komplikasyonlar üzerindeki etkisinin, obezite prevalansı artmaya devam ettikçe gelecekte daha da önemli bir sorun haline gelmesi muhtemeldir[20].

Tüm çocuklar hipertansiyon açısından taranmalıdır, ancak obezitesi olan çocuklar taramadan en çok fayda gören grup olmakla birlikte, aynı zamanda taramanın en zor olduğu gruptur[21]. Çocuklarda hipertansiyon prevalansının %16,2 gibi yüksek bir değerden %1'den daha düşük bir değere kadar değiştiği bildirilmektedir[21]. Obezite ile ilişkili ve çocukluktan yetişkinliğe kadar artık iyi bilinen KVH risk faktörleri, obezitenin önlenmesine daha fazla vurgu yapılmasına neden olmuştur. Ek olarak, Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), gençlerde KVH riskini azaltmak için birincil korunmanın önemini vurgulamaktadır[22, 23]. Bu stratejinin önemli bir bileşeni, çocuklar arasında yüksek tansiyon ve obezite için düzenli tarama yapmaktır.

Obezite bir çeşit vasküler ve sistemik inflamasyon durumudur. Bu inflamasyonun başlıca belirteçleri: İnsülin direnci, yüksek plazma leptin ve düşük adiponektin seviyeleri, artmış plazma glukoz ve serbest yağ asitleridir. Obezite bu etkileşimlerle endotele etki ederek proinflamatuvar ve protrombotik bir sürece yol açar ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur. Obezite ile ilişkili hipertansiyonun patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar arasında otonomik fonksiyon bozukluğu, yüksek insülin ve leptin düzeyleri, vasküler yapı ve fonksiyonlarda değişiklikler,

böbreklerde görülen değişiklikler ve renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS)'nin aktivasyonu, diyetle artmış fruktoz alımı, ürik asit (ÜA) yüksekliği sayılabilir. Obezite ilişkili hipertansiyonda interlökin-1 (IL-1), C-Reaktif Protein (CRP), leptin, pro-BNP, pentraxin-3 (PTX-3) gibi inflamasyon belirteçlerinde değişim gözlenmektedir. PTX-3, obezite ile ilişkili inflamasyona karşı adipositler, nötrofiller, monositler ve makrofajlar dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından proinflamatuvar yanıt olarak salınımı indüklenen bir akut faz proteindir. IL-1 ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinlere yanıt olarak inflamasyon veya doku hasarı bölgelerinde üretilir.

Bu çalışmanın amacı; obezite ilişkili hipertansiyonu olan çocuklarda etyolojide rol oynadığını düşündüğümüz inflamasyonun değerlendirilmesi için CRP, IL-1, proBNP, leptin, PTX-3 düzeyleri, ekokardiyografi bulguları, ambulatuvar kan basıncı ölçümü (ABPM) sonuçlarını ve inflamasyonun şiddeti ile hipertansiyonun ağırlığı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Çocukluk Çağı Obezitesi

#### 2.1.1. Çocukluk Çağı Obezitesinin Tanımı

Obezite ve fazla kilonun tanımı zamanla değişse de vücut yağ oranının fazla olması olarak tanımlanabilir. Çocuklarda ve ergenlerde aşırı kilolu olma veya obezite için bir sınır noktası üzerinde bir fikir birliği yoktur. Williams ve arkadaşları tarafından 5-18 yaş grubundaki 3320 çocuk üzerinde yürütülen bir çalışmada vücut yağ yüzdeleri sırasıyla erkeklerde en az %25 ve kadınlarda en az %30 olan çocuklar şişman olarak sınıflandırmıştır[24]. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), fazla kiloyu yaşa göre vücut kitle indeksinin (VKİ) 95. persentil veya üzerinde olmayı ve yaşa göre VKİ'nin 85. ile 95. persentilini “fazla kilo riski altında” olarak tanımlamaktadır[25, 26]. Avrupa’da yapılan çalışmalarda 85. persentil veya üstü fazla kilolu, obezite ise VKİ'nin 95. persentil veya üstü olarak sınıflandırılmıştır[1]. Hindistan'da yapılan bir çalışmada fazla kilolu ( $\geq 85.$  ve  $< 95.$  persentil arasında) ve obezite ( $\geq 95.$  persentil) olarak tanımlanmıştır[27]. Vücut yağ yüzdesini ölçmek için de çeşitli yöntemler vardır. Araştırmada kullanılan teknikler arasında su altı tartımı (dansitometri), çok frekanslı biyoelektrik empedans analizi (BIA) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) bulunur. Klinik değerlendirmede ise vücut kitle indeksi, bel çevresi ve deri kıvrım kalınlığı gibi yöntemler daha çok kullanılmaktadır. Bu tekniklerin doğruluk oranı daha düşük olsada risk belirlemede faydalı olduğu görülmüştür. VKİ yetişkinlerde tanı koymak için uygun olmasına rağmen normal büyüme sürecinde değişen vücut şekilleri nedeniyle çocuklarda o kadar yararlı olmayabilir. Ayrıca VKİ, yağ ve yağsız kütle (kas, kemik) arasında ayırım yapamaz ve kas kütlesi fazla olan çocuklarda obeziteyi abartılı şekilde fazla gösterebilir. Ayrıca olgunlaşma, büyüme gibi durumlar, cinsiyet ve farklı ırklar arasında değişiklik göstermektedir. Vücut yağ yüzdesine dayalı olarak aşırı kilolu ve obez çocukları belirlemek için VKİ kullanan çalışmalarda bu sınıflandırma sistemi için yüksek özgüllük (%95-100), ancak düşük duyarlılık (%36-66) bulunmuştur[28]. Obezitenin sağlık üzerindeki sonuçları aşırı şişmanlıkla alakalı olsa da uygun sınıflandırma yöntemi şişmanlığın direkt ölçülmesi ile yapılması uygundur. Dansitometri gibi teknikler araştırmalarda kullanılsa da klinik ortamlarda uygulanabilir bir yöntem değildir. Büyük popülasyonlarda yapılan çalışmalar ve klinik durumlar için

biyoelektrik empedans analizi (BIA) daha sık tercih edilmektedir. Bel çevresi ölçümü, tip II diyabet ve koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olan santral obeziteyi hedef aldığı için çocuk yaş grubunda ölçülmesi daha doğru görünmektedir.

### **2.1.2. Çocukluk Çağı Obezitesinin Nedenleri**

Son otuz yılda aşırı kilo ve obezite prevalansı önemli ölçüde artmıştır. Küresel olarak, tahminen 170 milyon çocuğun (18 yaşından küçük) fazla kilolu olduğu tahmin edilmektedir. Çocuklukta fazla kilolu olanların oranı en yüksek üst orta gelirli ülkelerde, en düşük olarak da düşük gelirli ülkelerde saptanmıştır. Bununla birlikte, düşük orta gelirli ülkelerde prevalansın hızlı şekilde artmasıyla birlikte aşırı kilolu oranı artık tüm ülkelerde artmaktadır. Aşırı kilo ve obezite prevalansının yüksek olması sağlık açısından ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Artmış vücut kitle indeksi (VKİ), kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve birçok kanser (örneğin kolorektal kanser, böbrek kanseri ve özofagus kanseri dahil) gibi hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Genellikle bulaşıcı olmayan hastalıklar olarak adlandırılan bu hastalıklar, yalnızca erken ölümlere değil, aynı zamanda uzun süreli morbiditeye de neden olur. Ek olarak, çocuklarda aşırı kilo ve obezite, yaşam kalitesinde önemli düşüşler ve daha fazla alay, zorbalık ve sosyal izolasyon riski ile ilişkilidir. Obezite prevalansındaki hızlı artış ve ciddi halk sağlığı sonuçları nedeniyle, obezite genellikle 21. yüzyılın başlarında en önemli halk sağlığı problemlerinden biri olarak görülmüştür[28-31].

Obezitedeki sıklığın artmasının, enerji alımı ve tüketimindeki dengesizlikten kaynaklandığı ve alınan enerji miktarındaki artışın yaşam tarzı ve beslenme tercihleriyle arasında ilişki olduğu yaygın olarak kabul görmektedir. Bununla birlikte, obezite riskini belirlemede kişilerin genetik altyapılarının da önem arz ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar, obeziteye sebebiyet veren faktörleri anlamamıza önemli katkılar sunmuştur. Davison ve ark. tarafından tanımlanan ekolojik modelde, çocuklarda obeziteye neden olan risk etmenleri arasında beslenme alışkanlıklarını, fiziksel aktiviteyi ve hareketsiz yaşam tarzını içerdiğini öne sürmektedir[30]. Bunlar gibi risk faktörlerinin etkisi, yaş ve cinsiyet gibi faktörler tarafından yönetilmektedir. Obezite gelişiminde aile özellikleri ve anne-babalarının yaşam tarzları da rol oynamaktadır. Okullarda uygulanan politikalar, demografi ve ebeveynlerin işle ilgili talepleri gibi çevresel faktörler, yeme ve aktivite davranışlarını daha fazla etkilemektedir. Genetik, incelenen obezite nedenleri arasında en önemli etkenlerden birisidir. Yapılan bazı

çalışmalarda VKİ'nin %25-40 kalıtsal olduğu bulunmuştur. Bununla beraber kiloyu etkileyen genetik yatkınlığın sıklıkla katkıda bulunan çevresel ve davranışsal faktörlerle birleştirilmesi gerekir. Genetik faktör, çocukluk çağı obezite vakalarının %5'inden daha azını oluşturur. Bu nedenle, genetik obezitenin gelişiminde rol oynayabilirken, çocukluk çağı obezitesindeki dramatik yükselişin nedeni tam olarak genetik nedeni olmayabilir. Bazal metabolizma hızı da obezitenin olası bir nedeni olarak incelenmiştir. Bazal metabolizma hızı veya metabolizma, vücudun normal dinlenme fonksiyonları için harcadığı enerjidir. Hareketsiz yaşam tarzı olan yetişkinlerde toplam enerji harcamasının %60'ından bazal metabolizma sorumludur. Obez bireylerin daha düşük bazal metabolizma hızlarına sahip olduğu varsayılmıştır. Ancak artan obezite oranlarından bazal metabolizma hızlarındaki farklılıkların tamamen sorumlu olması olası değildir[31].

### **şekerli içecekler**

1996–1998 yıllarında 9-14 yaş grubundaki çocuklarda yapılan bir çalışmada, şekerli meşrubatların tüketiminin yıllar içinde VKİ'yi az da olsa artırdığını bulmuştur[31]. şekerli içecekler obeziteye katkıda bulunan potansiyel faktörlerden biri olarak incelenmiştir. şekerli içeceklerin genellikle kola ile sınırlı olduğu düşünülse de, meyve suyu ve diğer şekerli içecekler bu gruba dahildir. şekerli içecek tüketimi ile kilo alımı arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmış olup, bu çalışmalar neticesinde şekerli içeceklerin tüketiminin aşırı kiloya neden olabileceği bulunmuştur[28]. şekerli içecekler yiyeceklere göre daha az doyurucudur, bu da daha hızlı tüketilebilmesine ve daha fazla kalori alımına neden olur[32].

### **Atıştırmalıklar**

Çocukluk çağı obezitesine katkıda bulunan olası bir faktör olarak incelenen bir diğer faktör de abur cubur tüketimidir. Aperatif yiyecekler cips, unlu mamüller ve şekerleme gibi yiyecekleri içerir. Bu gıdaların çocukluk çağında obezite sıklığında artışa katkıda bulunup bulunmadığını göstermek için birçok çalışma yapılmıştır. Atıştırmalıkların genel olarak kalori alımını arttırdığı gösterilmiş olsa da, hiçbir çalışmada atıştırmalıklar ile aşırı kilo arasında bir ilişki bulunamamıştır[31].

### **Porsiyon boyutu**

Porsiyon boyutlarının son on yılda ciddi oranda arttığı görölmektedir. Yüksek kalorili yiyecekleri sık sık atıştırmanın yanı sıra büyük porsiyonların tüketimi, aşırı

kalori alımına sebebiyet vermektedir. Bu şekilde meydana gelen enerji dengesizliği kilo alımına ve dolayısıyla obeziteye sebep olabilir[31].

### **Aktivite düzeyi**

Obezite ile en belirgin şekilde bağlantılı faktörlerden biri yaşam tarzıdır. Televizyon izlenme süresinde günlük her bir saatlik artışın, obezite prevalansını %2 artırmaktadır[31]. Küçük yaş grubundaki çocuklar ve ergenler arasında televizyon izleme süresi son yıllarda önemli ölçüde artmıştır[31-33]. Hareketsiz geçirilen zamanın artması, fiziksel aktivitede geçirilen süreyi azaltmıştır. Bazı araştırmalar çocukların televizyon izleyerek geçirdikleri sürede şekerli tahıllar, tatlılar, şekerli içecekler ve tuzlu atıştırmalıklar da dahil en çok reklamı yapılan ürünleri tüketmelerini artırdığını bulmuşlardır[34]. Medya etkisini ampirik olarak değerlendirme konusundaki zorluklara rağmen, tartışılan diğer araştırmalar, reklam etkilerinin hafife alınmaması gerektiğini göstermektedir.

### **Çevresel faktörler**

Uzun süreli televizyon izleme ve diğer elektronik aletlerin kullanılması hareketsiz yaşam tarzına katkıda bulunurken, diğer çevresel faktörler fiziksel aktivite fırsatlarını azaltmıştır. Fiziksel olarak aktif olma imkanları ve aktif olunabilecek güvenli ortamlar son yıllarda azalmıştır. Geçmişte çocukların çoğu okula yürüyerek veya bisikletle giderdi. 2002 yılında yapılmış olan bir araştırmada, ebeveynlerin %53'ünün çocuklarını okula götürdüğünü ortaya koymuştur[31]. Bu velilerin %66'sı evleri ile okul arasındaki mesafenin fazla olması nedeni ile çocuklarını okula bıraktıklarını söylemektedir. Ebeveynlerin çocuklarını okula götürmek için öne sürdükleri diğer nedenler arasında güvenli yürüyüş rotasının olmaması, çocukların yırtıcı hayvanlardan korkması ve çocuğun rahat olmaması sayılabilir[31]. Güvensiz yerlerde ikamet eden veya güvenli olup, iyi aydınlatılmış yürüyüş yollarına erişim imkanı olmayan çocukların fiziksel olarak aktif olma fırsatları daha azdır[31].

### **Sosyo-kültürel faktörler**

Obezite gelişiminde sosyo-kültürel etmenlerin de etkisi olduğu gösterilmiştir. Toplumumuzda, yiyecekler ödüllendirme, başkalarını kontrol etme ve sosyalleşmenin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Yiyeceklerin bu şekilde kullanılması yiyeceklerle sağlıklı ilişkilerin gelişmesini teşvik edebilir ve böylece obezite geliştirme riskini artırabilir[35].

## **Ailesel faktörler**

Ailesel faktörlerin de obezite sıklığının artmasında rolü olduğu gösterilmiştir. Evde muhafaza edilen yiyecek çeşitleri ve aile bireylerinin yiyecek tercihleri, çocukların beslenme tercihlerini etkileyebilir. Ayrıca, ailenin öğün zamanları tüketilen yiyeceklerin türüne ve miktarına etki edebilir. Sonuç olarak, ister yerleşik ister fiziksel olarak aktif olsun, aile alışkanlıkları çocuğu etkiler[35]. Araştırmalar, aşırı kilolu bir anneye sahip olmanın veya tek ebeveyn ile aynı evde yaşamının çocuklarda aşırı kilo ve çocukluk çağı obezitesine neden olabileceğini göstermiştir[36].

## **Depresyon ve anksiyete**

Yapılan birçok çalışmada yeme bozuklukları ve depresyon arasında ileriye dönük bir bağlantı olduğu gösterilmiştir[37]. Ancak aralarındaki bu bağlantı tek taraflı değildir; depresyon obezitenin hem nedeni hem de sonucu olabilir[38]. Ek olarak, obez ergenlerden oluşan bir klinik örneklemede, obez olmayan ergenlere kıyasla yaşam boyu daha yüksek anksiyete bozuklukları prevalansı bildirilmiştir[39]. Bazı çalışmalar artmış VKİ ile artan anksiyete belirtileri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir[40].

## **Yeme bozukluğu belirtileri**

Yeme bozuklukları ile ilişkili özellikler, adolesan çağıdaki obez kız çocuklarında daha sık görülmektedir[41]. Bir dizi çalışma, obez çocuklarda/gençlerde yeme ile ilgili patolojinin (örn. Anoreksiya, Bulimia Nervosa ve dürtü düzenlemesi) daha yüksek prevalansta olduğunu göstermiştir[42, 43].

### **2.1.3. Obezitenin medikal sonuçları**

Çocukluk çağı obezitesinin birçok tıbbi durumla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu durumlar astım, Tip 2 diyabet, uyku apnesi, yüksek kolesterol düzeyi, hepatik steatoz (yağlı karaciğer hastalığı), artmış kardiyovasküler hastalık riski, kolelitiazis (safra taşları), hipertansiyon, glukoz intoleransı ve insülin direnci, menstruasyon anormallikleri, denge bozukluğu ve ortopedik problemler ve cilt sorunlarını içerir. Yakın zamana kadar, yukarıda belirtilen sağlık sorunlarının çoğunun sadece yetişkinlerde geliştiği düşünülmeyle beraber; günümüzde bu sorunların obez çocuklarda son derece yaygınlaşmaya başladığı saptanmıştır. Çocukluk çağı obezitesi ile ilişkili fiziksel sağlık koşullarının çoğu önlenemez ve çocuk veya ergen sağlıklı bir kiloya

ulaştığında ortadan kalksada bazı sorunlar yetişkinlik boyunca olumsuz sonuçlar oluşturmaya devam etmektedir[44]. Bu sağlık koşullarından bazıları ise ölümlerle bile sonuçlanabilmektedir[33]. Metabolik sendrom veya insülin direnci bulunan obez çocuklarda kalp hızında artış saptanmıştır. Bu artış sempatik sistemin aktivitesinin arttığına göstergesidir ve bu bulgular insülin direnci ile otonomik sinir sistemi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir[45]. Sempatik sistemdeki bu artış obezite ilişkili hipertansiyonu başlatan nedenlerden biri olabilir[46]. Yapılan çalışmalarda obezite ve insülin direnciyle, kalp hızı oranları ve sempatik-parasempatik otonomik sistem dengeleri arasında çeşitli etkileşimlerin olduğu gösterilmiştir[47].

## **2.2. Çocukluk Çağında Hipertansiyon**

### **2.2.1. Kan basıncının tanımı**

Kan basıncı (KB); kanın damar duvarındaki birim alana uyguladığı kuvvet olarak tanımlanmaktadır.[48] Kan basıncını modern yöntemle ölçen ilk kişi Scipione Riva Rocci'dir. Günümüzde kullanılmaya devam edilen bu yöntemle, önceleri sadece sistolik kan basıncı ölçülmekteydi. Nikolai Sergeevich Korotkoff (1874-1920) ise bu yöntemle oskültasyon metodunu ekleyerek, adıyla tanımlanan sesleri tarif etti ve diyastolik kan basıncının ölçülmesine olanak sağladı. KB ölçümü, civalı manometreler ile yapıldığından birim olarak milimetre civa (mmHg) kullanılmaktadır. Kalp etkin bir şekilde çalışırken, damarlara kanı pompalar ve bu etki ile damarlarda basınç artışına neden olur. Kalbin kasılması sırasında vücuda kan pompalaması anında oluşan en yüksek kan basıncına "Sistolik kan basıncı" (SKB) denir. Kalbin kasılma işlevi bittikten sonra kalp bir süreliğine gevşer ve bir sonraki kasılmada hazır olması için kanla dolar. Bu gevşeme ve kanla dolma anına diyastol denir. "Diyastolik kan basıncı"(DKB) ise aktif pompalamanın olmadığı gevşeme anındaki damarlar içinde oluşan basınçtır[49]. Kardiyak debi ve periferik vasküler yatak direnciyle doğru orantılıdır. KB vasküler çaptan (vazokonstrüksiyon/vazodilatasyon) ve dolaşım sistemine pompalanan kan hacminden etkilenebilmektedir[50].

### **2.2.2. Hipertansiyon**

Hipertansiyon hayatın her döneminde önemli bir sağlık sorunudur. Çocuklarda tanı kriterleri, nedenleri ve tedavisi bazı temel yönleriyle erişkinlerden farklıdır. Artan hareketsiz yaşam, yağlı ve tuzlu beslenmedeki artış gibi hayat şartlarındaki

değişikliklerden dolayı çocuklarda ve ergenlerde hipertansiyonun sıklığı giderek artmaktadır. Önceki yıllarda ciddi ve sekonder hipertansiyonun tedavisine odaklanılırken, günümüzde özellikle ölçüm tekniklerin kolaylaşması, imkanların artması sonucu hafif veya semptomsuz hastaların erken tanısının kolaylaşması koruyucu hekimliğin önemli bir alanı haline gelmiştir[51]. 2014 yılından itibaren Amerikan Pediatri Birliği ve Klinik Uygulamalar Kılavuzu (CPG) geliştirme projesi tarafından çocukluk çağı hipertansiyonuna yaklaşım uygulanmaya başlanmıştır[52].

Hipertansiyon, uygun araç ve gereçler kullanılarak doğru yöntem ile en az üç farklı zamanda SKB ve DKB ölçümü yapılarak elde edilen ortalama değerlerin cinsiyete, yaşa ve boya göre standartize edilen persentil tabloları kullanılarak değerlendirildiğinde kan basıncının 95. persentil değerinin üzerinde olması olarak tanımlanır[53]. 2017'de AAP CPG tarafından normal kilolu çocukların verileri kullanılarak tansiyon sınıflama tablolarında düzenleme yapıldı. Eskiden pre-hipertansiyon olarak tanımlanan terim yeni kılavuzda yüksek tansiyon olarak tanımlanmıştır.

**Tablo 2.1.** APP CPG (Amerikan Pediatri Birliği ve Klinik Uygulamalar Kılavuzu) tarafından yapılan yeni kan basıncı değerleri[52]

<b>1-13 yaş arasındaki çocuklar için</b>	<b>&gt;13 yaş çocuklar için</b>
Normal kan basıncı <90 persentil	Normal kan basıncı <120 / <80 mm Hg
Yüksek kan basıncı $\geq 90$ persentil ile <95 persentil arası veya 120/80 mm Hg ile <95 persentil arası (hangisi düşük ise)	Yüksek kan basıncı 120/ <80 ile 129/<80 mm Hg arası
Evre 1 hipertansiyon $\geq 95$ ile <95 persentil + 12 mm Hg arası, veya 130/ 80 ile 139/89 mmHg arası (hangisi düşük ise)	Evre 1 hipertansiyon 130/80 ile 139/89 mm Hg arası
Evre 2 hipertansiyon $\geq 95$ persentil + 12 mm Hg veya $\geq 140/90$ mm Hg (hangisi düşük ise)	Evre 2 hipertansiyon $\geq 140/90$ mm Hg

Sağlıklı çocukların hastane ziyaretlerinde KB'nin rutin olarak ölçülmesi, esansiyel hipertansiyonun erken saptanmasının yanı sıra altta yatan diğer hastalıklara sekonder gelişen asemptomatik hipertansiyonun saptanmasını sağlar. Çocuklarda yetişkinlere kıyasla hipertansiyonun ikincil nedenlerinin daha sık görülmesi nedeni ile hipertansiyonun erken tespiti hayati önem taşımaktadır.

### **2.2.3. Hipertansiyon Epidemiyoloji**

Çocukluk döneminde hipertansiyon görülme sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte ABD'de yapılan bazı çalışmalarda obezite ile aynı doğrultuda olup %5 olarak bulunmuştur[59-62]. Farklı ülkelerde yapılan bazı çalışmalarda ise HT prevalansı %1-22 arasında değişkenlik göstermektedir[61, 63-71].

Ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda hipertansiyon prevalansının %3,63 ile 17,8 arasında olduğu bildirilmiştir[72].

### **2.2.4. Hipertansiyon nedenleri**

Çocuklarda arteriyel hipertansiyon nedenleri primer (esansiyel) ve sekonder olarak iki grup halinde sınıflandırılabilir. Çocuklarda en sık primer hipertansiyon görülür ve nedenleri yaş cinsiyet ve çevresel faktörlere göre farklılıklar göstermektedir (tablo 2.2) [73]. Esansiyel hipertansiyon etyolojisi multifaktöriyeldir. Esansiyel hipertansiyonun çocukların genel özellikleri arasında daha büyük yaş ( $\geq 6$  yaş), pozitif aile öyküsü ve aşırı kilo ve/veya obezite bulunur[74,75]. Çocukluk çağında görülen hipertansiyonda etyolojide kardiyovasküler sistem ile ilgili hastalıklar, reflü nefropatisi, böbrek parankim hastalıkları, solid organ transplantasyonları ve konjenital renal hastalıklar görülebilmektedir[76]. Bunun dışında civa, kadmiyum, kurşun gibi çevresel maruziyetler de hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir[77-79]. Ailede tansiyon yüksekliği öyküsü olan hastalarda hipertansiyon prevalansının arttığı gösterilmiştir[80, 81]. Ailede erken yaşta hipertansiyon öyküsü olan hastalarda monogenik hipertansiyondan şüphelenilmelidir[82, 83].

**Tablo 2.2.** Yaşa göre en sık görülen hipertansiyon nedenleri

Yenidoğan	İlk yıl	1-6 yaş	6-10 yaş	10-18 yaş
Renal arter trombozu	Aort koarktasyonu	Renal parankimal hastalık	Renal parankimal hastalık	Birincil hipertansiyon
Renal arter stenozu	Renovasküler hastalık	Renovasküler hastalık	Renovasküler hastalık	İyatrojenik
Renal ven trombozu	Renal parankimal hastalık	Aort koarktasyonu	Birincil hipertansiyon	Renal parankimal hastalık
Doğumsal renal anomali		Endokrin nedenler	Aort koarktasyonu	Renovasküler hastalık
Aort koarktasyonu		Birincil hipertansiyon	Endokrin nedenler	Endokrin nedenler
Bronkopulmoner displazi			İyatrojenik	Aort koarktasyonu
Patent arteriyozus	duktus			
Kafa içine kanama				

### 2.2.5. Ambulatuvar Kan Basıncı (ABPM) Ölçümü

Ambulatuvar kan basıncı değerlendirilmesi taşınabilir elektronik bir cihazla, hastalar normal günlük aktivitelerini sürdürürken belirli aralıklarla gündüz ve gece kan basınçlarının ölçülmesidir. ABPM cihazı, kola takılan uygun boyutlu manşonu, pilli kayıt ünitesi ve kayıtları analiz eden bir bilgisayardan oluşmaktadır; periyodik olarak gece ve gündüz her 20-30 dakikada bir osilometrik yöntemle ölçüm yapıp kan basıncını kaydeder. Manşonun şişirilmesiyle cihazdaki otomatik sensör arteriyel kandaki dalgalanmaları algılar ve en yüksek dalgayı ortalama arteriyel kan basıncı olarak kaydeder. Dalgalardaki yükselme ve alçalmaya bağlı oluşan eğime göre, programlanmış algoritma ile sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı hesaplanır. Hastaya uygun manşon seçilip sonrasında, daha az kullanılan kola cihaz takılmalıdır. Bu yöntemde hastanın günlük aktivitesinin kısıtlanmamasına dikkat edilmelidir. 24 saatlik veriler toplandıktan sonra hastanın yaşına, boyuna, cinsiyetine göre verilerin yorumlanması gerekmektedir [54, 55]. Bütün veriler 3 bölüme ayrılarak 24 saatlik, uyku-uyanıklık ve gece-gündüz olarak incelenir. Normotansif bireylerde günlük düzenli bir kan basıncı ritmi vardır. Kan basıncı uykunun ilk birkaç saatinde en düşük seviyeye iner ve sabah saatlerinde uykudan uyanıklığa geçiş döneminde belirgin bir yükselme olur. Uyanma ve uyku döneminde sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki fark ortalama yüzde 10

ila 20'dir[56]. ABPM'de %10'a kadar olan düşüş dipper, %10'dan az düşüş nondipper olarak tanımlanmıştır. Nondipper kan basıncı ile hedef organ hasarı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Çocuklarda non-dipper kan basıncı obezite, solid organ transplantasyonu, böbrek patolojileri ve insülin bağımlı diyabetes mellitus (DM) gibi hastalıklara bağlı sekonder hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur[57]. Aşırı nondipper kan basıncı gösteren hastalarda iskemik komplikasyon riskinin arttığı bilinmektedir. Ancak normal çocuklarında %30'da nondipper olabileceği unutulmamalıdır[58].

## **2.3. Obezite**

### **2.3.1. Obezite İlişkili Hipertansiyon**

20 yaşına kadar olan çocuklarda obezite, vücut kitle indeksi (VKİ)  $\geq 95$ . yaş ve cinsiyete özgü percentil olarak tanımlanır. Aşırı kilolu olması ise VKİ  $\geq 85$ . percentil ancak  $<95$ . percentil olarak tanımlanır. Çocuklarda şiddetli obezite, VKİ  $\geq 95$ . percentilin %120'si (99. percentil VKİ'ye karşılık gelir) veya VKİ  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (yetişkinlerde Sınıf II obezitenin kesme noktasına karşılık gelir) olarak tanımlanır. 20 yaşından sonra, aşırı kilo ve obezite için yetişkin sınır değerleri geçerlidir (sırasıyla 25 ve 30 kg/m<sup>2</sup> arasında VKİ ve VKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Yetişkin çalışmaları, normal VKİ'ye sahip yetişkinlerle karşılaştırıldığında, Sınıf III obezitesi olan yetişkinlerde (VKİ  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) hipertansiyon olasılığının 4.8 kata varan yüksek VKİ oranıyla birlikte hipertansiyon riskinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir[84]. Obezite, dirençli hipertansiyon ile de ilişkilidir: Sınıf III obezitesi olan hipertansif yetişkinlerin, normal VKİ'si olanlara kıyasla KB  $<140/90$  olma olasılığı %30 daha düşüktür [OR 0.7, %95 güven aralığı (GA) 0.5-0.9][85].

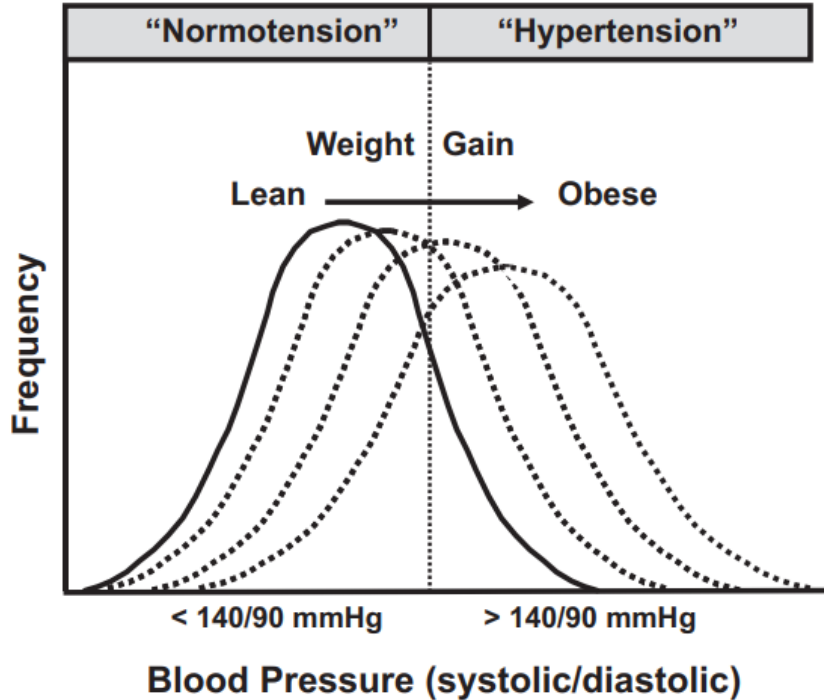
Obezite ilişkili hipertansiyonda asıl olarak iki temel hormonal mekanizma üzerinde durulmaktadır. Birinci mekanizma, hiperinsülinemi olup periferik insülin direnci sonucunda oluşur, ikinci mekanizma ise hiperleptinemidir ki bu da visseral yağ doku kütlesinde artışa bağlıdır[86]. Hiperinsülinemi sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve düz kas proliferasyonu aracılığı ile total periferik damar direnci, renal sempatik sinir sistemi aktivitesi ve aldosteron artışı üzerinden sodyum geri emilimi ve böylelikle plazma hacmini arttırmaktadır[66]. Leptin adipoz dokularda sentezlenir, temel görevi enerji depolarının düzenlenmesidir. Obezite ilişkili hipertansiyonu olan vakalarda leptin seviyeleri artmıştır ve artmış leptin seviyeleri ile bağlantılı olarak kan basıncında ve kalp hızında artış görülür. Leptin aynı zamanda sempatik sinir sistemi aktivasyonu

aracılığı ile de kan basıncında artışa neden olmaktadır[87]. Obezitesi olan bir çocukta hipertansiyon doğrulandıktan sonra, hipertansiyonun ikincil nedenlerini araştırmak ve KVH risk faktörlerini taramak için bir değerlendirilmeden geçmelidir. Bu değerlendirme aşağıdakileri içermelidir;[53]

<b>Değerlendirme</b>	<b>Bulgu</b>
<b>Ayrıntılı öykü</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Uyku geçmişi</b> Gündüz uyku hali Horlama Tanıklı apne</li> <li>• <b>Diyet geçmişi</b> Şekerle tatlandırılmış içecek alımı Lif alımı Tüketilen toplam kalori Öğünlerin zamanlaması ve sıklığı</li> <li>• <b>Fiziksel aktivite</b> Miktar ve yoğunluk Kas-iskelet ağrısı (etkin fiziksel aktivite)</li> <li>• <b>Psikososyal öykü</b> Depresyon Kaygı</li> </ul>
<b>Ayrıntılı fizik muayene</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Antropometri</b> Vücut kitle indeksi Bel çevresi</li> <li>• <b>Cilt muayenesi</b> Akantozis nigrikans Hirsutizm Stria</li> <li>• <b>Karın muayenesi</b> Hepatomegali</li> </ul>
<b>Laboratuvar değerlendirmesi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Açlık lipid düzeyleri</li> <li>• Açlık şekeri ve insülin</li> <li>• Hemogloblin A1c</li> <li>• Aspartat transaminaz ve alanin transaminaz</li> </ul>

Fazla kilolu veya obez olmanın başlıca sonuçları arasında daha yüksek hipertansiyon prevalansı ve ilişkili kardiyorenal ve metabolik bozukluklar dizisi yer alır. Dünya çapında çeşitli popülasyonlarda yapılan araştırmalar VKİ ile sistolik ve diyastolik kan basıncı (KB) arasındaki ilişkinin doğrusal olduğunu göstermiştir[88, 89]. Örneğin, Framingham Kalp Çalışması'ndan elde edilen risk tahminleri, birincil (temel) hipertansiyonun erkeklerde %78'inin ve kadınlarda %65'inin aşırı kilo alımına bağlı olduğu bulunmuştur[90]. Klinik çalışmalar, BMI'nin <25 kg/m<sup>2</sup>'nin korunmasının hipertansiyonun önlenmesinde etkili olduğunu ve çoğu hipertansif denekte kilo kaybının kan basıncını azalttığını göstermektedir[91, 92]. Kan basıncını yükselmesinde aşırı kilo alımının önemli bir rolü olduğunu gösteren kanıtlara rağmen tüm obez kişiler

hipertansif değildir. Bununla birlikte, aşırı kilo alımının kan basıncı frekans dağılımını daha yüksek seviyelere kaydıracağı ve bir kişinin KB'sinin hipertansif aralıkta olma olasılığını artırdığı açıktır (Şekil 2.1). Bu nedenle, bazı obez kişilerin KB'lari, genellikle hipertansiyonu belirtmek için kullanılan 140/90 mmHg'den daha düşük olabilmektedir. Bununla birlikte, obez normotansif olarak sınıflandırılanlar bile daha düşük vücut ağırlığına göre daha yüksek KB'ye sahiptir ve kilo kaybı normotansif ve hipertansif obez kişilerde KB'yi düşürür[93]. Paç ve ark.[94] Malatya yöresinde 7-16 yaş arası 8820 okul çağındaki çocuklarda yapmış oldukları çalışmada hipertansif bireylerde obezite görülme sıklığı %61 olarak anlamlı tespit etmişlerdir. Akış ve ark. [95] Bursa yöresinde 12- 14 yaş arası 2478 okul çağındaki çocuklarda yaptıkları çalışmada hipertansiyon sıklığı ile kilo artışı arasında pozitif yönde korelasyon tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada fazla kilonun hipertansiyon prevalansının artışında etkili olduğu gösterilmiştir. Duğrusoy ve ark. [4] yaptıkları çalışmada obez çocuklarda hipertansiyon görülme oranı %6,2 iken normal kilolu çocuklarda bu oran %0,8 bulunmuştur. İstatistiksel olarak obez çocuklarda HT sıklığının normal çocuklara göre artmış olduğu bulunmuştur.



Şekli 2.1. Kan basıncının frekans dağılımına kilo alımının etkisi

### 2.3.2. Obezite ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom(MS) 1988 yılında ilk defa Reaven tarafından Sendrom X adıyla yetişkinlerde insülin direnci ile lipid bozuklukları, hipertansiyon, tip 2 diyabet ve aterosklerotik kalp hastalıkları riskindeki artış arasındaki ilişkiyi göstermek için tanımlanmıştır[96]. MS daha çok erişkinlerde görülen sağlık problemi olarak bilinirken, son yıllarda çocuklarda ve adölesan dönemde de önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocuk ve adölesan dönemde obezite sıklığının artması, MS sıklığında artmasına neden olmaktadır. MS tanısında erişkinlerde ABD National Cholesterol Education Program (NCEP)- Adult Treatment Panel (ATP) III ve Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) kriterleri kullanılmaktadır[97, 98]. Her iki kriter de obezite, dislipidemi, hipertansiyon, glikoz metabolizması bozukluğunun birlikte bulunması esasına dayanmakla birlikte, bireysel uygulama ve eşik değerlerinde bazı farklılıklar vardır. Çocuklarda MS tanısında kesin bir fikir birliği olmamakla birlikte, genellikle NCEP-ATP III ve DSÖ kriterleri çocukluk dönemi normallerine göre düzeltilerek MS tanısı konulmaktadır[97].

Erişkinlerde metabolik sendrom patogenezinde görüldüğü gibi çocukluk döneminde de patogenezinde en çok obezite ve insülin direnci sorumlu tutulmaktadır. Obezite derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmada orta derecede obezite (VKİ z skor 2-2.5) adolesanlarda %38.7, şiddetli obezitede (VKİ z skor > 2,5) %49.7 oranında metabolik sendrom saptanmıştır[99]. Ülkemizde çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada yaşları 2-18 yıl arasında değişen (81 kız, 49 erkek) 130 obez vakada WHO kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansı obez çocuk ve ergenler arasında %20 bulunmuş. Yaş, VKİ, kan basıncı, dislipidemi ve insülin direnç indekslerinin ortalamaları metabolik sendromlularda diğer obez çocuklara göre anlamlı olarak farklı saptanmıştır[100]. Atabek ve ark. 169 obez (7-18 yaşlarında) olguyu incelemiş, %27,2 oranında MS gözlemlemişlerdir. Atabek ve ark.nın yaptıkları çalışmada puberte dönemindeki obezlerde MS oranı %37.6 iken, prepubertal dönemdeki obezlerde metabolik sendrom görülme oranı %20 olarak tespit edilmiştir[101].

Metabolik sendromun tanı kriterleri, 1998 yılında “Dünya Sağlık Örgütü” (DSÖ) (tablo 2.4), 2001 yılında “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III” (NCEP-ATP III) tarafından tanımlanmıştır[102, 103].

**Tablo 2.3.** “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III”  
Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü:

- Abdominal obezite Erkek >102 cm Kadın> 88 cm
- Trigliserit düzeyi  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,69$  mmol/l)
- Düşük HDL düzeyleri Erkek <40 mg/dl (1,04 mmol/l) Kadın <50 mg/dl (< 1,29 mmol/l)
- Artmış kan basıncı (SKB  $\geq 130$  mmHg veya DKB  $\geq 85$  mmHg)
- Artmış açlık kan glikozu  $\geq 110$  mg/dl (6,1 mmol/l)

HDL; Yüksek Dansiteli Lipoprotein.

**Tablo 2.4.** Dünya Sağlık Örgütü Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

**İnsülin direnci**

- Diabetes mellitus (Açlık kan şekeri > 126 mg/dl, oral glikoz tolerans testinde 2. saatte kan glikozu > 200 mg/dl) veya
- Bozulmuş glikoz toleransı (Oral glikoz tolerans testinde 2. saatte kan glikozu 140-199 mg/dl) veya
- Bozulmuş açlık glikozu (Açlık kan glikozu 100-125 mg/dl) ve

**Aşağıdakilerden en az ikisi:**

- Hipertansiyon (Sistolik kan basıncı  $\geq 140$  mmHg, diyastolik kan basıncı  $\geq 90$  mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (Trigliserit düzeyi  $\geq 150$  mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m<sup>2</sup> veya bel-kalça oranının erkekte > 0,9, kadında > 0,85 olması)
- İdrarda albümin atılımının  $\geq 20$  µg/dk veya albümin/kreatinin oranının  $\geq 30$  mg/g olması

Metabolik sendrom patogeneğinde en önemli faktör olan insülin direncinde artış, plazma lipoprotein lipaz aktivitesi azalırken, karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesinde ise artış gözlenir. Plazma lipoprotein lipaz aktivitesinde görülen artışa bağlı TG

düzeyleyleri artarken, karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesinde görülen artışta HDL yıkımı artar. İnsülinin artmasıyla sebest yağ asitlerinin düzeyinde artış olur. Serbest yağ asitlerindeki bu artış karaciğerde TG birikmesine neden olur[104]. Yüksek serum TG düzeyleri, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partikülleri ve düşük HDL-kolesterol düzeylerinin birlikteliği metabolik sendrom için spesifiktir[105].

### **2.3.3. Obeziteye Bağlı Hipertansiyonda Hemodinamik ve Renal Değişiklikler**

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, obezite ile ilişkili kardiyovasküler ve renal değişikliklerin anlaşılmasını sağlamıştır. Köpeklerde ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda yüksek yağlı diyetin neden olduğu aşırı kilo alımı ile kan basıncında yüksek oranda bir artış olduğu gözlenmiştir. Bu deney hayvanlarında diyetle bağlı obezitenin neden olduğu metabolik, endokrin, kardiyovasküler ve renal değişiklikler, obez insanlarda gözlemlenen değişikliklere benzerdir [44, 106-108]. Bu değişikliklerin bazıları aşırı beslenme sırasında hızla meydana gelir ve daha sonra buna patolojik değişiklikler eşlik eder. Örneğin, obezitenin erken döneminde görülen glomerüler hiperfiltrasyon, glomerüler filtrasyon hızında kademeli bir düşüşle yer değiştirebilir, çünkü uzun süreli hipertansiyon, diyabetes mellitus ve dislipidemi ile bağlantılı olarak böbrek hasarı ve nefron kaybına neden olur[93].

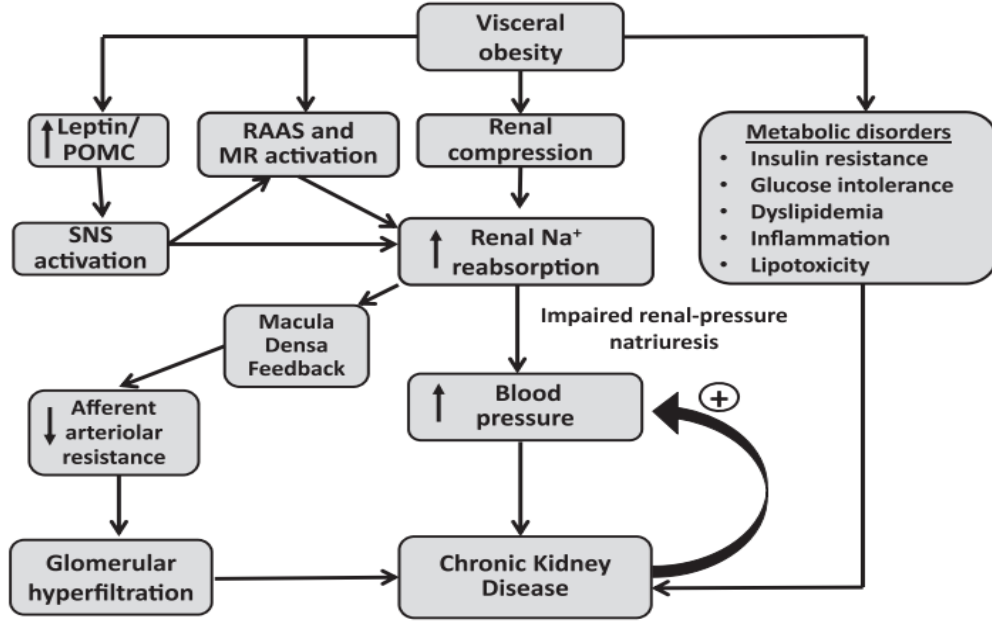
### **2.3.4. Obezitenin Doku Kan Akımı ve Kalp Debisine Etki**

Obezite hücre dışı sıvı hacminin genişlemesi ve birçok dokuda artan kan akımı ile ilişkilidir, bu da venöz dönüşü ve kalp debisini artırır[108]. Kardiyak debi, artmış olan vücut ağırlığına paralel olarak artar ve bu artışın bir kısmı, kan akışını besleyen ekstra yağ dokusundan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, kalp, böbrekler, gastrointestinal sistem ve iskelet kasları dahil olmak üzere diğer dokularda da kan akımı artar[44, 106-108]. Artan kan akımının bir kısmı obezite ile ilişkilidir. Artan iş yüküne ve metabolik taleplere yanıt olarak doku ve organların büyümesinden kaynaklanır. Bununla birlikte, akım gram doku ağırlığı başına ifade edildiğinde bile obez kişilerde böbrekler, iskelet kası ve kalp gibi dokuların kan akımları artar[106]. Dolayısıyla obezite, muhtemelen artan doku oksijen tüketimi, metabolik hız ve daha yüksek olan fonksiyonel vazodilatasyon ile ilişkilidir. Daha yüksek istirahat doku kan akımına rağmen kan akımı rezervi azalır, bu da normalde egzersiz sırasında meydana gelen kan akımındaki artışı sınırlar. Bu azalan kan akım rezervi kısmen endotelial disfonksiyona

bağlı olabilir ve kilo kaybı obez bireylerde akım aracılı vazodilatasyonu genellikle iyileştirir[109]. Hızlanmış damar sertliği yaşlılarda ve orta yaşlılarda daha fazla görülmesine rağmen genç erişkinlerde (20-40 yaşlarında) ve hatta obez çocuklarda bile meydana gelebilir[109, 110]. Ayrıca, aort sertliğinin bir ölçüsü olan daha yüksek aort nabız dalga hızı, sistolik kan basıncı, ırk ve cinsiyetten bağımsız olarak VKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranındaki artışlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır [110, 111]. Obezitenin damar sistemi üzerindeki zararlı etkilerinden sorumlu mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak muhtemelen artan kan basıncı, inflamasyon, hiperglisemi, yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidatif olmayan metabolizmasının neden olduğu lipotoksisite, stres ve çoklu nörohumoral sistemlerin aktivasyonu dahil olmak üzere birçok bozukluğun etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Aşırı viseral yağın, endotel disfonksiyonuna, damar sertliğine ve nihayetinde ateroskleroza katkıda bulunan bir oksidatif stres ve inflamasyon ortamı yaratan sitokinlerin ve diğer faktörlerin önemli bir kaynağı olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır[111].

### **2.3.5. Obezitenin Böbrek Basıncı Natriüresi Üzerindeki Etkisi**

Artan renal sodyum geri emilimi, aşırı kilo alımıyla ilişkili kan basıncındaki artışın başlatılmasında önemli bir rol oynar. Obez bireyler, sodyum dengesini korumak için normalden daha yüksek kan basıncına ihtiyaç duyar, bu da bozulmuş renal natriüresi gösterir[112]. En az 3 majör faktör nedeni ile aşırı hızlı kilo alımı sırasında artan kan basıncının natriüresi ve böbrekleri bozduğu görülmektedir; (1) artan viseral, retroperitoneal ve renal sinüs yağı nedeniyle böbreklerin fiziksel kompresyonu; (2) aldosterondan bağımsız mineralokortikoid reseptörlerinin (MR'ler) aktivasyonu dahil renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu ve (3) sempatik sinir sistemi aktivasyonu, özellikle artan renal sempatik sinir aktivitesi (RSNA). Ayrıca kronik böbrek hastalığı çok daha uzun bir süre içinde bu mekanizmaların kan basıncı etkilerini güçlendirebilir, obezite ile ilişkili hipertansiyonu kontrol etmeyi daha zor hale getirir ve kilo kaybıyla daha kolay tersine çevrilebilir[112].



**Şekil 2.2.** Obezitenin hipertansiyon ve böbrek hasarı gelişimini başlattığı mekanizmaların özeti. MR, mineralokortikoid reseptörünü gösterir; POMC, proopi melanokortin; RAAS, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve SNS, sempatik sinir sistemi [20]

### 2.3.6. Obezite İlişkili Hipertansiyonda Natriüretik Peptit Eksikliğinin Olası Rolü

Natriüretik peptitlerin kısmi eksikliğinin de obez deneklerde bozulmuş tuz ve su atılımına ve hipertansiyona katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Örneğin obez hipertansif erkekler, zayıf normotansif erkeklere kıyasla daha yüksek sodyum alımına rağmen, daha düşük proatriyal natriüretik peptit seviyelerine sahip olduğu saptanmıştır[113]. Obez deneklerde sadece natriüretik peptit seviyeleri uygunsuz şekilde düşük olmakla kalmaz aynı zamanda bunların hacim yüklemesine yanıt olarak salınmaları da bozulur[114, 115]. Bu nedenle, natriüretik peptit sisteminin işlev bozukluğu obezite ilişkili hipertansiyonda bozulmuş tuz ve su homeostazına da katkıda bulunabilir.

### 2.3.7. Viseral, Retroperitoneal ve Renal Sinüs Yağ Dokusunun Neden Olduğu Böbrek Kompresyonu

Artan visseral ve retroperitoneal yağ, böbrekleri fiziksel olarak sıkıştırarak kan basıncını artırabilir. Böbreklerin içinde ve çevresinde aşırı yağ birikmesi, artan

intrarenal basınç, bozulmuş natriürez ve hipertansiyon ile ilişkilidir[116]. Viseral obezitesi olan hastalarda karın içi basınç, sagittal karın çapıyla orantılı olarak yükselir ve 35 ile 40 mmHg'ye kadar çıkar[117]. Bu yüksek basınç renal venleri, lenf damarlarını, üreterleri ve renal parankimi sıkıştırır. Ayrıca obez köpeklerde, tavşanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda retroperitoneal yağ sıklıkla böbreği sarar, renal kapsüle sıkıca yapışır ve renal sinüsleride kapsayarak ek kompresyona ve intrarenal basınçların artmasına neden olur[93, 116]. Yüksek yağlı diyet, artmış renal sinüs yağlanması, renal medüller kanalların distorsiyonu ve prolapsusu ile ilişkilidir ve bu da idrar çıkışını azaltma eğilimindedir[118, 119]. Obez insanlarda retroperitoneal ve renal sinüs yağındaki artışlar hipertansiyon ile ilişkilidir. Chandra ve arkadaşları Dallas kalp çalışmasında viseral obezite ve özellikle retroperitoneal yağın hipertansiyon ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır[120]. Chughtai ve arkadaşları renal sinüs yağının evre II hipertansiyon ve kan basıncını kontrol etmek için gereken antihipertansif ilaç sayısı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir[121]. Framingham Kalp Çalışmasında, böbreklerdeki yağ oranı fazla olan (yüksek perinefrik yağ seviyeleri) bireylerde hipertansiyon için >2 kat daha yüksek risk olduğu ve bu risk VKİ ve viseral yağ için ayarlama yapıldıktan sonra da devam etmiştir[122]. Yağ oranı yüksek böbrekler VKİ ve visseral yağlanma kronik böbrek hastalığı riskinin artmasıyla da ilişkili bulunmuştur.

Böbrekleri sıkıştırmaya ek olarak, retroperitoneal ve renal sinüs yağlanması renal fonksiyonu daha da bozabilecek şekilde renal medüller ekstraselüler matriksin inflamasyonuna ve genişlemesine neden olabilir. Glikozaminoglikan içeriği ve renal medüller hücre dışı matriksin önemli bileşenleri olan hyaluronatın doku konsantrasyonu, obez köpeklerin ve tavşanların renal medullasında, zayıf kontrollere kıyasla belirgin şekilde yüksek bulunmuştur[119, 123, 124]. Renal medullada artan hyaluronat için uyarı belirsiz olsa da birikimi obezitenin yanı sıra diğer durumlarda artan interstisyel sıvı basıncı, doku ödemi ve inflamasyonu ile ilişkilidir.

Böbrek kompresyonunun neden olduğu artan sodyum geri Emilimi obez kişilerde dolaylı olarak renal vazodilatasyona, glomerüler hiperfiltrasyona ve artan renin sekresyonuna katkıda bulunmaktadır[123]. Artan Henle reabsorpsiyon döngüsü, makula densa sodyum klorür (NaCl) iletimini azaltır ve tübüloglomerüler geri besleme yoluyla afferent arteriolar dirençte azalmaya ve renal kan akımında, glomerüler filtrasyon hızında ve renin sekresyonunda artışa neden olur. Glomerüler hiperfiltrasyon ve yükselmiş kan basıncı artan Henle reabsorpsiyon döngüsüne rağmen makula densa

NaCl iletimini normale döndürme eğiliminde olarak ve sodyum dengesinin yeniden sağlanmasına katkıda bulunur. Böbrek kompresyonu hızlı kilo alımı sırasında kan basıncındaki ilk artışı açıklayamasa da kısmen viseral obezite ve artan renal yağ oranı hipertansiyon ile subkutan yağdan daha yakından ilişkili olduğunu açıklayabilir. Böbreklerin içinde ve çevresinde yağ birikmesi böbrekler üzerinde ek lipotoksik etkilere neden olabilir. Bir çok organda (ektopik yağ depolanması) lipid birikimi, artan oksidatif stres, mitokondriyal işlev bozukluğu ve endoplazmik retikulum stresi nedeniyle organ işlevini bozuyor gibi görünmektedir[125].

### **2.3.8. Obezitede Renin- Anjiyotensin- Aldosteron Sistemi Aktivasyonu**

Özellikle viseral obezitesi olan obez bireylerde, plazma renin aktivitesinde, anjiyotensinojende, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aktivitesinde, anjiyotensin II'de (Ang II ve aldosteron) düşük ve orta dereceli artışlar saptanmıştır [126]. NaCl tutulmasına ve hacim genişlemesine rağmen RAAS aktivasyonu meydana gelir ve gelişen hipertansiyon tipik olarak renin salgılanmasını ve Ang II oluşumunu baskılar. Obezitede böbreklerin sıkışması ve artan sempatik sinir sistemi aktivasyonu dahil olmak üzere birçok farklı mekanizma RAAS aktivasyonuna neden olur. Bazı çalışmalarda ise ayrıca yağ dokusunda lokal olarak salgılanan RAAS'ın rolü olduğu öne sürülmektedir. Anjiyotensinojen adipositlerde üretilmesine rağmen, Ang II oluşumunun bir kaynağı olarak adipoz dokunun önemi hala belirsizdir. Bilindiği kadarıyla, adiposit kaynaklı anjiyotensinojen veya Ang II'nin obezitede kan basıncı regülasyonu üzerinde büyük bir etkisi olduğunu doğrudan gösteren hiçbir çalışma yapılmamıştır. Ang II'nin kemirgenlerde adiposit büyümesi ve farklılaşmasında da rol oynadığı öne sürülmüştür, ancak insanlarda RAAS inhibitörlerinin yağlanma veya vücut ağırlığı üzerinde önemli etkileri olduğuna dair çok az kanıt vardır[128].

### **2.3.9. Obezite İlişkili Hipertansiyonda Anjiyotensin II'nin Rolü**

Ang II'nin böbreklerden NaCl emilimini uyarmada ve obezite ilişkili hipertansiyona aracılık etmede önemli bir rolü vardır. Bu rolü Ang II reseptör blokajının veya ACE inhibisyonunun obezitede sodyum tutulmasını, hacim genişlemesini ve artan kan basıncını azalttığını gösteren deney hayvanlarında yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Obez Zucker sıçanlarında, Ang II'nin kan basıncına etkilerine karşı artan bir duyarlılık vardır ve RAAS blokajı, daha düşük plazma renin aktivitesine rağmen, kan basıncını zayıf sıçanlara göre daha fazla düşürür[131]. Anjiyotensin

reseptör blokerleri, renin inhibitörleri veya ACE inhibitörleri obez hipertansif hastalarda kan basıncını düşürmede etkilidir[132-134]. Obez veya zayıf olan hipertansif hastalarda RAAS blokerlerinin etkinliğini karşılaştıran büyük ölçekli klinik çalışmalar bulunmamaktadır. RAAS'ın aktivasyonu, sadece kan basıncını artırmakla kalmaz, aynı zamanda intrarenal etkiler yoluyla da obezite ile ilişkili glomerüler hasara ve nefron kaybına katkıda bulunabilir. Örneğin, efferent arteriyollerin Ang II tarafından daralması, arteriyel hipertansiyonun neden olduğu glomerüler hidrostatik basınçtaki artışı şiddetlendirir. Obez tip II diyabeti olan hastalarda yapılan çalışmalar, ACE inhibitörlerinin veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir[135, 136].

## **2.4. Obezitede Otonom Sinir Sistemi**

### **2.4.1. Obezitede Azalmış Kardiyak Parasempatik Aktivite**

Obezite genellikle parasempatik sinir sistemi aktivitesini azaltır ve sempatik sinir sistemi aktivitesini artırır. Obezitede meydana gelen kalp hızındaki değişiklikler ve düşük barorefleks duyarlılığı gibi otonom sinir sistemindeki bu değişiklikler, aynı zamanda hipertansiyon ile de ilişkilidir[137-139]. Obez insanlarda ve obez köpeklerde yüksek kalp hızı esas olarak azalmış parasempatik aktivite ile ilişkilidir[138, 140]. Bu olayın tam tersi olarak kilo vermek de parasempatik tonusu ve kalp hızı değişkenliğini artırırken kalp hızını azaltır[141]. Obezite, böbrekler ve iskelet kasları dahil olmak üzere birçok dokuda sempatik sinir sistemi aktivitesini artırsa da, kardiyak sempatik aktivite normal veya barorefleks inhibisyonu nedeniyle azalmış olabilir[142].

### **2.4.2. Obezitede Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu**

Obezite ile ilişkili hipertansiyona artan sempatik sinir sistemi aktivitesinin birkaç yoldan etki ettiğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır[88, 116, 143]. Kas sempatik sinir sistemi aktivitesinin veya norepinefrin salınımının doğrudan ölçülmesi ile değerlendirilen sempatik sinir sistemi aktivitesi yağ oranının fazla olduğu dokuların hepsinde olmasa da bazılarında artmıştır. Merkezi  $\alpha$ -2 adrenerjik reseptörleri uyaran ve sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltan  $\alpha/\beta$ -adrenerjik blokerlerin veya klonidinin uygulanmasının obez hayvanlarda obezitenin neden olduğu kan basıncı artışını önlediği gösterilmiştir[144]. Renal denervasyonun, obez hayvanlar ve dirençli hipertansiyonu olan obez hastalarda, sodyum tutulmasını ve hipertansiyonu belirgin şekilde azalttığı

saptanmıştır. Aşırı kalori ve kilo alımı sempatik sinir sistemi aktivitesini ve kan basıncını belirgin şekilde arttırsa da,  $\beta$ -adrenerjik yanıtın down regülasyonu yoluyla sempatik sinir sistemi aktivitesinin artışının da bazı hipertansif hastalarda kilo alımını şiddetlendirdiği öne sürülmüştür[145]. Sempatik sinir sistemi aktivitesinde obezitenin neden olduğu artışlar genellikle hafiftir ve doku kan akımını azaltmak için yeterli değildir. Aslında, obezite genellikle böbreklerde ve diğer birçok dokuda artan kan akımı ile ilişkilidir. Bununla birlikte artan renal sempatik sinir aktivitesi renin sekresyonunu ve renal sodyum reabsorpsiyonunu uyarır bu da obezite ilişkili hipertansiyonun gelişmesine ve sürdürülmesine katkıda bulunur[116, 143].

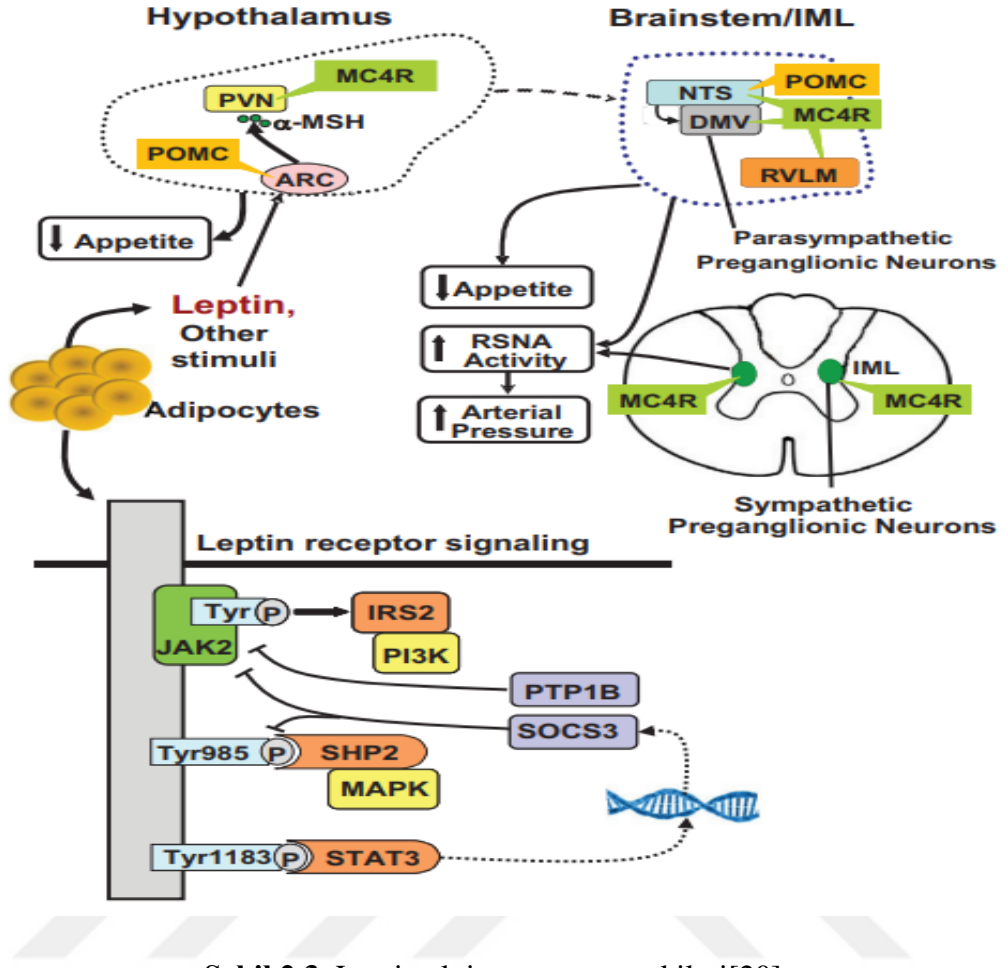
### **2.4.3. Obeziteye Bağlı Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu ve Hipertansiyonda Leptinin Rolü**

1994 yılında leptinin keşfinden kısa bir süre sonra araştırmacılar plazma leptin konsantrasyonu ile kas sempatik sinir sistemi aktivitesi arasında pozitif bir ilişki olduğunu buldular. Kemirgenlerde leptin uygulamasının akut olarak kahverengi adipoz dokuda (BAT), adrenal bezde ve böbreklerde sempatik sinir sistemi aktivitesini arttırdığı saptanmıştır[146, 147]. Yakın tarihli çalışmalarda akut hiperleptineminin insanlarda kas sempatik sinir aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir[148]. Bu bulgular, leptinin böbrek fonksiyonunu ve kan basıncını kontrol etmede olası bir rolü olduğunu gösterse de akut leptin enjeksiyonlarının artan sempatik sinir aktivitesine rağmen, leptin tarafından da uyarılan nitrik oksit (NO) ile kısmen vazodilatör etkileri dengelemeye bağlı olarak, kan basıncı üzerinde çok az etkisinin olduğu gösterilmiştir[142, 149]. Bununla birlikte, ağır obezitesi bulunanlarla karşılaştırılabilir olarak plazma leptin seviyelerindeki kronik artışların kemirgenlerde kan basıncı ve kalp hızında sürekli artışlara neden olduğu gösterilmiştir[150]. Aizawa-Abe ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda karaciğerde ektopik leptinin aşırı eksprese edildiği transgenik farelerde kan basıncının arttığını saptamışlardır[151]. Kan basıncında leptin ile ilişkili artışlar, birkaç gün boyunca kademeli olarak meydana gelir; bu kademeli artışlar sempatik sinir sistemi aktivitesinde doğrudan vazokonstriksiyona neden olamazlar ancak renal sodyum geri emilimini artırabilmektedirler. Leptinin kan basıncı üzerine olan etkileri, kombine  $\alpha/\beta$ -adrenerjik reseptör blokajı ile tamamen ortadan kaldırılır, adrenerjik blokajdan sonra leptin infüzyonu, kilo kaybı veya NO salınımının uyarılması nedeniyle kan basıncı ve kalp hızını düşürebilir[144].

Leptinin zayıf kemirgenlerde kronik hipertansif etkisi orta düzeydedir ve bazı araştırmacılar leptin infüzyonları sırasında kan basıncında hiçbir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir[152]. Vücut yağ oranı düşük olan hayvanlarda kronik hiperleptinemi gıda alımını ve vücut ağırlığını önemli ölçüde azaltır. Bu olay sempatik sinir sistemi aktivitesini ve kan basıncını düşürme eğilimi yaratır. Ayrıca, leptin kan basıncındaki artışlara karşı NO sentezini azaltır. NO sentezini bloke ettikten sonra azalan gıda alımı ve kilo kaybına bağlı, hipertansiyon ve taşikardi gibi leptinin kronik etkileri, belirgin olarak artmaktadır[149].

Obezite ilişkili hipertansiyonda endojen leptinin rolü, bir leptin reseptörü (LepR) antagonisti uygulanmasının, yüksek yağlı bir diyetle beslenen obez tavşanlarda kan basıncını ve renal sempatik sinir sistemi aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla insanlarda benzer çalışmalar yapılmamıştır. Bununla birlikte, mevcut sınırlı bilgiler, akut leptin uygulamasının, deney hayvanlarındaki bulgulara benzer şekilde insanlarda sempatik sinir sistemi aktivitesini uyardığını düşündürmektedir. Leptinin insanlarda bölgesel bir sempatik sinir sistemi aktivitesi veya henüz net bilinmeyen mekanizmalar ile obezite ilişkili hipertansiyonda rol aldığı düşünülmektedir. Ancak daha da önemlisi, obez hastalarda hipertansiyon gelişiminin leptin varlığına bağlı olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuç, obezite ile ilişkili hipertansiyonda, leptinin yalnızca ek bir etkiye sahip olduğu görünen karmaşık iç içe geçmiş mekanizmalardan kaynaklandığını düşündürmektedir[148, 153].

Leptin reseptörü, Janus tirozin kinaz 2'yi (JAK2) aktive eden bir sitokin reseptörüdür. Santral sinir sistemi reseptörlerine bağlandıktan sonra, leptin, Janus tirozin kinaz 2'nin aktivitesini artırır ve ardından 3 ana hücre içi yolağın aktivasyonuna yol açar (Şekil 2.3): (1) LepR Janus tirozin kinaz 2 kompleksi, transkripsiyonu düzenlemek için sinyal iletim ve transkripsiyon aktivatörü-3 (STAT3)'ün fosforilasyonuna ve nükleer translokasyonuna neden olur, (2) insülin reseptörü substratı 2 fosforilasyonu, nöronal aktivite ve nöropeptid salınımı üzerinde hızlı nongenomik etkiler ortaya çıkarabilen fosfatidilinositol-3 kinazı aktive eder ve (3) mitojenle aktive olan protein kinazı aktive etmek için Src homoloji-2 tirozin fosfatazı alan tirozin 985 fosforilasyonuna neden olur.



Şekil 2.3. Leptin aktivasyonunun etkileri[20]

## 2.5. İnflamasyonun Obezite İlişkili Hipertansiyonda Rolü

Obezite yaygın vasküler ve sistemik bir inflamasyon durumudur. Obezite ile oluşan proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres vasküler endotelial disfonksiyona ve lokal vazodilatör yanıtların bozulmasına yol açarak, periferik vasküler direnci artırmaktadır[154]. İnsülin direnci, düşük adiponektin düzeyi, plazma leptin düzeyindeki artış, artmış plazma glukoz ve serbest yağ asitleri inflamasyonun önemli göstergelerindedir[155].

Obez bireylerde dolaşımda sitokin seviyelerinde ve akut faz reaktanlarında değişiklikler tanımlandığı için kronik düşük dereceli sistemik inflamasyon ile durumu olarak tanımlanmaktadır[156-158]. Obezitenin neden olduğu sistemik inflamasyon ile klasik inflamasyon yolu arasındaki temel fark, inflamasyonun nedeninin yağ dokusunun kendisinin de inflamasyon kaynağı olmasıdır. Adipoz doku tarafından salgılanan adipokinler, enerji harcamasında, insülin duyarlılığında, glukoz ve lipid

metabolizmasında, endotel fonksiyonunun ve inflamasyonun düzenlenmesinde otokrin ve parakrin rol oynarlar[159].

Yağ dokusu, metabolizma ve immün sistemi birbirine bağlayan birçok bağışıklık hücreleri içerir. 21. yüzyılın başında, insülin direncine katkıda bulunan özellikle başta TNF- $\alpha$  ve interlökin-6 (IL-6) olmak üzere sitokinlerin düzeyinin arttığı ve yağ dokusunda makrofaj infiltrasyonu ve birikimi arttığı kanıtlanmıştır.[160] Adipoz doku inflamasyonuna katkıda bulunan bir bağışıklık hücresi olarak makrofajlar, adipositteki morfolojik değişiklikleri, bağışıklık hücrelerinin miktar ve bileşimindeki değişikliklerle birlikte, kronik düşük dereceli inflamasyonu stimüle eder. İnflamatuar kaskatın birincil bağışıklık yanıtı, toll-like reseptör ailesinden, özellikle toll-like reseptör 4 (TLR4) ile sinerji içinde olan makrofajlar tarafından gerçekleştirilir. Bu yanıt Ligand lipopolisakkariti (LPS) bağlayıp sinyalleri başlatır ve bu sinyaller IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra serum amiloid A3 (SAA3), alfa 1-asit glikoprotein, lipokalin ile birlikte nükleer faktör kB'nin (NFkB), 24p3 ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) üretimini başlatır[161].

Makrofajlar doku hemostazını korurken, anti-inflamatuar durumdan pro-inflamatuar faktörlere kadar değişen durumlara uyum sağlarlar [97]. İnflamatuar yanıtta yer alan iki ana makrofaj türü vardır: ilk olarak, M1-makrofajlar veya F4/80 + CD11c + olarak adlandırılanlar, TNF- $\alpha$ 'nın yüksek ekspresyonu ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ile karakterize edilirler. İkinci olarak, F4/80 + CD 206 + CD301 + CD11c- makrofajlar olarak tanımlanan M2 fenotipi, çoğunlukla IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinleri kodlayan genleri eksprese eden yağ dokusudur[161, 162].

Viseral yağ dokusunda artış, hipertrofik adipositlerin nekrozuna ve büyük yağ damlacıklarının salınmasına neden olur. Bu yağ damlacıkları çevresindeki hücrelere karşı toksik bir çevre oluşturup kemik iliği kaynaklı makrofajların dokuya göç etmesine sebep olur. Bu şekilde makrofajların uyarılması inflamasyonu başlatır. Kemik iliğinden adipoz dokuya göç ederek inflamasyonu başlatan ve insülin direncini arttıran proinflamatuvar sitokinlerin (TNF a, IL1 ve IL6) ekspresyonuna sebebiyet veren makrofajlar M1 makrofajlardır[163, 164]. Öte yandan, yağsız dokuda bulunan makrofajlar esas olarak M2 antiinflamatuvar tiptedir. Mast hücreleri ve nötrofiller gibi diğer hücrelerin de doğuştan gelen bağışıklık yanıtının aktivasyonuna katıldığına dair kanıtlar vardır.

Hayvan modellerinde adaptif bağışıklık hücrelerinin hem T hem de B hücrelerinin birikmesi ile yağ dokusu inflamasyonunda rol oynadığı bulunmuştur[165, 166]. Yapılan çalışmalarda, makrofajların toplanmasına ve yağ dokusunun inflamatuvar duruma katkıda bulunan CCL5 ve CXCL1 gibi yüksek IFN-y ve kemokin seviyelerinin olduğu gösterilmiştir. TNF- $\alpha$ 'da bağışıklık tepkisi ve hematopoez ile inflamasyon üzerinde çeşitli etkileri olan bir faktör olan IL-6'nın üretimini uyararak önemli bir rol üstlenir. TNF- $\alpha$  insülin reseptörü substratı-1'in serin kalıntılarının fosforilasyonu yoluyla reseptör substratının insülin reseptörüne bağlanmasını önleyerek ve insülin etkisini inhibe ederek insülin direncine yol açar. IL-6 üretildikten sonra, kan dolaşımı yoluyla karaciğere geçerek C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının üretimini uyarır. CRP inflamatuvar kaskaddaki ana aktörlerden biri olduğu için en sık ölçülen akut faz proteinidir[167]. Trombogenez yolağına bağlı doku faktörü aktivasyonu ve kompleman aktivasyonu ile inflamatuvar durumun devam etmesini sağlar, bizzat CRP üretimine aracılık eden ve karşılıklı olarak indükleyen diğer inflamatuvar sitokinlerin üretimini aktive eder.

CRP sistemik inflamasyonu değerlendirmede en sık kullanılan belirteçlerden biridir. Karaciğer, periferik lökositler ve yağ dokusu kaynaklı özellikle IL-6 ve diğer sistemik inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak üretilir. CRP'nin, FcyRIIA reseptörü aracılığıyla fagositik hücrelerin aktivasyonu dahil olmak üzere spesifik rolleri vardır. Viseral yağ dokusu proinflamatuvar bir durumla ilişkili olduğundan dolayı, santral obezitede artan visseral yağ dokusuna bağlı inflamasyon markerlarından CRP artmaktadır. İkinci (geç) bir sitokin yanıtı, ilk kaskadı down regüle ederek inflamatuvar durumu azaltır, inflamatuvar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının konsantrasyonunda azalmaya neden olur.

Adipokin düzensizliği de kronik inflamasyonun bir özelliği olarak ortaya çıkmıştır. Adiponektin ve leptin, yağ dokusu tarafından üretilen iki hormondur. İnflamasyon sırasında artan iştah baskılayıcı bir hormon olduğu bilinen leptin, inflamatuvar durumu sürdüren Th1 immün yanıtında da rol oynar[168].

Aksine adiponektin, NFkB sinyal yolunu inhibe eder ayrıca insülin direnci oluşmasını engeller ve ateroskleroza karşı korur. Adiponektin, TNF- $\alpha$ 'yı antagonize eder ve obez kişilerde TNF- $\alpha$  konsantrasyonu azalır. Adipositler tarafından depolanan lipid miktarıyla ters orantılı olarak salgılanır ve obez hayvan modellerinde insülin duyarlılığı üzerinde etkili olduğu görülmektedir. Düşük adiponektin seviyeleri ve artan

insülin direncinin de metabolik sendromun klinik özellikleriyle bağlantılı olduğu bilinmektedir. Dikkat çekici bir şekilde, düşük adiponektin konsantrasyonu, yüksek seviyelerde inflamatuvar sitokinlerle ilişkilidir, buna karşın hayvan modellerinde adiponektin infüzyonları sistemik inflamasyonun azalmasına neden olur. Obez kişilerde bulunan hücresel besin homeostazındaki değişiklikler mitokondri ve endoplazmik retikulumun işlevini etkiler[169].

Adipöz dokudan proinflamatuvar ve inflamatuvar (IL-1b, IL-6, TNF-a, CRP), anjiogenetik faktörler (vasküler endotelyal büyüme faktörü), homeostazı kontrol eden faktörler (Plazminojen aktivatör inhibitör-1, tromboksan A2), akut faz reaktanları (serum amiloid A, C-reaktif protein) salınır. Bütün bu faktörler endotele etki ederek proinflamatuvar ve protrombotik bir sürece yol açarak HT gelişimine katkı sağlarlar[155].

### **2.5.1. Pentraksin-3**

Obezite, adipoz dokuda nötrofillerin ve yerleşik makrofajların infiltrasyonundan kaynaklanan kronik, düşük dereceli bir proinflamasyon durumudur[170-173]. Bu proinflamatuvar durum, insülin direnci ve daha sonra tip 2 diyabet gelişimi dahil olmak üzere obezite ile ilişkili metabolik işlev bozukluğunun artan riskine ve patolojisine doğrudan katkıda bulunur[174, 175]. Obezite ile ilişkili inflamasyona karşı pentraksin 3 (PTX3) adipositler, nötrofiller, monositler ve makrofajlar dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından proinflamatuvar uyarıya yanıt olarak salgılanan bir akut faz proteindir[176-178]. Obezitede yağ dokusunda PTX3 mRNA ekspresyonu artar ve proinflamatuvar sitokinlerden interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) mRNA ekspresyonu ile PTX3 düzeyi arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır[179, 180]. Bununla birlikte çalışmalarda obez bireylerde dolaşımdaki PTX3 konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir, bu da dolaşımdaki PTX3 konsantrasyonlarının obezitede düzensiz salındığını düşündürmektedir. Son çalışmalar ayrıca PTX3'ün, proinflamatuvar yanıtı down regüle ederken anti-inflamatuvar sitokinler IL-10 ve TFG- $\beta$ 'nin üretimini artırdığını göstermiştir[180-184].

### **Pentraxin Süper Ailesinin Yapısı ve İşlevi**

Pentraksinler, karboksi-terminal bölgesindeki His-x-Cys-x-Ser/Thr-Trp-x-Ser amino asit dizisinden oluşan 203 amino asit uzunluğunda bir "pentraksin alanı" ile tanımlanan, evrimsel olarak korunmuş bir protein süper ailesidir. Dizilimde yer alan x

herhangi bir amino asittir. Yapısal özelliklerin aydınlatılması, pentraksinlerin, pentraksin alanına bağlı N-terminal kısmına dayalı olarak kısa ve uzun pentraksinler olmak üzere iki grup halinde düzenlenmesine yol açmıştır[185-189].

### **Kısa Pentraksinler**

Kısa pentraksinler, C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P bileşeninden (SAP) oluşur. İlk olarak 1930'da tanımlanan, daha sonra fraksiyon C olarak adlandırılan yüksek CRP konsantrasyonları, pnömokok enfeksiyonunun akut evresindeki hastalarda gözlemlendi ve hastalığın varlığına ve ciddiyetine bağlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır[190]. 1941'de MacLeod ve Avery, CRP'yi inflamatuvar tehdidin ardından kandaki hızlı birikimini tanımlamak için "akut faz reaktanı" olarak adlandırdı[191]. CRP ve SAP'nin, proinflamatuvar sitokin IL-6 tarafından uyarılmasını takiben esas olarak karaciğer tarafından ve daha az ölçüde lökositler tarafından salgılandığı bilinmektedir[192-196]. CRP'nin başlangıç konsantrasyonları tipik olarak 2-3 µg/mL'yi geçmese de, çeşitli olumsuz inflamatuvar koşullara yanıt olarak CRP'de 1000 kata kadar artışlar gözlenirken, SAP konsantrasyonları 30 ila 50 µg/mL arasında sabit kalabilmektedir[196]. Bu bulgular, özellikle kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarda inflamatuvar hastalık durumunun dolaylı bir klinik belirteci olarak SAP'nin değil, CRP'nin kullanımının daha yararlı olduğu belirtilmiştir[196].

### **Uzun Pentraksinler**

Uzun pentraksinler, kısa pentraksin çeşitlerine kıyasla daha uzun N-terminal alanları içerir ve diğerlerinin yanı sıra pentraksin 3 (PTX3), PTX4 ve nöronal pentraksin 1 ve 2'yi içerir. Bunlardan TNF ile uyarılan gen (TSG-14) olarak da bilinen PTX3, 1990 yılında ilk keşfedilen ve en çok çalışılan pentraksindir. PTX3 ~42 kDa moleküler ağırlığa sahiptir, kromozom 3 q25 tarafından kodlanır, üç ekzondan oluşur ve diğer tüm proteinlere kıyasla yapısal olarak 178 amino asit uzunluğunda bir dizi içerir[188, 197]. PTX3 ilk olarak 1992'de bir akut faz reaktanı olarak tanımlanmış olup ve ekson 1 ve ekson 2 tarafından kodlanan protein dizileri sırasıyla %93 ve %81 yapısal benzerlik gösterdiği için fare ve insan türleri arasında evrimsel olarak korunduğu bilinmektedir[188, 198]. Ayrıca, Breviario ve ark. [21], PTX3 mRNA'nın vasküler endotelial hücre ekspresyonunu 1 saat içinde arttığını ve proinflamatuvar sitokinlerden IL-1β ve TNF-α ile stimülasyonu takiben 2 ila 6 saat arasında pik yaptığını ancak IL-6 ile stimülasyonu sonrası pik yanıtın olmadığını göstermiştir.

## Obezitede Yağ Dokusunda PTX3 ekspresyonu

Abderrahim-Ferkoune et al. [109], TNF- $\alpha$ 'nın stromal-vasküler fraksiyon'da PTX3 mRNA ekspresyonunu artırdığını ancak yağ dokusunun olgun adiposit fraksiyonunu doza bağlı bir şekilde yükseltmediğini göstermiştir. Ayrıca, Osorio-Conles ve ark., IL-6'nın değil, IL-1 $\beta$ 'nin yağ dokusunda PTX3 mRNA ekspresyonuna katkıda bulunduğunu göstermiştir[179]. Bu bulgulara paralel olarak, obezlerde PTX3 mRNA'nın adipoz doku ekspresyonu normal kilolu farelere göre artmıştır ve artış diyabetik-obezlerde diyabetik olmayan obez farelere göre 3 kat daha fazladır[175]. Bu bulgular, hastalık patolojisinde yer alan yağ dokusunda meydana artışı PTX3 mRNA ekspresyonunu daha da artırabileceğini düşündürmektedir; bununla birlikte, bunun metabolik düzensizliğe mi yoksa proinflamatuvar durumun ciddiyetine mi bağlı olduğu bilinmemektedir.

İnsanlarda, PTX3 mRNA ile viseral adipoz doku ifadesi olan vücut kitle indeksi (VKİ) arasında pozitif korelasyon bulunduğu saptanmıştır[21]. Obez ve aşırı kilolu (VKİ 25 kg/m<sup>2</sup>) kişilerde normal kilolu bireylere (VKİ 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>) göre PTX3 daha yüksektir[179]. Ayrıca, viseral adipoz dokuda PTX3 ve IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonu ile subkutan adipoz doku ve viseral adipoz doku'da TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonu arasında pozitif bir ilişki vardır[178, 179]. Olgun adipositlerde stromal vasküler fraksiyona kıyasla daha fazla PTX3 mRNA ekspresyonu rapor edilmiştir[179]. Alberti ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hem subkutan yağ dokusundaki hem de viseral yağ dokusundaki PTX3 mRNA seviyesinin obez bireylerde normal kilolu bireylere göre daha fazla olduğunu ancak CD68 seviyesinin viseral yağ dokuda subkutan adipoz dokuya göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir[178, 179]. Bu bulgular, obez insanlarda gözlenen yüksek PTX3 mRNA ekspresyonundan makrofajlar dışında yağ dokusu bileşenlerinin de sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. İnflamasyona ek olarak hiperinsülinemi, hipoksi ve reaktif oksijen radikalleri, yağ dokusu protein ekspresyonunun düzensizliği ile ilişkilidir. Bununla birlikte insan adiposit PTX3 mRNA ekspresyonu, hipoksik koşullara ve mitokondriyal kompleks II inhibitörü olan Antimisin'e çok az yanıt verirken, /6H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> maruziyeti PTX3 mRNA'nın down regülasyonu ile sonuçlanmıştır ve insülin stimülasyonunun hiçbir etkisi yoktur[179]. LDL-kolesterol düzeyi yüksek kişilerde PTX3 ekspresyonunun arttığı ve bu artışın doğal LDL'den ziyade okside-LDL ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PTX3'ün, aterosklerotik etkilerini okside-LDL'nin tetiklediği bir mekanizma aracılığıyla gerçekleştirdiği

düşünülmektedir[199]. Endotel hücrelerinde PTX3 mRNA ekspresyonunu da düzenleyen yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) visseral adipoz dokuda PTX3 mRNA ifadesinin bağımsız bir öngörücüsüdür[178, 200]. Bu nedenle, dolaşımdaki kolesterolün etkisini araştırmayı amaçlayan ek araştırmalar, obezite sırasında yağ dokusunda yüksek PTX3 mRNA ekspresyonuna katkıda bulunan faktörler hakkında daha ayrıntılı bilgiler verebilir.

## **2.6. Obezite İlişkili Hipertansiyonda Meydana Gelen Kardiyak Değişiklikler**

Endüstriyel toplumlar başta olmak üzere tüm dünyada obezite ve hipertansiyon sıklığı hızlı bir artış göstermektedir. Hipertansiyonu olan hastalardan en az 1/3-2/3'ünün obez olduğu tahmin edilmektedir. Obez hastaların hipertansif olma riski 3 kat fazladır. Vücut kitle indeksi arttıkça hipertansiyonun görülme olasılığında artış görülmektedir. Vücut kütle indeksi ile kan basıncı arasında diyetle fazla miktarda tuz alımından bağımsız bir ilişki vardır. Yaklaşık 4,5 kilo ağırlık artışında sistolik kan basıncının erkeklerde 4.4, kadınlarda ise 4.2 mmHg yükseldiği görülmüştür. Obezite tek başına da kalp fonksiyonlarını bozabilir. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada obez çocuklarla sağlıklı çocuklar sol ventrikül ölçümleri açısından karşılaştırılmış ve sol ventrikül kitlesinin obez çocuklarda sağlıklı çocuklara göre belirgin olarak arttığı saptanmıştır[201-206]. Obezite derecesi ile sol ventrikül kütlesi (SVK) veya sol ventrikül ölçümleri arasında pozitif korelasyon olduğu da saptanmıştır. Normotansif morbid obezlerde kilo vermekle sol ventrikülde meydana gelen hipertrofinin azaldığı gösterilmiştir. Kan basıncı, kardiyak debi ile periferik vasküler direnç (PVD) çarpımına eşittir. Obezite ile ilişkili hipertansiyonu olan çocuklarda kardiyak debi ve periferik vasküler direncin her ikisi de artmıştır. Obez hastalarda kardiyak debi metabolik ihtiyaç durumuna göre düzenlenir. Vücut ağırlığındaki artış kardiyak debide artışa yol açar. Bu artış atım hacminde meydana gelen artış ile sağlanır. Obez hastalarda kalp hızı genellikle aynı kalır. Sol ventrikül kas kitlesi artar; kas gerilimi normal kalır. Obezitede artmış kas kitlesi yanında normal ya da artmış ventrikül volümü vardır. Kan basıncı normal kaldığında bu durum ekzantrik hipertrofi (genişleme duvar kalınlığındaki artıştan daha belirgindir) olarak adlandırılır ve küçük yaşlardaki obez çocuklarda bile saptanabilir. Obez hastalarda artan volüm yüklenmesine cevap olarak PVD sıklıkla düşer. Eğer PVD artarsa kan basıncı artar; sol ventrikül basınç artar, ventrikül genişler, konsantrik hipertrofi (boşluk boyutuna göre daha çok artan duvar kalınlığı) meydana gelir. Uzun süreli ventrikül hipertrofisi ani ölüme neden olabilir[207-211]. Obezite,

fazla tuz tüketimi ve yüksek kalorili beslenme kan basıncından bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisine (LVH) sebep olur[179, 212]. Obezite nadiren sağ ventrikül hipertrofisi (RVH)'ne de sebep olabilir[202, 212].



## 3.GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Çalışma Protokolü

Bu kesitsel prospektif çalışma 2021-2022 yılları arasında İnönü üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; Çocuk Endokrinoloji, Çocuk Nefroloji ve Çocuk Kardiyoloji kliniklerinde obezite ilişkili hipertansiyon nedeni ile takip edilen 2-17 yaş aralığındaki çocuklarda yapılmıştır. Obezite ile ilişkili hipertansiyonu olan pediatrik hastaların inflamasyon düzeylerinin sağlıklı çocuklar ile %95 güven düzeyinde ( $\alpha:0,05$ ) ve %80 güç ( $\beta:0,20$ ) ile karşılaştırılabilmesi için etki büyüklüğü 0,76 olarak öngörüldüğünde grup başına alınması gereken minimum hasta sayısı 28 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamız 30 hasta ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplamda 60 çocuk hasta ile yapılmıştır. Hastaların temel klinik ve demografik özellikleri; yaşları, cinsiyetleri, antropometrik ölçümleri, kan basınçları, inflamasyon markerları ve ekokardiyografi bulguları çalışma formuna kaydedildi (Ek-1). Dışlama kriterlerimiz yapılan ekokardiyografik değerlendirmede majör kardiyak problem tespit edilen hastalar, 2-17 yaş aralığı dışında kalan hastalar, obezite ve hipertansiyon dışında ek hastalığı olanlar olarak belirledik. Çalışmaya başlamadan önce İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Ek-2). Çalışmaya katılan kişilerden/ ebeveynlerinden onam alındı (Ek-3).

### 3.2. Çalışma grupları

Çalışma iki gruptan oluşmaktadır.

**Hasta:** Obezite ilişkili hipertansiyonu olan 2-17 yaş arası herhangi bir tedavi başlanmamış çocuklar (30 kişi)

**Kontrol:** Normal çocuk muayenesi için getirilen ve fizik muayenesinde herhangi bir hastalığı tespit edilmeyen çocuklar (30 kişi)

### 3.3. Metod

#### 3.3.1. Genel Veriler

Bu kesitsel tipteki çalışmaya 2021-2022 yılları arasında İnönü üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; Çocuk

Endokrinoloji, Çocuk Nefroloji ve Çocuk Kardiyoloji kliniklerinde obezite ilişkili hipertansiyon nedeni ile takip edilen 2-17 yaş aralığındaki 30 hasta (20 kız, 10 erkek) ile aynı yaş grubunda yer alan 30 sağlıklı çocuk (22 kız, 8 erkek) dahil edildi. Sekonder hipertansiyonu olan, çalışma sırasında sistemik bir hastalığı veya enfeksiyonu olan çocuklar ile çalışmaya katılmayı kabul etmeyen bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen bireylerden ve ailelerinden onam alındıktan sonra ayrıntılı öykü alındı ve tüm çocukların detaylı fizik incelemeleri yapıldı. Tüm çocukların antropometrik ölçümleri yapıldı.

**Antropometrik ölçümler:** Boy, kilo ölçümleri, persentil ölçümleri, beden kütle indeksi hesaplamaları yapıldı.

**Vücut Kütle İndeksi (VKİ):** Vücut ağırlığının boy uzunluğunun m<sup>2</sup> cinsinden değerine bölünmesiyle hesaplanan, birimi kg/m<sup>2</sup> olan bir formüldür. BMİ persentil >95 obez olarak kabul edildi.

Antropometrik değerlendirme sonrası tüm çocukların kan basınçları ölçüldü.

### 3.3.2. Kan basıncı ölçümü:

Katılımcılar klinikte dinlendikten sonra oturma pozisyonunda uzman tıbbi personel tarafından sfigmomanometrik tansiyon aleti ile manuel üç kez sağ koldan tansiyonları ölçüldü. Ölçümler esnasında en az 3 dk olmasına dikkat edildi. Kan basınçlarının ortalaması alındı. Ölçüm esnasında kolun kalp hizasında olmasına dikkat edildi. Gerekli durumlarda hastalar ABPM (ambulator kan basıncı ölçümü) ile değerlendirildi. Hasta grubumuzda yer alan 30 hastadan 20 hastaya ABPM (ambulator kan basıncı ölçümü) cihazı ile ölçümler yapıldı.

### 3.3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme

2D ve renkli Doppler ekokardiyografik değerlendirme aynı Pediyatrik Kardiyolog tarafından “*American Society of Echocardiography*” önerilerine göre Vivid Pro-7 GE (GE Healthcare, Florida, USA) cihazı kullanılarak il yapıldı. 2D ve renkli Doppler ekokardiyografik değerlendirme ile yapısal kalp hastalıkları dışlandıktan sonra parasternal uzun ekseninde M mode ile sol ventrikül ölçümleri ve fonksiyonları değerlendirildi. Sol ventrikül ölçümlerinde interventriküler septum diastolik kalınlık (**IVSd**), interventriküler septum sistolik kalınlık (**IVSs**), sol ventrikül diastolik çapı (**LVIDd**), sol ventrikül sistolik çapı (**LVIDs**), sol ventrikül arka duvar diastolik kalınlık

(LVPWd), sol ventrikül arka duvar sistolik kalınlık (LVPWs), sol ventrikül diastolik kitlesi (LVd mass), sol ventrikül sistolik kitlesi (LVs mass), sol ventrikül diastolik kitlesi-American Society of Echocardiography (LVd mass-ASE), sol ventrikül sistolik kitlesi-American Society of Echocardiography (LVs mass-ASE) kalınlığı ölçümleri yapıldı. Ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül çap, volüm parametreleri ile duvar kalınlıkları parametreler vücut yüzey alanına (m<sup>2</sup>) oranlandı.

Ekokardiyografik değerlendirme sonrası sonrası kontrol grubunda yer alan bireylerden ve hastalardan 2 adet biyokimya tüpüne toplamda 10 cc kan alınarak; IL-1, CRP, Leptin, Pro-BNP, PTX-3 düzeylerinin ölçümü için) santrifüj edilip ayrılan serumlar -80 °C'de saklandı.

Obezite grubunda 20 obez ve hipertansif hastamızdan 17 sine medikal tedavi başlandı, geri kalan 3 hastamıza da diyet ve egzersiz önerildi.

#### **3.3.4. IL-1 Tayini**

Örnekler Roche marka Cobas e 601model cihazda elektrokemilüminesans yöntem ile çalışıldı. (Roche Diagnostics GmbH D-68298 Mannheim/Germany) santrifüj edilip ayrılan serumlar -80 °C'de saklanan örnekler oda sıcaklığında bekletilerek çözümleri sağlandı. Kontrol ve kalibrasyon yapılmış tam otomatize cihazda yapılan çalışmanın sonuçları pg/mL olarak değerlendirildi. Ölçüm aralığı 1,5-5000 pg/mL olarak tanımlanmıştır.

#### **3.3.5. Hs-CRP Tayini**

Serum Hs-CRP düzeyleri Nefelometrik yöntemle SIEMENS marka Dade Behring Nephelometer 100 model analizatör cihazında çalışıldı (Siemens Healthcare Diagnostik Products GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76,35041 Marburg/Germany). Ölçümlerden elde edilen hs-CRP sonuçlarına göre 3,13 mg/L den düşük değerler normal kabul edilmektedir.

#### **3.3.6. IGF-1 ve NT-proBNP Tayini**

SIEMENS marka Immulate-2000 model cihazda kemilüminesans yöntemle çalışıldı (Siemens Healthcare Diagnostik Products Ltd.Llanberis, Gwynedd LL55 4EL United Kingdom).

### **3.3.7. IL-1B, Pentraxin-3 ve Leptin Tayini**

IL-1B, Pentraxin-3 ve Leptin düzeyleri ticari “enzyme linked immuno sorbent assay” (ELİSA) kiti (USCN SEK411Hu Pentraxin 3 kiti, DİASource İmmunoAssays S.A. Belgium KAP1211 IL-1B kiti, DİASource İmmunoAssays S.A KAPD2395) ile İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma laboratuvarında ELİSA yöntemi ile Biotek marka SYNERGY H1 model cihazda analiz edildi.

### **3.3.8. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizinde SPSS 22 programı kullanıldı. Normal dağılım testi olarak Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan verilerin analizinde parametrik olmayan verilerin analizinde non-parametrik testler kullanılmıştır. Verilerin analizinde Mann Whitney U testi, student t testi, Spearman ve Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm testlerde  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir. Hastalarda aynı zamanda antropometrik ölçümler, kan basıncı ölçümleri ve ekokardiyografi sonuçları kaydedildi. İki grup arasında inflamasyon parametreleri, ekokardiyografi incelemeleri ve inflamasyon parametreleri ile ekokardiyografi sonuçları karşılaştırıldı.

### **3.3.9. Maddi Destek**

Araştırmamız İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri IL-1, CRP, Leptin, pro-BNP, PTX-3 kitleri alımı açısından TTU-2021-2494 proje numarası ile desteklenmiştir.

## 4. BULGULAR

Bu kesitsel prospektif çalışma 2021-2022 yılları arasında İnönü üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; Çocuk Endokrinoloji, Çocuk Nefroloji ve Çocuk Kardiyoloji kliniklerinde obezite ilişkili hipertansiyon nedeni ile takip edilen 2-17 yaş aralığındaki çocuklarda yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 30 obez ve hipertansif hastanın yaş ortalamaları  $13.86\pm 3.38$  yıl ve 30 kontrol grubunun yaş ortalamaları  $12.40\pm 2.47$  yıldır. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri özellikleri

	GRUP		
	Hasta n:30	Sağlıklı n:30	p
Yaş (yıl)	13.86±3.38	12.40±2.47	0.016
Cinsiyet			
Erkek	10(33.3)	8(26.7)	0.778
Kız	20(66.7)	22(73.3)	
Boy (cm)	160,90±14,53	155,64±12,76	0.042
Kilo (kg)	83,38±25,39	48,47±13,03	<0.001
Vücut Kitle Endeksi (kg/m <sup>2</sup> )	31,24±6,05	19,61±2,85	<0.001
Vücut Kitle Endeksi (persentil)	98,89±1,10	42,81±28,38	<0.001
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	141,73±12,15	110,43±4,50	<0.001
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	81,50±11,95	62,93±4,87	<0.001

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında **IVSd**: intraventriküler semptom diastolik çap, **IVSs**: intraventriküler semptom sistolik çap, **LVIDd**: sol ventrikül diastolik çap, **LVIDs**: sol ventrikül sistolik çap, **LVPWd**: sol ventrikül serbest duvar diastolik çap, **LVPWs**: sol ventrikül serbest duvar sistolik çapın hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek oldukları bulunmuştur (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Obez ve kontrol grubunda yer alan çocukların ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

Değişken	GRUP		Medyan	Medyan	p
	Hasta n:30	Kontrol n:30			
IV Sd	0,60±0,13	0,56	0,49±0,12	0,47	<b>0,004</b>
LV IDd	2,98±0,42	2,89	2,35±0,37	2,35	<b>&lt;0,001</b>
LV PWd	0,56±0,14	0,53	0,48±0,11	0,49	<b>0,046</b>
IV Ss	0,76±0,14	0,74	0,64±0,11	0,62	<b>&lt;0,001</b>
LV IDs	1,83±0,27	1,80	1,35±0,28	1,32	<b>&lt;0,001</b>
LV PWs	0,92±0,25	0,85	0,75±0,14	0,74	<b>0,002</b>
LVd mass	86,74±33,32	79,41	80,12±16,31	78,42	0,871
LVs mass	66,23±22,86	60,86	59,84±15,68	60,17	0,712
LVd mass AS	75,96±26,39	69,33	72,26±12,92	71,31	0,965
LVs mass AS	61,23±13,98	57,34	57,74±17,83	53,37	0,169

Hasta grubunda inflamasyon değişkenleri arasındaki korelasyonlara bakıldığında leptin ve pentraksin arasında pozitif yönde orta düzeyde önemli bir ilişkinin olduğu bulunmuştur. (Tablo 4.3)

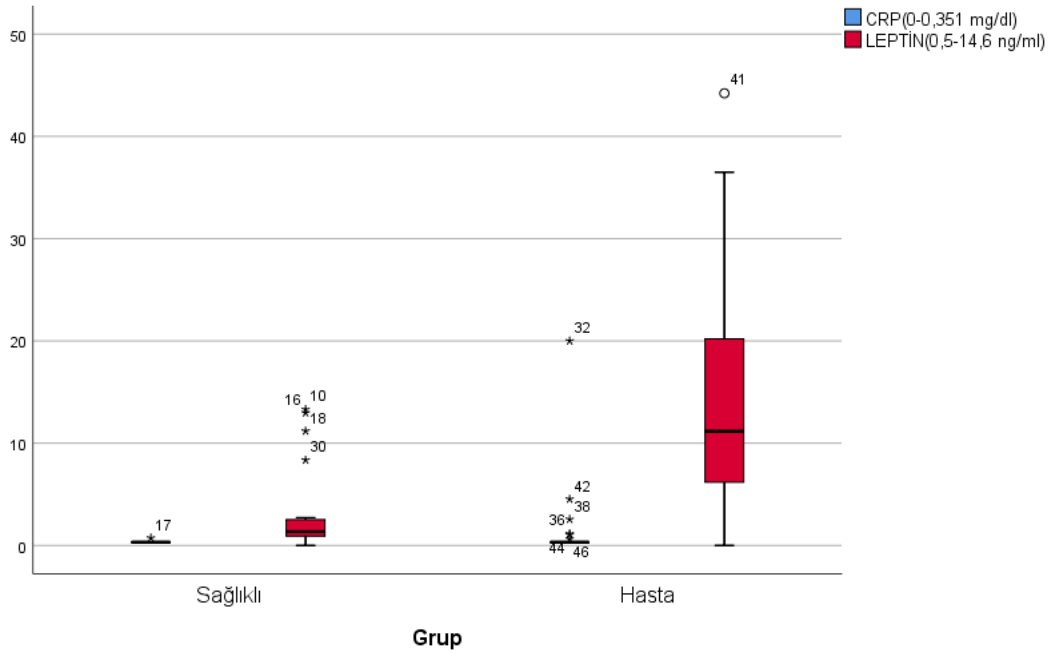
**Tablo 4.3.** Hasta grubunda değişkenler arasındaki korelasyonlar

		CRP	Pro-BNP	Leptin	IL-1	Pentraxin-3
CRP	r	1,000	0,022	0,212	-0,092	-0,148
	p		0,908	0,261	0,628	0,435
PRO-BNP	r		1,000	0,228	0,163	0,178
	p			0,225	0,389	0,347
LEPTİN	r			1,000	-0,054	0,413
	p				0,778	<b>0,023</b>
IL-1	r				1,000	-0,140
	p					0,461
Pentraxin-3	r					1,000
	p					

İnflamasyon parametreleri karşılaştırıldığında CRP ve leptin düzeylerinin hasta grubunda istatistiksel olarak önemli olduğu bulunmuştur. Pentraksin-3, IL-1 ve Pro-BNP değerlerinde gruplar arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Gruplara göre inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	GRUP		GRUP		p
	Hasta n:30	Kontrol n:30	Hasta n:30	Kontrol n:30	
CRP	1,26±3,64	0,33	0,34±0,07	0,33	<b>0,041</b>
PRO-BNP	50,29±58,08	28,15	47,17±32,54	38,50	0,288
LEPTİN	14,28±11,09	11,16	2,71±3,65	1,35	<b>&lt;0,001</b>
IL-1	10210,50±55925,21	0,00	324,90±1779,55	0,00	0,981
Pentraxin3	68,93±64,47	51,28	66,59±57,15	51,23	0,917



**Şekil 4.1.** CRP ve Leptin değişkenlerinin kutu-çizgi grafiği

Hasta ve kontrol grubunda Pentraksin-3 ve CRP ile ekokardiyografi sonuçları arasındaki korelasyonlara bakıldığında önemli bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur (tablo 4.5)

Hasta ve kontrol grubunda Pro-BNP ile ekokardiyografi sonuçları arasındaki korelasyonlara bakıldığında önemli bir ilişkinin olduğu bulunmuştur. Hasta grubunda **LVd mass:** sol ventrikül diastolik kitlesi ve **LVs mass:** sol ventrikül sistolik kitlesi ile Pro-BNP arasında negatif yönde orta düzey korelasyon tespit edilmiştir (tablo 4.5).

Hasta ve kontrol grubunda leptin ile ekokardiyografi sonuçları arasındaki korelasyonlara bakıldığında hasta grubunda **LVIDd:** sol ventrikül diastolik çap, **LVIDs:** sol ventrikül sistolik çap ile Pro-BNP arasında negatif yönde zayıf korelasyon tespit edilmiştir (tablo 4.6).

Hasta ve kontrol grubunda CRP ve Pentraxin-3 ile ekokardiyografi sonuçları arasındaki korelasyonlara bakıldığında önemli bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur (tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** İnflamasyon parametreleri ile sol ventrikül çap, duvar kalınlıkları ve kitle ölçümleri arasındaki ilişki

		HASTA				KONTROL			
		CRP	ProBNP	LEPTİN	PTX-3	CRP	ProBNP	LEPTİN	PTX-3
IV Sd	R	-0,326	0,023	-0,014	0,085	0,054	0,087	0,018	-0,133
	P	0,079	0,903	0,942	0,654	0,778	0,649	0,923	0,483
LV IDd	R	-0,136	-0,290	-0,441	-0,180	-0,032	0,032	-0,189	-0,197
	P	0,472	0,121	<b>0,015</b>	0,340	0,866	0,867	0,317	0,297
LV PWd	R	-0,243	0,169	-0,139	-0,273	-0,011	0,171	-0,012	-0,074
	P	0,196	0,373	0,464	0,145	0,955	0,367	0,948	0,696
IV Ss	R	-0,151	-0,311	-0,319	-0,333	0,225	0,285	-0,079	-0,217
	P	0,427	0,094	0,086	0,072	0,231	0,127	0,678	0,249
LV IDs	R	-0,220	-0,005	-0,410	-0,182	-0,064	-0,094	-0,002	-0,223
	P	0,242	0,979	<b>0,025</b>	0,336	0,735	0,622	0,993	0,236
LV PWs	R	0,099	0,239	-0,176	0,127	-0,032	0,186	-0,103	-0,021
	P	0,601	0,204	0,351	0,504	0,866	0,325	0,587	0,913
LVd mass	R	-0,236	-0,392	0,082	-0,183	0,118	-0,321	-0,160	0,231
	P	0,208	<b>0,032</b>	0,668	0,334	0,535	0,083	0,397	0,220
LVs mass	R	0,215	-0,492	-0,094	-0,128	0,290	0,005	-0,013	-0,004
	P	0,253	<b>0,006</b>	0,621	0,501	0,121	0,979	0,945	0,981

İnflamasyon parametreleri ile kan basıncı bulguları arasındaki korelasyonlara bakıldığında sağlıklı çocuklarda leptin ile sistolik kan basıncı arasında pozitif yönde

orta güçte, hasta çocuklarda Pro-BNP ile sistolik kan basıncı arasında negatif yönde orta güçte, leptin ile diyastolik kan basıncı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon bulunmuştur (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Sağlıklı ve obez çocuklarda kan basıncı ile inflamasyon parametreleri arasındaki korelasyonlar

		Hasta		Sağlıklı	
		Sistolik kan basıncı	Diastolik kan basıncı	Sistolik kan basıncı	Diastolik kan basıncı
CRP	r	0,057	0,275	0,098	-0,011
	p	0,763	0,141	0,607	0,955
PRO-BNP	r	-0,566	-0,114	-0,108	0,066
	p	<b>0,001</b>	0,547	0,571	0,728
LEPTİN	r	0,064	0,384	0,425	-0,019
	p	0,736	<b>0,036</b>	<b>0,019</b>	0,921
IL-1	r	-0,161	-0,301	-0,272	-0,011
	p	0,395	0,106	0,147	0,955
PENTRAXİN3	r	<b>0,037</b>	0,054	0,187	0,136
	p	0,846	0,777	0,323	0,475

Hasta grubumuzda yer alan 30 hastadan 20 hastaya ABPM (ambulator kan basıncı ölçümü) cihazı ile değerlendirildi. 20 hastamızdan 17 sine medikal tedavi başlandı geri kalan 3 hastamıza da diyet ve egzersiz önerildi.

Obezite grubunda yer alan ve hipertansiyon tedavisi başlanan ve tedavi almayan hastalarla kontrol grubunun karşılaştırması tablo 4.7 'de verilmiştir. Leptin, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, boy, kilo ve vücut kütle indeksi, IVSd, LVIDd, LVPWd, IVSs, LVIDs, LVPWs ve LVs mass değerlerinin obez olup antihipertansif tedavi başlanan hastalarda istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Gruplara göre ölçümlerin karşılaştırılması

	GRUP									p
	Obez tedavi başlanan			Obez tedavi almayan			Kontrol			
	X	S.S.	Medyan	X	S.S.	Medyan	X	S.S.	Medyan	
<b>Boy</b>	164,00	13,78	165,00	156,85	15,02	161,00	155,64	12,76	157,50	<b>0,041</b>
<b>Kilo</b>	90,66	24,26	89,00	73,87	24,50	81,00	48,47	13,04	50,50	<b>0,000</b>
<b>BMI</b>	33,02	6,44	30,86	28,92	4,79	29,02	19,62	2,85	19,56	<b>0,000</b>
<b>BMIpersentil</b>	99,02	1,07	99,22	98,73	1,17	98,98	42,82	28,38	29,23	<b>0,000</b>
<b>SKB</b>	145,76	10,35	147,00	136,46	12,69	135,00	110,43	4,51	110,00	<b>0,000</b>
<b>DKB</b>	85,82	13,61	87,00	75,85	6,11	76,00	62,93	4,88	62,00	<b>0,000</b>
<b>CRP</b>	1,82	4,79	0,33	0,52	0,62	0,33	0,34	0,07	0,33	0,091
<b>PRO-BNP</b>	33,60	21,25	24,30	72,12	81,47	41,60	47,17	32,54	38,50	0,137
<b>LEPTİN</b>	15,02	12,76	7,08	13,31	8,86	14,76	2,71	3,65	1,35	<b>0,000</b>
<b>IL-1</b>	18018,53	74292,30	0,00	0,00	0,00	0,00	324,90	1779,55	0,00	0,669
<b>PENTRAXİN3</b>	75,41	84,24	49,56	60,45	21,14	51,68	66,59	57,15	51,23	0,870
<b>IVSd</b>	0,60	0,13	0,56	0,52	0,12	0,54	0,46	0,12	0,45	<b>0,006</b>
<b>LVIDd</b>	2,98	0,42	2,89	2,39	0,35	2,37	2,30	0,40	2,31	<b>0,000</b>
<b>LVPWd</b>	0,56	0,14	0,53	0,51	0,12	0,49	0,45	0,09	0,47	0,051
<b>IVSs</b>	0,76	0,14	0,74	0,65	0,14	0,63	0,62	0,08	0,61	<b>0,001</b>
<b>LVIDs</b>	1,83	0,27	1,80	1,36	0,30	1,37	1,33	0,28	1,31	<b>0,000</b>
<b>LVPWs</b>	0,92	0,25	0,85	0,76	0,16	0,77	0,74	0,14	0,73	<b>0,009</b>
<b>LVd mass</b>	93,87	38,57	80,22	80,12	16,31	78,42	77,43	23,10	75,15	0,575
<b>LVs mass</b>	74,27	24,08	65,42	59,84	15,68	60,17	55,71	16,67	49,59	<b>0,039</b>
<b>LVd mass</b>	81,60	30,80	70,16	72,26	12,92	71,31	68,58	17,74	65,92	0,482
<b>LVs mass</b>	62,91	19,53	56,81	61,23	13,98	57,34	50,97	13,12	48,95	0,077

Sistolik ve diyastolik kan basıncı ile sol ventrikül ölçümleri arasındaki ilişkiye bakıldığında sistolik kan basıncı ile LVIDs arasında negatif yönde zayıf, LVd mass, LVs mass arasında ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyon bulunmuştur (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Kan basıncı ile sol ventrikül ekokardiyografi bulguları arasındaki korelasyonlar

		<b>Sistolik kan basıncı</b>	<b>Diastolik kan basıncı</b>
LVIDd	R	-0,112	-0,234
	P	0,555	0,214
LVPWd	R	-0,233	-0,057
	P	0,214	0,764
IVSs	R	-0,054	-0,185
	P	0,779	0,329
LVIDs	R	-0,373	-0,057
	P	<b>0,042</b>	0,765
LVPWs	R	-0,173	-0,259
	P	0,359	0,167
LVd mass	R	0,467	0,226
	P	<b>0,009</b>	0,230
LVs mass	R	0,543	0,222
	P	<b>0,002</b>	0,239
LVd mass	R	0,434	0,189
	P	<b>0,017</b>	0,318
LVs mass	R	0,424	0,037
	P	<b>0,020</b>	0,847

Sistolik kan basıncı ile antropometrik ölçümler kıyaslandığında grupların hepsi pozitif yönde olmak üzere; boyları ile orta düzey, kiloları ile yüksek, vücut kitle indeksi ile çok yüksek düzeyde önemli korelasyon saptanmıştır. İnflamasyon parametreleri karşılaştırıldığında CRP ile pozitif yönde, Pro-BNP ile negatif yönde zayıf korelasyon ve Leptin ile pozitif yönde yüksek korelasyon saptanmıştır (tablo 4.9).

Diyastolik kan basıncı ile antropometrik ölçümler kıyaslandığında grupların hepsi pozitif yönde olmak üzere; boyları ile zayıf, kiloları ile orta, vücut kitle indeksi ile yüksek düzeyde önemli korelasyon saptanmıştır. İnflamatuvar parametrelerle

kıyaslandığında CRP ile pozitif yönde, PROBNP ile negatif yönde zayıf korelasyon ve Leptin ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (tablo 4.9).



**Tablo 4.9.** Kan basıncı ile antropometrik ölçümler ve akut faz reaktanları arasındaki kolerasyonlar

	<b>BOY</b>		<b>KİLO</b>		<b>VKİ</b>		<b>CRP</b>		<b>PROBNP</b>		<b>LEPTİN</b>	
	R	P	R	p	r	P	R	P	r	p	R	P
<b>SKB</b>	0,441	0,00	0,744	0,00	0,840	0,00	0,26	0,045	-0,288	0,026	0,655	0,00
<b>DKB</b>	0,252	0,052	0,545	0,00	0,669	0,00	0,317	0,014	-0,137	0,298	0,557	0,00

\*SKB: Sistolik kan basıncı \*DKB: Diyastolik kan basıncı

Sol ventrikül ekokardiyografi bulguları ile kan basıncı, antropometrik ölçümler, vücut kitle indeksi CRP ve leptin kıyaslandığında: LVIDd ile SKB ve DKB arasında negatif yönde orta şiddette, hastaların boyları ile negatif yönde orta şiddette, kilo ile negatif yönde yüksek, VKİ ile negatif yönde çok yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır. İnflamatuar parametrelerden CRP ile negatif yönde zayıf leptin ile negatif yönde yüksek korelasyon saptanmıştır (tablo 4.10).

LVIDS ile SKB arasında negatif yönde yüksek ve DKB arasında negatif yönde orta şiddette korelasyon saptanmıştır. Hastaların boyları ile negatif yönde orta şiddette, kiloları ve VKİ ile negatif yönde yüksek korelasyon saptanmıştır. İnflamatuar parametreleri ile aralarındaki ilişkiye bakıldığında CRP ile negatif yönde zayıf, leptin ile negatif yönde yüksek korelasyon saptanmıştır (tablo 4.10).

IVSd ile SKB arasında negatif yönde orta şiddette ve DKB arasında negatif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır. Hastaların boyları ile negatif yönde zayıf, kiloları ve VKİ ile negatif yönde orta şiddette korelasyon saptanmıştır. İnflamasyon parametreleri ile aralarındaki ilişkiye bakıldığında CRP ile negatif yönde çok zayıf, leptin ile negatif yönde orta şiddette korelasyon saptanmıştır (tablo 4.10).

IVSs ile SKB arasında negatif yönde orta güçte ve DKB arasında negatif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır. Hastaların boyları ile negatif yönde orta şiddette, kiloları ve VKİ ile negatif yönde yüksek korelasyon saptanmıştır. İnflamatuar parametreleri ile aralarındaki ilişkiye bakıldığında CRP ile negatif yönde çok zayıf, leptin ile negatif yönde orta şiddette korelasyon saptanmıştır (tablo 4.10).

**Tablo 4.10. Sol ventrikül bulguları ile kan basıncı, antropometrik ölçümler, CRP ve Leptin arasındaki kolerasyonlar**

	<b>SKB</b>		<b>DKB</b>		<b>BOY</b>		<b>KİLO</b>		<b>VKİ</b>		<b>CRP</b>		<b>LEPTİN</b>	
	r	P	r	P	R	p	R	p	r	p	r	P	r	p
LVIDd	-0,679	0,00	-0,589	0,00	-0,518	0,00	-0,792	0,00	-0,815	0,00	-0,233	0,073	-0,654	0,00
LVIDs	-0,715	0,00	-0,549	0,00	-0,482	0,00	-0,766	0,00	-0,783	0,00	-0,265	0,041	-0,608	0,00
IVSd	-0,400	0,02	-0,319	0,013	-0,389	0,002	-0,508	0,00	0,471	0,00	-0,288	0,025	-0,289	0,069
IVSs	-0,437	0,00	-0,383	0,03	-0,497	0,00	-0,663	0,00	-0,638	0,00	-0,143	0,275	-0,419	0,001

## 5. TARTIŞMA

Hipertansiyon (HT) tüm dünyada prevalans ve insidansı giderek artmakta olan önemli bir sağlık sorundur. Çocukluk çağında HT prevalansının tüm dünyada artış gösterdiğini bildiren çalışmalar kısıtlıdır. Ancak bölgesel çalışmalarda HT sıklığının çocukluklarda yıllar içinde artabileceği gösterilmiştir. Erişkinlerde önemli bir sağlık sorunu olan sistemik arteriyel hipertansiyonun temelleri çocukluk döneminde başlar ve çocukluk dönemindeki kan basıncı ölçümü ile tespit edilebilir[201]. Sağlıklı çocukların hastane başvurularında rutin olarak kan basıncı ölçülmesi, esansiyel hipertansiyonun erken saptanması ve altta yatan başka hastalıklara sekonder gelişen asemptomatik hipertansif hastaların erken tanı almasına yardımcı olur. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda hipertansiyon prevalansı %1-22 arasında değişmektedir [61, 63-71]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda hipertansiyon prevalansı %3,63 ile 17,8 arasında olduğu bildirilmiştir [72]. Çocuklarda hipertansiyon nedenleri primer (esansiyel) ve sekonder olarak 2 grupta sınıflandırılabilir. Çocuklarda daha çok primer hipertansiyon görülür ve nedenleri yaş cinsiyet ve çevresel faktörlere göre farklılıklar göstermektedir [73].

Sistemik arteriyel hipertansiyon yetişkinlerde ve çocuklarda sıklıkla obezite ile ilişkilidir[202]. Obez çocukların %30 kadarında hipertansiyon görülebilmektedir[203]. Ergenler arasında yapılan bir araştırmada, hipertansiyonu çocukların %56'sının fazla kilolu olduğu gösterilmiştir. Akış ve ark. Bursa yöresinde 12-14 yaş arası 2478 okul çocuğunda yapmış oldukları çalışmada hipertansiyon sıklığı ile kilo alımı arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir[95]. Aynı çalışmada fazla kilonun HT prevalansının artışında etkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda obezitesi olan çocuklarda yaş, antropometrik ölçümler, vücut kütle endeksleri ve kan basınç değerlerinin istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Obezitede artmış insülin direncinden adipoz doku tarafından salgılanan sitokinlerin sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[213].

Obezite, besinlerle alınan kalori ve enerji tüketimi arasındaki dengenin bozulması nedeniyle vücuttaki yağ oranında artış olmasıyla ortaya çıkan, endokrin ve metabolik değişikliklerle seyreden her yaş grubunda görülebilen multifaktöriyel bir hastalıktır. Çocukluk döneminden itibaren alınan aşırı kilo alımı, erişkinlerde obeziteye

zemin hazırlar ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için önemli bir risk faktörüdür[214, 215]. Obezitenin erken evresinde kan miktarının artmasına bağlı olarak kan basıncında ve sol ventrikül duvar geriliminde artışa sekonder sol ventrikül hipertrofisi gelişmektedir. Obezitenin uzun dönem devam etmesi volüm ve/veya basınç yükü artışına sonrasında sol ventrikül dilatasyonuna, eksantrik hipertrofiye, sistolik ve diyastolik disfonksiyon gelişmesine sebep olmaktadır. Obezitenin daha da ileri dönemlerinde hipertansiyona sekonder dilate kardiyomyopati ve kalp yetersizliği gelişebilmektedir[216]. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ve buna bağlı meydana gelen ölüm gençlerde çok az görülse de aterosklerotik kalp ve damar hastalıklarının çocukluk döneminde başladığı gösterilmiştir[15, 217].

Obez hastalarda insülin direncine sekonder glukoz kullanımının azalması nedeniyle yağ asidi oksidasyonunda ve miyokart oksijen tüketiminde artış görülebilmektedir. Adipoz dokudaki artışın miyokarda yaptığı bası sonucunda miyokartta atrofiye sebep olarak kalbin ileti sistemini etkileyebileceği, salgılanan adipokinler, trigliserit artışının miyositlerde oluşturduğu lipotoksisite ve hasara yol açması kalbin sistolik fonksiyonunun bozulmasına neden olabileceği düşünülmektedir[218]. Wong CY. ve ark. yaptıkları çalışmada, sol ventrikül kitlesinin obez ve fazla kilolu bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığını saptamışlardır. Yaptıkları bu çalışmada, vücut kitle indeksi ile sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül duvar kalınlıkları arasında ilişki olduğu saptanmış olup VKİ arttıkça sol ventrikül duvar kalınlıklarında ve sol ventrikül kitlesinde artış olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar, sol ventrikül yapısında subklinik değişikliklerin obezite derecesi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir[219]. Yapılan çalışmalarda obez çocuklar ile sağlıklı çocuklar sol ventrikül fonksiyonları açısından karşılaştırılmış ve sol ventrikül ölçümlerinin (LVd<sub>mass</sub>, LVIDs) obezlerde sağlıklılara göre belirgin olarak arttığı saptanmıştır[220].

Tadahisa N. ve ark. yaptıkları çalışmada 37 obez hastaya ekokardiyografi yapılmış ve sol ventrikül fonksiyonları ile abdominal yağ birikimi arasındaki ilişki açısından karşılaştırılmıştır. Obezitesi olanlarda sol ventrikül diastol sonu volümünün kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada bu belirgin yüksekliğin vücut ağırlığı ile doğru orantılı olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeni olarak yağ kitlesindeki artışın hipervolemiye neden olduğu ve buna sekonder kardiyak debide artış olduğu bildirilmiştir. Sol ventrikül çapındaki artışın, fizyolojik adaptasyona bağlı

olarak arttığı düşünölmektedir[221]. Gian F. ve ark. 40 normal ve 40 sekonder organ hasarının eşlik etmediğı obez hastada yaptıkları çalışmada; obez olan hastalarda sol ventriköl diyastol sonu volümü ve sol ventriköl sistol sonu volümünün sağılıklı çocuklara oranla belirgin olarak yüksek olduğı saptanmıştır[222].

Bizim yaptığımız çalışmada hasta ve kontrol grubu ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında interventriköler septum diastolik kalınlığı (IVSd), sol ventriköl diastolik çapı (LVIDd), sol ventriköl serbest duvar diastolik kalınlığı (LVPWd), interventriköler septum sistolik kalınlığı (IVSs), sol ventriköl sistolik çapı (LVIDs) ve sol ventriköl arka duvar sistolik kalınlığı (LVPWs) hasta grubunda istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğı saptandı.

Hipertansif hastalarda sol ventriköl hipertofisi kardiyovasköler hedef organ hasarının erken belirteci olarak tanımlanmıştır[223]. Sorof ve ark. tarafından 97 hipertansif çocukta yaptıkları çalışmada hipertansiyon nedeniyle sevk edilen olgularda sol ventriköl diyastol sonu çap (LVIDs) ve sol ventriköl arka duvar kalınlığının (LPWd) kontrol grubuna göre yüksek olduğı saptanmışlardır[224]. Van Putte-Katier ve ark. tarafından 49 obez çocukta yapılmış bir çalışmada sol ventriköl duvar boyutları, özellikle interventriköler septumun diyastolik kalınlığı (IVSd), sol ventriköl diyastolik çapı (LVIDs), sol ventriköl diyastolik arka duvar (LPWd) kalınlığı obez olgularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır[225]. Erdem A. ve ark. yaptıkları çalışmada obez çocukların bazı sol ventriköl ölçümlerinin (LVIDs, IVSd ve LVdmass) kontrol grubuna göre artmış olduğunu ve özellikle IVSd'nin hem HT hem de insölin direcinin birlikte olduğı grupta artmış olduğı saptanmışlardır[226]. Bizim çalışmamızda sistolik ve diyastolik kan basıncı ile sol ventriköl ölçümleri arasındaki ilişkiye bakıldığında sistolik kan basıncı ile LVIDs arasında negatif yönde zayıf ( $p:0,042$   $r:-0,373$ ), LVd mass ( $p:0,009$   $r:0,467$ ) ve LVs mass ( $p:0,002$   $r:0,543$ ) ile arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğunu aynı zamanda interventriköler septum diastolik kalınlık (IVSd), interventriköler septum sistolik kalınlık (IVSs), sol ventriköl diastolik çap (LVIDd), sol ventriköl sistolik çap (LVIDs), sol ventriköl arka duvar diastolik kalınlık (LVPWd) ve sol ventriköl arka duvar sistolik kalınlığın (LVPWs) da hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek olduklarını saptadık. Hasta ve kontrol grubunda leptin ile ekokardiyografi sonuçları arasındaki korelasyonlara bakıldığında önemli bir ilişkinin olduğı saptanmıştır. Hasta grubunda sol ventriköl diastolik kitlesi (**LVd mass**) ( $p:0,032$   $r:-0,392$ ) ve sol ventriköl sistolik kitlesi (**LVs mass**) ( $p:0,006$   $r:-$

0,492) ile Pro-BNP arasında negatif yönde orta düzey korelasyon tespit edilmiştir. Hasta grubunda sol ventrikül diastolik çap (**LVIDd**) (p:0,015 r:-0,441), sol ventrikül sistolik çap (**LVIDs**) (p:0,025 r:-0,410) ile Pro-BNP arasında negatif yönde zayıf korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Pentraksin-3 ile ekokardiyografik ölçümlerle arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan önemli bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda, obezitede inflamatuvar sitokinlerin arttığına gösterilmesi aynı zamanda obezitenin kronik inflamatuvar bir durum olduğunu da doğrulamaktadır. İnsülin direnci ve hipertansiyon, obezite ile ilişkili metabolik sendromunun (IRS) bir parçasıdır. Araştırmacılar kan basıncı artışına leptin, anjiyotensinojen, interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve adiponektin gibi adipoz dokudan salgılanan çeşitli biyoaktif maddelerin aracılık ettiğini öne sürmektedir[204, 227].

Bizim yaptığımız çalışmada obezite ilişkili hipertansiyonu olan çocuklarda inflamasyonun değerlendirilmesinde CRP, IL-1, proBNP, leptin ve PTX-3 düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda ölçümler karşılaştırıldığında CRP, leptin değerlerinin hasta grubunda istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Pentraksin-3, IL-1 ve Pro-BNP değerlerinde gruplar arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır. Hipertansiyonun komplikasyonlarını önlemek için erken tanı ve tedavi önemlidir. Çalışmamızda inflamasyonun değerlendirilmesi için baktığımız markerlardan CRP ve leptin değerlerinin obez ve hipertansif hastalarda yüksek olduğunu saptadık. Obez hastalarda bakılan bu değerlerin yüksekliğinin hipertansiyon erken tanısında ve hipertansiyona sekonder meydana gelebilecek organ hasarlarının önlenmesinde, daha sıkı yaşam tarzı değişikliği, diyet ve ekzersiz ile inflamasyonun ve hipertansiyonun geri döndürülmesinde yol gösterici olabileceğini düşünüyoruz.

Garanty ve ark. tarafından yapılan obezite ile ilişkili hipertansiyonu olan 50 çocukta ve normal kan basıncı olan 143 obez çocukta inflamasyon ve endotel aktivasyonunun serum belirteçlerinin incelendiği çalışmada; plazma insülin, glukoz, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve lipid seviyeleri değerlendirilmiştir. Hipertansiyonu olan çocuklar normotansif çocuklarla karşılaştırıldığında tüm inflamatuvar belirteçlerin ve endotel aktivasyon indekslerinin önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur. Regresyon analizinde sistolik

kan basıncı için önemli bağımsız değişkenler CRP, FB, VCAM-1, HOMA IR, LDL kolesterol ve vücuttaki yağ oranı iken, obezite ile ilişkili hipertansiyonu olan çocuklarda diyastolik kan basıncı ile CRP, IL-6, ICAM-1, FB, LDL ve HDL kolesterol belirleyici olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda düşük dereceli inflamasyon ve endotel disfonksiyonunun erken yaşlarda obezite ile ilişkili hipertansiyonun patogenezinde yakından ilişkili olabileceğini göstermişlerdir[206]. Çalışmamızda inflamasyon parametreleri ile kan basıncı bulguları arasındaki korelasyonlara bakıldığında sağlıklı çocuklarda leptin ile sistolik kan basıncı arasında pozitif yönde orta güçte ( $p:0,019$   $r:0,425$ ), obez ve hipertansif çocuklarda Pro-BNP ile sistolik kan basıncı arasında negatif yönde orta güçte( $p:0,001$   $r:-0,566$ ), leptin ile diyastolik kan basıncı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon bulunmuştur(  $p:0,036$   $r:0,384$ ).

Dervişoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada katılımcılar aşırı kilolu ( $n=35$ ), obez ( $n=35$ ) ve sağlıklı kontroller ( $n=70$ ) olmak üzere üç gruba ayrılmış ve tüm katılımcılarda kardiyovasküler parametreler ile pentraksin 3 karşılaştırılmıştır. Ortalama pentraksin-3 seviyesi aşırı kilolu ( $10.23 \pm 4.42$  ng/ml) ve obez ( $11.20 \pm 4.12$  ng/ml) gruplarda kontrol ( $7.93 \pm 4.35$  ng/ml) grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Pentraksin-3 düzeyi ile aşırı kilolu grupta karotis intima medya kalınlığı ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile önemli ölçüde korelasyon bulunmuştur. Lineer regresyon analizinde, vücut kütle indeksi ve sistolik kan basıncı, aşırı kilolu grupta pentraksin-3 seviyeleri ile anlamlı olarak, obez grupta ise sadece kalp hızı pentraksin-3 seviyeleri ile anlamlı korelasyon bulunduğu saptanmıştır. ROC (Alıcı işlem karakteristikleri, Receiver Operating Characteristic) analizinde obez gruptaki pentraksin-3 için optimal eşik değeri 9.321 ng/mL, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %77,1 ve %74,3 olarak bulunmuş ve fazla kilolu grupta, pentraksin 3'ün optimal eşik değeri 9.263 ng/mL, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %62,9 ve %72,9 saptanmıştır. Çalışmanın sonucuna göre pentraksin-3'ün aşırı kilolu çocuklarda kardiyovasküler riskin erken bir belirteci olabileceği ve pentraksin-3'ün kardiyovasküler hastalık için öngörücü değerini değerlendirmek çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır[207].

PTX3, inflamatuvar yanıtta bir biyobelirteç olarak yaygın olarak kabul edilse de PTX3'ün inflamatuvar yanıtta aracılık edip etmediği belirsizliğini korumaktadır. Apolipoprotein-E eksikliği olan farelerde PTX3 eksikliğinin artmış ateroskleroz ve aterosklerotik lezyonlarda makrofaj birikimi ile ilişkili olduğu bulunmuş ve PTX3'ün

aterosklerozda akut faz proteini olarak kardiyoprotektif etkileri olduğu öne sürülmüştür[198]. Obezitede ateroskleroz ve subklinik inflamasyonu araştıran başka bir çalışma obez erkeklerde kontrollere kıyasla PTX3 seviyelerinin yükseldiği bulunmuştur[209] ancak çalışma az sayıda katılımcı ile sınırlandırılmıştır. Diğer bir çalışmada normal kilolu katılımcılarda aşırı kilolu ve obez katılımcılara kıyasla PTX3 seviyelerinin daha yüksek olduğu, PTX3 seviyelerinin VKİ ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Yazarlar, düşük PTX3 seviyelerinin aşırı kilolu ve obez bireylerde kronik inflamasyona katkıda bulunduğu sonucuna varmışlardır. Bu bulgulara rağmen aterosklerozda PTX3'ün altında yatan mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir[210].

Syrenicz ve arkadaşları obez çocuklar ve ergenlerde diğer geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kan basıncının modülasyonunda düşük dereceli, sistemik inflamasyon ve endotel aktivasyonunun rolünü belirlemek için yaptıkları çalışmada 6-18 yaş aralığında olan 281 obez çocuğu incelemişlerdir. CRP, IL-6, IL-1  $\beta$  ve ICAM-1 ortalama 24 saatlik sistolik KB ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliyken, CRP ve IL-6 ortalama 24 saatlik diyastolik KB ile pozitif korelasyon göstermiştir. Çoklu regresyon analizinde serum IL-6 konsantrasyonunun, HOMA IR'nin ve bel-kalça oranının sistolik kan basıncı için önemli belirteçler olduğu, buna karşılık CRP'nin diyastolik kan basıncı için tek belirteç olduğu bulunmuştur. Bu sonuçların düşük dereceli inflamasyonun arteriyel kan basıncının modülasyonunda nispeten erken yaşta bir rol oynayabileceğini gösterdiği vurgulanmıştır[211].

Plazma akut faz proteini olan pentraksin-3(PTX3) seviyesi, obez bireylerde ve metabolik sendrom tanılı hastalarda değişkenlik gösterebilmektedir. Osorio ve arkadaşları insülin sekresyonu ve duyarlılığı, obezite belirteçleri ve yağ dokusunun PTX3 gen ekspresyonu ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada plazma PTX3 seviyeleri, 27 normal (VKİ<25 kg/ m<sup>2</sup>) ve 48 fazla kilolu (VKİ 25-30 kg/m<sup>2</sup>) erkekten oluşan bir kohortta (kohort 1) değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, plazma PTX3, intravenöz ve oral glukoz uygulamasından sonra açlık trigliserit seviyeleri ve insülin sekresyonu ile negatif korelasyon göstermiştir. Plazma PTX3 proteini ve viseral (VAT) ve subkutan (SAT) yağ dokusu, adiposit ve stromal vasküler fraksiyonlardaki PTX3 gen ekspresyonu, 19 normal, 28 fazla kilolu ve 15 obez (VKİ>30 kg/m<sup>2</sup>) denekten oluşan 2. hasta grubunda analiz edilmiş, bu grupta vücut ağırlığı ve bel/kalça oranı ile negatif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır. VAT depolarında, VKİ >25 kg/m<sup>2</sup> olan kişilerde PTX3 mRNA

seviyeleri, normal deneklere göre daha yüksektir ve IL-1 $\beta$  mRNA ile pozitif korelasyon saptanmıştır. PTX3 mRNA seviyeleri adipoz dokuda stromal vasküler fraksiyondan daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, PTX3 ve glukoz ile uyarılan insülin sekresyonu arasındaki negatif korelasyon, PTX3'ün metabolik kontrolde bir rolü olduğunu düşündürmektedir. PTX3 gen ekspresyonu, düşük plazma PTX3 proteinine rağmen obez hastalarda adipositlerdeki bazı proinflamatuvar sitokinler tarafından VAT depolarında artış gösterebilmektedir[179].

Pentraksin-3(PTX3), çeşitli doku ve hücre kaynakları tarafından eksprese edilen ve proinflamatuvar sitokinlerin, özellikle interlökin-1 beta ve tümör nekroz faktör alfa üretimini azaltan anti-inflamatuvar özellikte bir akut faz proteindir. PTX3, obez bireylerde proinflamatuvar ortamın değiştirilmesine terapötik olarak yardımcı olabilmektedir ve yağ dokusunda yüksek PTX3 mRNA ekspresyonuna rağmen, dolaşımdaki PTX3 seviyesi obezitede azalır[212].

Somuncu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, obez ve sağlıklı çocuklarda serum PTX-3 seviyelerinin tespiti ve metabolik sendrom kriterleriyle ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma popülasyonu 37 hasta (17 erkek, 20 kız) OM+ (obez ve metabolik sendrom olanlar); 35 hasta (20 erkek, 15 kız) OM- (obez ve metabolik sendrom olmayanlar) ve 33 sağlıklı çocuktan (21 erkek, 12 kız) oluşmaktadır. Obez çocuklarda kontrol grubuna göre PTX-3'ün belirgin şekilde yüksek olduğu bulunmuştur[228]. Bizim çalışmamızda obezite ilişkili hipertansiyonu olan çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasında pentraksin-3 değerleri kıyaslandığında gruplar arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır.

Taşkın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez hastalarda CRP, ESH, RDW, PLT, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ancak obez bireyler kendi arasında sınıflandırıldığında VKİ artışıyla Trombosit/Lenfosit oranının arttığı görülmüştür[229].

Duprez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, CRP ile erken aterosklerozun arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir[230]. Bu çalışmada, primer önleme taraması yapılan 391 asemptomatik, düşük riskli hastada radyal arter nabız dalgası aktivitesi incelenmiştir. 83 yüksek riskli hipertansif hastayı içeren çok daha küçük ikinci çalışmada, Hommels ve ark. yaptıkları çalışmada CRP ile abdominal

aort ve renal arter aterosklerozu arasında orta düzeyde bir ilişki olduğunu göstermişlerdir[231]. Duprez ve arkadaşları ve Hommels ve ark yaptıkları çalışmalar birlikte ele alındığında, büyük arterlerin duvarlarındaki inflamasyonun (artan hsCRP seviyeleri ile kendini gösterir) vasküler etkilerinin, aterosklerozun gelişim belirteçlerinden olan büyük arter elastikiyetinin azalıp sertliğinin artmasına bağlı olduğu hipotezine destek vermektedir. Adezyon molekülleri, kemokinler, büyüme faktörleri, ısı şok proteinleri, endotelin-1 ve anjiyotensin gibi mediatörlerle başlayan proinflamatuvar süreç inflamasyonun hipertansiyonun başlangıcında ve ilerlemesinde rol alabileceğini göstermektedir[232]. Artmış sitokinler, endotel kaynaklı vazodilatör faktörler, özellikle nitrik oksit (NO) üretme kapasitesini bozarak endotel disfonksiyonuna, kronik bozulmuş vazodilatasyona ve hipertansiyona neden olabilir. İnflamasyon ayrıca, hipertansiyonun tromboza sekonder komplikasyonları (inme, miyokard enfarktüsü) ile yakından ilişkilidir. Hipertansiyonun inflamatuvar bir hastalık olma olasılığı, hipertansiyonun morbidite ve mortalitesini azaltmak, hipertansiyona bağlı hedef organ hasarını tedavi etmek için yeni terapötik stratejiler geliştirilmesi açısından yol gösterici olabilir. Ancak, bu müdahalelerin etkilerini ve prognozunu değerlendirmek için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır[233].

Çalışmalar aterosklerotik değişikliklerin çocukluk çağında başladığını göstermiştir[234]. Çocuklarda ateroskleroz yavaş ilerler ve genellikle klinik belirtiler erken dönemde ortaya çıkmamaktadır. Bununla birlikte, otopsi çalışmalarında çocuklarda bulunan yağlı çizgiler ve fibröz plaklar, yüksek VKİ'ler ile ilişkilendirilmiştir[15, 235, 236]. Yetişkinlerde olduğu gibi, obez çocuklarda da kan basıncı değerleri yükselmiştir. Rosner et al.[237], çocuklarda ve ergenlerde aşırı kilo ile ilişkili hipertansiyon görülme oranı yüzde 2,5 ila 3,7 arasında olduğunu göstermiştir. Çocukluk döneminde aşırı kilolu olmanın genç erişkinlik döneminde yüksek insülin, lipid ve kan basıncı ile ilişkili olduğu bilinmesine rağmen, pediatrik hastalarda uzun dönem etkileri net değildir.

Akut faz reaktanları ile ilgili olarak, obez bireylerde saptanan yüksek CRP seviyeleri sadece bir risk belirteci değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıkların tanısında da önemli bir yere sahiptir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda CRP artışının arteriyel tromboz ve endotelial hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek CRP seviyeleri miyokard enfarktüsü ile ilişkilidir, bu nedenle inflamasyon ve kalp hastalığı arasında ilişki olduğu vurgulanmaktadır[238]. Hipertansiyon ve hiperglisemi gibi en

önemli KVH risk faktörlerinden bazıları daha sonra aterosklerotik plak oluşumu mekanizmasında yer alan bir inflamatuvar yanıtı tetiklemektedirler.

Yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda, obez ve hipertansiyonu olan bireylerde inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek olduğu görülmektedir. Obezitenin neden olduğu inflamasyonun hipertansiyon için önemli bir belirleyici faktör olduğu görülmektedir. Çalışmamızda obez çocuklarda leptin ile pentraksin-3 arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon bulunmuştur (p:0.023, r:0,413)

Farelerde leptin ile ilgili yapılan çalışmalarda obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi ve dislipidemiye neden olduğu ancak obez olmayan farelere kıyasla leptin eksikliği olan obez farelerde kan basıncının daha düşük olduğu bilinmektedir[239]. Ayrıca ob/ob farelerinde leptin infüzyonunun vücut ağırlığını düşürmesine rağmen kan basıncını arttırmıştır. Leptin eksikliği olan insanlar da erken başlangıçlı morbid obezite ve metabolik sendromun birçok özelliği görülmüştür. Az sayıda leptin eksikliği olan insanda yapılan değerlendirmede kan basıncı artışının olmadığı belirtilmiştir[240]. Özata ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada leptin gen mutasyonları olan 4 kişiden 3'ünde şiddetli obezite olmasına rağmen kan basıncının normal olduğunu saptamışlardır[241]. Bu çalışmada bir hastada ise, hipertansiyonu destekleyecek olan yüksek adrenokortikotropik hormon seviyeleri ile ilişkili kan basıncı yüksekliği saptanmıştır. Bununla birlikte, leptin eksikliği olan bireylerde, postüral hipotansiyon, zayıflamış RAAS yanıtları ve soğuk basınç testlerine karşı azalmış kan basıncı yanıtları olması sempatik sistem hipofonksiyonunu göstermektedir. Çalışmamızda inflamasyon parametreleri ile kan basıncı bulguları arasındaki korelasyonlara bakıldığında sağlıklı çocuklarda leptin ile sistolik kan basıncı arasında pozitif yönde orta güçte, hasta çocuklarda Pro-BNP ile sistolik kan basıncı arasında negatif yönde orta güçte (p:0.001, r:-0.566), leptin ile diyastolik kan basıncı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon (p:0.036, r:0.384) bulunmuştur.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda obezite ilişkili hipertansiyonu olan çocuklarda etyolojide rol oynadığını düşündüğümüz inflamasyonun değerlendirilmesi için CRP, IL-1, proBNP, leptin, PTX-3 düzeyleri, ekokardiyografi bulguları, ambulatuvar kan basıncı ölçümü (ABPM) sonuçlarını ve inflamasyonun şiddeti ile hipertansiyonun ağırlığı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

- Çalışmamızda obezite ilişkili hipertansiyonu olan hastalarda interventriküler septum diastolik kalınlığı (IVSd), sol ventrikül diastolik çapı(LVIDd), sol ventrikül arka duvar diastolik kalınlığı (LVPWd), interventriküler septum sistolik kalınlığı (IVSs), sol ventrikül sistolik çapı (LVIDs) ve sol ventrikül arka duvar sistolik kalınlığı (LVPWs) istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğunu saptadık.
- Hasta grubunda inflamasyon değişkenleri arasındaki korelasyonlara bakıldığında leptin ve pentraksin arasında pozitif yönde orta düzeyde önemli bir ilişkinin olduğu bulunmuştur. Hasta grubunda CRP ve Pentraksin-3 ile ekokardiyografi parametreleri arasındaki korelasyonlara bakıldığında önemli bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur.
- Hasta grubunda sol ventrikül diastolik kitlesi ve sol ventrikül sistolik kitlesi ile Pro-BNP arasında negatif yönde orta düzey korelasyon, sol ventrikül diastolik çap, sol ventrikül sistolik çap ile Pro-BNP arasında negatif yönde zayıf korelasyon tespit edilmiştir.
- İnflamasyon parametreleri ile kan basıncı bulguları arasındaki korelasyonlara bakıldığında sağlıklı çocuklarda leptin ile sistolik kan basıncı arasında pozitif yönde orta güçte, obez çocuklarda Pro-BNP ile sistolik kan basıncı arasında negatif yönde orta güçte, leptin ile diastolik kan basıncı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon olduğunu saptadık.
- Sistolik ve diastolik kan basıncı ile sol ventrikül ölçümleri arasındaki ilişkiye bakıldığında sistolik kan basıncı ile LVIDs arasında negatif yönde zayıf, LVd mass, LVs mass arasında ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyon bulunmuştur.
- Hasta ve kontrol gruplarındaki parametreler karşılaştırıldığında CRP, leptin değerlerinin hasta grubunda istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek

olduğu, Pentraksin-3, İL-1 ve Pro-BNP değerlerinde gruplar arasında önemli bir farklılık olmadığı bulunmuştur. Obezite ilişkili erken dönem hipertansiyonun patogenezinde CRP ve leptinin rol oynadığını ve bu parametrelerin daha sıkı yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersiz ile inflamasyonun ve hipertansiyonun geri döndürülmesinde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

- Hipertansiyonun inflamatuvar bir hastalık olma olasılığı, hipertansiyonun morbidite ve mortalitesini azaltmak, hipertansiyona bağlı hedef organ hasarını tedavi etmek için yeni terapötik stratejiler geliştirilmesi açısından yol gösterici olabilir. Ancak, bu müdahalelerin etkilerini ve prognozunu değerlendirmek için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. Falkner, B. and S.R. Daniels, *Summary of the fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents*. Hypertension, 2004. **44**(4): p. 387-388.
2. Chiolero, A., et al., *Has blood pressure increased in children in response to the obesity epidemic?* Pediatrics, 2007. **119**(3): p. 544-553.
3. Niaudet, P. and O. Boyer, *Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspects*. Pediatric nephrology, 2009. **6**: p. 667-92.
4. Doğrusoy, Y., *Edirne il merkezindeki 6-17 yaş arası çocuklarda hipertansiyon prevalansının araştırılması ve hipertansiyon saptanan hastaların yaşam içi kan basıncı izlemi ile doğrulanması*. 2008.
5. Children, T.F.o.B.P.C.i., *Report of the second task force on blood pressure control in children—1987*. Pediatrics, 1987. **79**(1): p. 1-25.
6. Mei, Z., et al., *Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents*. The American journal of clinical nutrition, 2002. **75**(6): p. 978-985.
7. NICE, C.f.P.H.E.a. and N.C.C.f.P. Care, *Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children [Internet]*. 2006.
8. Team, L.S., *Health and Social Care Information Centre, Statistics on Obesity, Physical Activity and Diet: England 2015*. Health and Social Care Information Centre: Leeds, UK.
9. Ogden, C.L., et al., *Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008*. Jama, 2010. **303**(3): p. 242-249.
10. Ogden, C.L., et al., *Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010*. Jama, 2012. **307**(5): p. 483-490.
11. Hatun, Ş., *Çocukluk Çağı Obezitesinin Dünya ve Türkiye'de Sıklığı/Durumu*. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 2012. **1**: p. 7-14.

12. Ogden, C.L., et al., *Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011-2014*. 2015.
13. Friedemann, C., et al., *Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis*. *Bmj*, 2012. **345**.
14. Freedman, D.S., et al., *Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study*. *The Journal of pediatrics*, 2007. **150**(1): p. 12-17. e2.
15. Berenson, G.S., et al., *Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults*. *New England journal of medicine*, 1998. **338**(23): p. 1650-1656.
16. Morrison, J.A., et al., *Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later*. *The Journal of pediatrics*, 2008. **152**(2): p. 201-206.
17. Strong, J.P., et al., *Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study*. *Jama*, 1999. **281**(8): p. 727-735.
18. Brady, T.M., et al., *Ability of blood pressure to predict left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension*. *The Journal of pediatrics*, 2008. **152**(1): p. 73-78. e1.
19. Brady, T.M., et al., *Association between adiposity and left ventricular mass in children with hypertension*. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2016. **18**(7): p. 625-633.
20. Hall, J.E., et al., *Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms*. *Circulation research*, 2015. **116**(6): p. 991-1006.
21. Brady, T.M., *Obesity-related hypertension in children*. *Frontiers in pediatrics*, 2017: p. 197.
22. Weintraub, W.S., et al., *Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association*. *Circulation*, 2011. **124**(8): p. 967-990.

23. Health, E.P.o.I.G.f.C., R.R.i. Children, and Adolescents, *Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report*. Pediatrics, 2011. **128**(Supplement\_5): p. S213-S256.
24. Williams, D.P., et al., *Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents*. American journal of public health, 1992. **82**(3): p. 358-363.
25. Flegal, K.M., R. Wei, and C. Ogden, *Weight-for-stature compared with body mass index-for-age growth charts for the United States from the Centers for Disease Control and Prevention*. The American journal of clinical nutrition, 2002. **75**(4): p. 761-766.
26. Himes, J.H. and W.H. Dietz, *Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee*. The American journal of clinical nutrition, 1994. **59**(2): p. 307-316.
27. Ghosh, A., *Explaining overweight and obesity in children and adolescents of Asian Indian origin: the Calcutta childhood obesity study*. Indian journal of public health, 2014. **58**(2): p. 125.
28. Lazarus, R., et al., *Body mass index in screening for adiposity in children and adolescents: systematic evaluation using receiver operating characteristic curves*. The American journal of clinical nutrition, 1996. **63**(4): p. 500-506.
29. Sahoo, K., et al., *Childhood obesity: causes and consequences*. Journal of family medicine and primary care, 2015. **4**(2): p. 187.
30. Davison, K.K. and L.L. Birch, *Childhood overweight: a contextual model and recommendations for future research*. Obesity reviews, 2001. **2**(3): p. 159-171.
31. Anderson, P.M. and K.F. Butcher, *Childhood obesity: trends and potential causes*. The Future of children, 2006: p. 19-45.
32. Patrick, H. and T.A. Nicklas, *A review of family and social determinants of children's eating patterns and diet quality*. Journal of the american college of nutrition, 2005. **24**(2): p. 83-92.
33. Kapil, U. and A.S. Bhadoria, *Television viewing and overweight and obesity amongst children*. Biomed J, 2014. **37**(5): p. 337-8.

34. Story, M., D. Neumark-Sztainer, and S. French, *Individual and environmental influences on adolescent eating behaviors*. Journal of the American Dietetic association, 2002. **102**(3): p. S40-S51.
35. Budd, G.M. and L.L. Hayman, *Addressing the childhood obesity crisis: a call to action*. MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing, 2008. **33**(2): p. 111-118.
36. Moens, E., et al., *Unfavourable family characteristics and their associations with childhood obesity: a cross-sectional study*. European Eating Disorders Review: The Professional Journal of the Eating Disorders Association, 2009. **17**(4): p. 315-323.
37. Rawana, J.S., et al., *The relation between eating-and weight-related disturbances and depression in adolescence: a review*. Clinical child and family psychology review, 2010. **13**(3): p. 213-230.
38. Goldfield, G.S., et al., *Body dissatisfaction, dietary restraint, depression, and weight status in adolescents*. Journal of school health, 2010. **80**(4): p. 186-192.
39. Britz, B., et al., *Rates of psychiatric disorders in a clinical study group of adolescents with extreme obesity and in obese adolescents ascertained via a population based study*. International journal of obesity, 2000. **24**(12): p. 1707-1714.
40. Tanofsky-Kraff, M., et al., *Eating-disordered behaviors, body fat, and psychopathology in overweight and normal-weight children*. Journal of consulting and clinical psychology, 2004. **72**(1): p. 53.
41. Lundstedt, G., et al., *Eating disorder traits in obese children and adolescents*. Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity, 2006. **11**(1): p. 45-50.
42. Decaluwé, V. and C. Braet, *Prevalence of binge-eating disorder in obese children and adolescents seeking weight-loss treatment*. International journal of obesity, 2003. **27**(3): p. 404-409.
43. Decaluwé, V., C. Braet, and C.G. Fairburn, *Binge eating in obese children and adolescents*. International journal of eating disorders, 2003. **33**(1): p. 78-84.

44. Messerli, F.H., et al., *Obesity and essential hypertension: hemodynamics, intravascular volume, sodium excretion, and plasma renin activity*. Archives of internal medicine, 1981. **141**(1): p. 81-85.
45. Stern, M.P., et al., *Hyperdynamic circulation and the insulin resistance syndrome (" syndrome X")*. Hypertension, 1992. **20**(6): p. 802-808.
46. Julius, S. and T. Gudbrandsson, *Early association of sympathetic overactivity, hypertension, insulin resistance, and coronary risk*. Journal of cardiovascular pharmacology, 1992. **20**: p. S40-8.
47. Lindmark, S., et al., *Does the autonomic nervous system play a role in the development of insulin resistance? A study on heart rate variability in first-degree relatives of Type 2 diabetes patients and control subjects*. Diabetic Medicine, 2003. **20**(5): p. 399-405.
48. ARICI, M., et al., *Türk hipertansiyon uzlaşma raporu*. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 2015. **43**(4): p. 402-409.
49. Elkasabany, A.M., et al., *Prediction of adult hypertension by K4 and K5 diastolic blood pressure in children: the Bogalusa Heart Study*. The Journal of pediatrics, 1998. **132**(4): p. 687-692.
50. Belsha, C.W. and J.T. Flynn, *Chapter 479. Systemic Hypertension*, in *Rudolph's Pediatrics, 22e*, C.D. Rudolph, et al., Editors. 2011, The McGraw-Hill Companies: New York, NY.
51. Vogt, B.A., *Hypertension in children and adolescents: definition, pathophysiology, risk factors, and long-term sequelae*. Current therapeutic research, 2001. **62**(4): p. 283-297.
52. Mattoo, T., *Epidemiology, risk factors, and etiology of hypertension in children and adolescents*. UpToDate Online, 2009. **16**.
53. Program, N.H.B.P.E., *The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents*. 2005: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health ....
54. GÜNEŞ, D. and S. KAVUKÇU, *Çocuklarda Kan Basıncı Ölçümü ve Hipertansiyon Tanımı*.

55. Sorof, J.M. and R.J. Portman, *White coat hypertension in children with elevated casual blood pressure*. The Journal of pediatrics, 2000. **137**(4): p. 493-497.
56. Pickering, T.G., et al., *Blood pressure during normal daily activities, sleep, and exercise: comparison of values in normal and hypertensive subjects*. Jama, 1982. **247**(7): p. 992-996.
57. Flynn, J.T., et al., *Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents*. Pediatrics, 2017. **140**(3).
58. Swartz, S.J., et al., *Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure monitoring in the initial evaluation of hypertension in children*. Pediatrics, 2008. **122**(6): p. 1177-1181.
59. Sinaiko, A.R., O. Gomez-Marin, and R.J. Prineas, *Prevalence of "significant" hypertension in junior high school-aged children: the Children and Adolescent Blood Pressure Program*. The Journal of pediatrics, 1989. **114**(4): p. 664-669.
60. Adrogué, H.E. and A.R. Sinaiko, *Prevalence of hypertension in junior high school-aged children: effect of new recommendations in the 1996 Updated Task Force Report*. American journal of hypertension, 2001. **14**(5): p. 412-414.
61. Sorof, J.M., et al., *Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children*. Pediatrics, 2004. **113**(3): p. 475-482.
62. McNiece, K.L., et al., *Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents*. The Journal of pediatrics, 2007. **150**(6): p. 640-644. e1.
63. Saleh, E., *Hypertension and its determinants among primary-school children in Kuwait: an epidemiological study*. EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal, 6 (2-3), 333-337, 2000, 2000.
64. Antal, M., et al., *Representative study for the evaluation of age-and gender-specific anthropometric parameters and blood pressure in an adolescent Hungarian population*. Annals of nutrition and metabolism, 2004. **48**(5): p. 307-313.
65. Paradis, G., et al., *Blood pressure and adiposity in children and adolescents*. Circulation, 2004. **110**(13): p. 1832-1838.

66. Genovesi, S., et al., *Results of blood pressure screening in a population of school-aged children in the province of Milan: role of overweight*. Journal of hypertension, 2005. **23**(3): p. 493-497.
67. Chiolero, A., et al., *Prevalence of elevated blood pressure and association with overweight in children of a rapidly developing country*. Journal of human hypertension, 2007. **21**(2): p. 120-127.
68. Kardas, P., M. Kufelnicka, and D. Herczyński, *Prevalence of arterial hypertension in children aged 9-14 years, residents of the city of Łódź*. Kardiologia Polska (Polish Heart Journal), 2005. **62**(3): p. 214-216.
69. Ramos, E. and H. Barros, *Prevalence of hypertension in 13-year-old adolescents in Porto, Portugal*. Revista portuguesa de cardiologia: orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia= Portuguese journal of cardiology: an official journal of the Portuguese Society of Cardiology, 2005. **24**(9): p. 1075-1087.
70. Makgae, P., et al., *Somatotype and blood pressure of rural South African children aged 6–13 years: Ellisras longitudinal growth and health study*. Annals of human biology, 2007. **34**(2): p. 240-251.
71. Facchini, F., et al., *Prevalence of overweight and cardiovascular risk factors in rural and urban children from Central Asia: the Kazakhstan health and nutrition examination survey*. American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Association, 2007. **19**(6): p. 809-820.
72. Bağcı, H.H., *Çocukluk çağı hipertansiyonu konusunda ailelerin bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi*. 2019.
73. Kapur, G., et al., *Secondary hypertension in overweight and stage 1 hypertensive children: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium report*. The Journal of Clinical Hypertension, 2010. **12**(1): p. 34-39.
74. Flynn, J., et al., *Clinical and demographic characteristics of children with hypertension*. Hypertension, 2012. **60**(4): p. 1047-1054.
75. Baracco, R., et al., *Prediction of primary vs secondary hypertension in children*. The Journal of Clinical Hypertension, 2012. **14**(5): p. 316-321.
76. Brewer, E.D., *Evaluation of hypertension in childhood diseases*, in *Pediatric nephrology*. 2009.

77. Gambelunghe, A., et al., *Low-level exposure to lead, blood pressure, and hypertension in a population-based cohort*. Environmental research, 2016. **149**: p. 157-163.
78. Lee, B.-K., et al., *Association of blood pressure with exposure to lead and cadmium: analysis of data from the 2008–2013 Korean National Health and Nutrition Examination Survey*. Biological trace element research, 2016. **174**(1): p. 40-51.
79. Park, J.-D. and W. Zheng, *Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury*. Journal of preventive medicine and public health, 2012. **45**(6): p. 344.
80. Hunt, S.C., R.R. Williams, and G.K. Barlow, *A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease*. Journal of chronic diseases, 1986. **39**(10): p. 809-821.
81. Friedman, G.D., et al., *Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use, and parental history of hypertension*. Preventive medicine, 1988. **17**(4): p. 387-402.
82. Aglony, M., et al., *Frequency of familial hyperaldosteronism type 1 in a hypertensive pediatric population: clinical and biochemical presentation*. Hypertension, 2011. **57**(6): p. 1117-1121.
83. Halperin, F. and R.G. Dluhy, *Glucocorticoid-remediable aldosteronism*, in *Genetic steroid disorders*. 2014, Elsevier. p. 251-259.
84. Nguyen, N.T., et al., *Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004*. Journal of the American College of Surgeons, 2008. **207**(6): p. 928-934.
85. Bramlage, P., et al., *Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled*. American journal of hypertension, 2004. **17**(10): p. 904-910.
86. Landsberg, L., *Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why)*. Journal of hypertension, 2001. **19**(3): p. 523-528.

87. Hall, J.E., D.A. Hildebrandt, and J. Kuo, *Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system*. American journal of hypertension, 2001. **14**(S3): p. 103S-115S.
88. Hall, J.E., *Novartis Lecture*. Hypertension, 2003(Part II).
89. Jones, D.W., et al., *Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey*. Journal of hypertension, 1994. **12**(12): p. 1433-1437.
90. Garrison, R.J., et al., *Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study*. Preventive medicine, 1987. **16**(2): p. 235-251.
91. Jones, D.W., et al., *The effect of weight loss intervention on antihypertensive medication requirements in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study*. American journal of hypertension, 1999. **12**(12): p. 1175-1180.
92. Stevens, V.J., et al., *Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II*. Annals of internal medicine, 2001. **134**(1): p. 1-11.
93. Hall, J.E., et al., *Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease*. The American journal of the medical sciences, 2002. **324**(3): p. 127-137.
94. Paç, F.A., et al., *The prevalence and etiology of childhood hypertension in Turkey*. 2000.
95. Akış, N., et al., *Bursa ili Orhangazi ilçesi 6 merkez ilköğretim okulunda 6-14 yaş grubu öğrencilerde kilo fazlalığı ve obezite*. 2003.
96. Reaven, G.M., *Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes, 1988. **37**(12): p. 1595-1607.
97. Keskin, M., et al., *Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents*. Pediatrics, 2005. **115**(4): p. e500-e503.
98. Dhuper, S., et al., *Utility of the modified ATP III defined metabolic syndrome and severe obesity as predictors of insulin resistance in overweight children and adolescents: a cross-sectional study*. Cardiovascular Diabetology, 2007. **6**(1): p. 1-9.

99. Weiss, R., et al., *Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents*. New England journal of medicine, 2004. **350**(23): p. 2362-2374.
100. Çizmecioğlu, F., et al., *Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı ve risk faktörleri*. IX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, 2004. **307**.
101. Atabek, M.E., O. Pirgon, and S. Kurtoglu, *Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents*. Diabetes research and clinical practice, 2006. **72**(3): p. 315-321.
102. Grundy, S.M., et al., *Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition*. Circulation, 2004. **109**(3): p. 433-438.
103. Grundy, S.M., et al., *Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **44**(3): p. 720-732.
104. Güven, G.S. and A. Gürlek, *Metabolik sendrom ve insülin direnci*. Acta Medica, 2004. **35**(2): p. 96-99.
105. Grundy, S.M., *Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome*. The American journal of cardiology, 1998. **81**(4): p. 18B-25B.
106. Carroll, J.F., et al., *Hemodynamic alterations in hypertensive obese rabbits*. Hypertension, 1995. **26**(3): p. 465-470.
107. Armitage, J.A., et al., *Rapid onset of renal sympathetic nerve activation in rabbits fed a high-fat diet*. Hypertension, 2012. **60**(1): p. 163-171.
108. Hall, J.E., et al., *Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics*. Hypertension, 1993. **22**(3): p. 292-299.
109. Raitakari, M., et al., *Weight reduction with very-low-caloric diet and endothelial function in overweight adults: role of plasma glucose*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2004. **24**(1): p. 124-128.
110. Wildman, R.P., et al., *Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults*. Hypertension, 2003. **42**(4): p. 468-473.
111. Lyon, C.J., R.E. Law, and W.A. Hsueh, *Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis*. Endocrinology, 2003. **144**(6): p. 2195-2200.

112. Hall, J.E., *Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension*. American journal of hypertension, 1997. **10**(S4): p. 49S-55S.
113. Asferg, C.L., et al., *Relative atrial natriuretic peptide deficiency and inadequate renin and angiotensin II suppression in obese hypertensive men*. Hypertension, 2013. **62**(1): p. 147-153.
114. Wang, T.J., et al., *Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels*. Circulation, 2004. **109**(5): p. 594-600.
115. Savoia, C., et al., *Natriuretic peptides and cardiovascular damage in the metabolic syndrome: molecular mechanisms and clinical implications*. Clinical Science, 2010. **118**(4): p. 231-240.
116. Hall, M.E., et al., *Obesity, hypertension, and chronic kidney disease*. International journal of nephrology and renovascular disease, 2014. **7**: p. 75.
117. Sugerman, H., et al., *Intra-abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity comorbidity*. Journal of internal medicine, 1997. **241**(1): p. 71-79.
118. Dwyer, T.M., et al., *The altered structure of renal papillary outflow tracts in obesity*. Ultrastructural pathology, 2000. **24**(4): p. 251-257.
119. Dwyer, T.M., et al., *Distribution of renal medullary hyaluronan in lean and obese rabbits*. Kidney international, 2000. **58**(2): p. 721-729.
120. Chandra, A., et al., *The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas Heart Study*. Journal of the American College of Cardiology, 2014. **64**(10): p. 997-1002.
121. Chughtai, H.L., et al., *Renal sinus fat and poor blood pressure control in middle-aged and elderly individuals at risk for cardiovascular events*. Hypertension, 2010. **56**(5): p. 901-906.
122. Foster, M.C., et al., *Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study*. Hypertension, 2011. **58**(5): p. 784-790.
123. Fujita, T., *Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems*. Journal of the American Society of Nephrology, 2014. **25**(6): p. 1148-1155.

124. Alonso-Galicia, M., et al., *Increased hyaluronic acid in the inner renal medulla of obese dogs*. Hypertension, 1995. **25**(4): p. 888-892.
125. Unger, R.H., P.E. Scherer, and W.L. Holland, *Dichotomous roles of leptin and adiponectin as enforcers against lipotoxicity during feast and famine*. Molecular biology of the cell, 2013. **24**(19): p. 3011-3015.
126. Engeli, S. and A.M. Sharma, *The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension*. Journal of molecular medicine, 2001. **79**(1): p. 21-29.
127. Yang, Y., et al., *Decursin inhibited proliferation and angiogenesis of endothelial cells to suppress diabetic retinopathy via VEGFR2*. Molecular and cellular endocrinology, 2013. **378**(1-2): p. 46-52.
128. Thatcher, S., et al., *The adipose renin–angiotensin system: role in cardiovascular disease*. Molecular and cellular endocrinology, 2009. **302**(2): p. 111-117.
129. Boustany, C.M., et al., *ATI-receptor antagonism reverses the blood pressure elevation associated with diet-induced obesity*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2005. **289**(1): p. R181-R186.
130. Robles, R.G., et al., *Effects of captopril on sympathetic activity, lipid and carbohydrate metabolism in a model of obesity-induced hypertension in dogs*. American journal of hypertension, 1993. **6**(12): p. 1009-1015.
131. Alonso-Galicia, M., et al., *Hypertension in obese Zucker rats: role of angiotensin II and adrenergic activity*. Hypertension, 1996. **28**(6): p. 1047-1054.
132. Grassi, G., et al., *Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study*. Journal of hypertension, 2003. **21**(9): p. 1761-1769.
133. Reisin, E., et al., *Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial*. Hypertension, 1997. **30**(1): p. 140-145.

134. Dorresteijn, J.A., et al., *Differential effects of renin–angiotensin–aldosterone system inhibition, sympathoinhibition and diuretic therapy on endothelial function and blood pressure in obesity-related hypertension: a double-blind, placebo-controlled cross-over trial*. Journal of hypertension, 2013. **31**(2): p. 393-403.
135. Lewis, E.J., et al., *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(12): p. 851-860.
136. Brenner, B.M., et al., *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. New England journal of medicine, 2001. **345**(12): p. 861-869.
137. Hall, J.E., et al., *Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins*. Journal of Biological Chemistry, 2010. **285**(23): p. 17271-17276.
138. Van Vliet, B.N., et al., *Reduced parasympathetic control of heart rate in obese dogs*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1995. **269**(2): p. H629-H637.
139. Lohmeier, T.E. and R. Iliescu, *The sympathetic nervous system in obesity hypertension*. Current hypertension reports, 2013. **15**(4): p. 409-416.
140. Arone, L., et al., *Autonomic nervous system activity in weight gain and weight loss*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 1995. **269**(1): p. R222-R225.
141. Hirsch, J., et al., *Heart rate variability as a measure of autonomic function during weight change in humans*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 1991. **261**(6): p. R1418-R1423.
142. Vaz, M., et al., *Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects*. Circulation, 1997. **96**(10): p. 3423-3429.
143. Hall, J.E., *The kidney, hypertension, and obesity*. Hypertension, 2003. **41**(3): p. 625-633.
144. Carlyle, M., et al., *Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity*. Hypertension, 2002. **39**(2): p. 496-501.

145. Julius, S., M. Valentini, and P. Palatini, *Overweight and hypertension: a 2-way street?* Hypertension, 2000. **35**(3): p. 807-813.
146. Snitker, S., et al., *Relationship between muscle sympathetic nerve activity and plasma leptin concentration.* Obesity research, 1997. **5**(4): p. 338-340.
147. Haynes, W.G., et al., *Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin.* The Journal of clinical investigation, 1997. **100**(2): p. 270-278.
148. Machleidt, F., et al., *Experimental hyperleptinemia acutely increases vasoconstrictory sympathetic nerve activity in healthy humans.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(3): p. E491-E496.
149. Kuo, J.J., O.B. Jones, and J.E. Hall, *Inhibition of NO synthesis enhances chronic cardiovascular and renal actions of leptin.* Hypertension, 2001. **37**(2): p. 670-676.
150. Shek, E.W., M.W. Brands, and J.E. Hall, *Chronic leptin infusion increases arterial pressure.* Hypertension, 1998. **31**(1): p. 409-414.
151. Aizawa-Abe, M., et al., *Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension.* The Journal of clinical investigation, 2000. **105**(9): p. 1243-1252.
152. Belin de Chantemèle, E.J., et al., *Protein tyrosine phosphatase 1B, a major regulator of leptin-mediated control of cardiovascular function.* Circulation, 2009. **120**(9): p. 753-763.
153. Lim, K., S.L. Burke, and G.A. Head, *Obesity-Related Hypertension and the Role of Insulin and Leptin in High-Fat-Fed Rabbits.* Hypertension, 2013. **61**(3): p. 628-634.
154. Becton, L.J., I.F. Shatat, and J.T. Flynn, *Hypertension and obesity: epidemiology, mechanisms and clinical approach.* The Indian Journal of Pediatrics, 2012. **79**(8): p. 1056-1061.
155. Kotsis, V., et al., *Mechanisms of obesity-induced hypertension.* Hypertension research, 2010. **33**(5): p. 386-393.
156. Ferrante Jr, A., *Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation.* Journal of internal medicine, 2007. **262**(4): p. 408-414.

157. Bernardo, W.M., M.R.C. Nobre, and F.B. Jatene, *Evidence based clinical practice: part II-searching evidence databases*. Revista da Associação Médica Brasileira, 2004. **50**(1): p. 104-108.
158. Pearson, T.A., et al., *Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association*. circulation, 2003. **107**(3): p. 499-511.
159. Dahlman, I., et al., *Functional annotation of the human fat cell secretome*. Archives of physiology and biochemistry, 2012. **118**(3): p. 84-91.
160. Kojta, I., M. Chacińska, and A. Błachnio-Zabielska, *Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance*. Nutrients, 2020. **12**(5): p. 1305.
161. Liu, Z., et al., *Toll-like receptor 4 plays a key role in advanced glycation end products-induced M1 macrophage polarization*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020. **531**(4): p. 602-608.
162. Kerr, J.F., A.H. Wyllie, and A.R. Currie, *Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics*. British journal of cancer, 1972. **26**(4): p. 239-257.
163. Murano, I., et al., *Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice*. Journal of lipid research, 2008. **49**(7): p. 1562-1568.
164. Odegaard, J.I. and A. Chawla, *Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis*. Science, 2013. **339**(6116): p. 172-177.
165. Winer, S., et al., *Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy*. Nature medicine, 2009. **15**(8): p. 921-929.
166. Yang, H., et al., *Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance*. The Journal of Immunology, 2010. **185**(3): p. 1836-1845.
167. Whicher, J. and S.W. Evans, *Biochemistry of inflammation*. Vol. 18. 1992: Springer Science & Business Media.

168. Galgani, M., et al., *Leptin modulates the survival of autoreactive CD4+ T cells through the nutrient/energy-sensing mammalian target of rapamycin signaling pathway*. The Journal of Immunology, 2010. **185**(12): p. 7474-7479.
169. Thoudam, T., et al., *Role of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane in inflammation-mediated metabolic diseases*. Mediators of Inflammation, 2016. **2016**.
170. Elgazar-Carmon, V., et al., *Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding*. Journal of lipid research, 2008. **49**(9): p. 1894-1903.
171. Herishanu, Y., et al., *Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia*. European journal of haematology, 2006. **76**(6): p. 516-520.
172. Weisberg, S.P., et al., *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue*. The Journal of clinical investigation, 2003. **112**(12): p. 1796-1808.
173. Xu, H., et al., *Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance*. The Journal of clinical investigation, 2003. **112**(12): p. 1821-1830.
174. Patel, P.S., E.D. Buras, and A. Balasubramanyam, *The role of the immune system in obesity and insulin resistance*. Journal of obesity, 2013. **2013**.
175. Abderrahim-Ferkoune, A., et al., *Characterization of the long pentraxin PTX3 as a TNF $\alpha$ -induced secreted protein of adipose cells*. Journal of lipid research, 2003. **44**(5): p. 994-1000.
176. Jaillon, S., et al., *The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps*. The Journal of experimental medicine, 2007. **204**(4): p. 793-804.
177. Imamura, M., et al., *Lipopolysaccharide induced expression of pentraxin 3 in human neutrophils and monocyte-derived macrophages*. Cellular immunology, 2007. **248**(2): p. 86-94.
178. Alberti, L., et al., *Expression of long pentraxin PTX3 in human adipose tissue and its relation with cardiovascular risk factors*. Atherosclerosis, 2009. **202**(2): p. 455-460.

179. Osorio-Conles, O., et al., *Plasma PTX3 protein levels inversely correlate with insulin secretion and obesity, whereas visceral adipose tissue PTX3 gene expression is increased in obesity*. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2011. **301**(6): p. E1254-E1261.
180. Slusher, A.L., et al., *The impact of obesity on pentraxin 3 and inflammatory milieu to acute aerobic exercise*. Metabolism, 2015. **64**(2): p. 323-329.
181. Slusher, A.L. and C.-J. Huang, *Association of pentraxin 3 with insulin resistance and glucose response following maximal aerobic exercise in obese and normal-mass individuals*. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 2016. **94**(7): p. 734-738.
182. Shiraki, A., et al., *Pentraxin-3 regulates the inflammatory activity of macrophages*. Biochemistry and biophysics reports, 2016. **5**: p. 290-295.
183. Bozza, S., et al., *PTX3 binds MD-2 and promotes TRIF-dependent immune protection in aspergillosis*. The Journal of Immunology, 2014. **193**(5): p. 2340-2348.
184. Slusher, A.L., A.B. Mischo, and E.O. Acevedo, *Pentraxin 3 is an anti-inflammatory protein associated with lipid-induced interleukin 10 in vitro*. Cytokine, 2016. **86**: p. 36-40.
185. Pepys, M.B. and M.L. Baltz, *Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein*. Advances in immunology, 1983. **34**: p. 141-212.
186. Oliveira, E.B.d., C. Gotschlich, and T. Liu, *Primary structure of human C-reactive protein*. Journal of Biological Chemistry, 1979. **254**(2): p. 489-502.
187. Bairoch, A., *PROSITE: a dictionary of sites and patterns in proteins*. Nucleic acids research, 1991. **19**(Suppl): p. 2241.
188. Breviario, F., et al., *Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component*. Journal of Biological Chemistry, 1992. **267**(31): p. 22190-22197.
189. Emsley, J., et al., *Structure of pentameric human serum amyloid P component*. Nature, 1994. **367**(6461): p. 338-345.

190. Tillett, W.S. and T. Francis Jr, *Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus*. The Journal of experimental medicine, 1930. **52**(4): p. 561.
191. MAcLEOD, C.M. and O.T. Avery, *The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood: III. immunological properties of the C-reactive protein and its differentiation from normal blood proteins*. The Journal of experimental medicine, 1941. **73**(2): p. 191.
192. Hurlimann, J., G. Thorbecke, and G. Hochwald, *The liver as the site of C-reactive protein formation*. The Journal of experimental medicine, 1966. **123**(2): p. 365-378.
193. Pepys, M., et al., *Biology of serum amyloid P component*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1982. **389**(1): p. 286-298.
194. Kuta, A.E. and L.L. Baum, *C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes*. The Journal of experimental medicine, 1986. **164**(1): p. 321-326.
195. Castell, J.V., et al., *Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes*. FEBS letters, 1989. **242**(2): p. 237-239.
196. Pepys, M., et al., *Comparative clinical study of protein SAP (amyloid P component) and C-reactive protein in serum*. Clinical and experimental immunology, 1978. **32**(1): p. 119.
197. Lee, G.W., T.H. Lee, and J. Vilcek, *TSG-14, a tumor necrosis factor-and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins*. The Journal of Immunology, 1993. **150**(5): p. 1804-1812.
198. Altmeyer, A., et al., *Promoter Structure and Transcriptional Activation of the Murine TSG-14 Gene Encoding a Tumor Necrosis Factor/Interleukin-1-inducible Pentraxin Protein (\*)*. Journal of Biological Chemistry, 1995. **270**(43): p. 25584-25590.
199. Zanetti, M., et al., *Relation between the plasma levels of LDL-cholesterol and the expression of the early marker of inflammation long pentraxin PTX3 and the stress response gene p66 (ShcA) in pacemaker-implanted patients*. Clinical and Experimental Medicine, 2007. **7**(1): p. 16-23.

200. Norata, G.D., et al., *Long pentraxin 3, a key component of innate immunity, is modulated by high-density lipoproteins in endothelial cells*. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2008. **28**(5): p. 925-931.
201. Gillman, M.W. and R.C. Ellison, *Childhood prevention of essential hypertension*. *Pediatric Clinics of North America*, 1993. **40**(1): p. 179-194.
202. Rocchini, A.P., *Pediatric hypertension 2001*. *Current Opinion in Cardiology*, 2002. **17**(4): p. 385-389.
203. Figueroa-Colon, R., et al., *Prevalence of obesity with increased blood pressure in elementary school-aged children*. *Southern medical journal*, 1997. **90**(8): p. 806-813.
204. Yudkin, J., *Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals*. *International Journal of Obesity*, 2003. **27**(3): p. S25-S28.
205. Björntorp, P., *Hypertension and the metabolic syndrome: closely related central origin?* *Blood pressure*, 2000. **9**(2-3): p. 71-82.
206. Garanty-Bogacka, B., et al., *Serum markers of inflammation and endothelial activation in children with obesity-related hypertension*. *Neuroendocrinology Letters*, 2005. **26**(3): p. 242-246.
207. Dervisoglu, P. and B. Elmas, *Pentraxin 3 as a marker for cardiovascular disease risk in overweight and obese children*. *Acta Cardiologica Sinica*, 2021. **37**(2): p. 177.
208. Norata, G.D., C. Garlanda, and A.L. Catapano, *The long pentraxin PTX3: a modulator of the immunoinflammatory response in atherosclerosis and cardiovascular diseases*. *Trends in cardiovascular medicine*, 2010. **20**(2): p. 35-40.
209. Miyaki, A., et al., *Is pentraxin 3 involved in obesity-induced decrease in arterial distensibility?* *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2010: p. 1002040175-1002040175.
210. Ogawa, T., et al., *Reciprocal contribution of pentraxin 3 and C-reactive protein to obesity and metabolic syndrome*. *Obesity*, 2010. **18**(9): p. 1871-1874.

211. Syrenicz, A., et al., *Relation of low-grade inflammation and endothelial activation to blood pressure in obese children and adolescents*. *Neuroendocrinology Letters*, 2006. **27**(4): p. 459-464.
212. Slusher, A.L., C.-J. Huang, and E.O. Acevedo, *The potential role of aerobic exercise-induced pentraxin 3 on obesity-related inflammation and metabolic dysregulation*. *Mediators of Inflammation*, 2017. **2017**.
213. Kern, P.A., et al., *Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance*. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*, 2001.
214. Levy, D., et al., *Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study*. *New England Journal of Medicine*, 1990. **322**(22): p. 1561-1566.
215. BURNS, T.L., P.P. MOLL, and R.M. LAUER, *The relation between ponderosity and coronary risk factors in children and their relatives: the Muscatine Ponderosity Family Study*. *American journal of epidemiology*, 1989. **129**(5): p. 973-987.
216. Koehler, B., et al., *Evaluation of the cardiovascular system in children with simple obesity. Part II. Echocardiographic assessment*. *Materia Medica Polona. Polish Journal of Medicine and Pharmacy*, 1989. **21**(2): p. 131-133.
217. Steinberger, J., *Insulin resistance and cardiovascular risk in the pediatric patient*. *Progress in pediatric cardiology*, 2001. **12**(2): p. 169-175.
218. Alpert, M.A., *Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome*. *The American journal of the medical sciences*, 2001. **321**(4): p. 225-236.
219. Wong, C.Y., et al., *Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity*. *Circulation*, 2004. **110**(19): p. 3081-3087.
220. Merlino, G., et al., *Association between reduced lymphocyte beta-adrenergic receptors and left ventricular dysfunction in young obese subjects*. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 1994. **18**(10): p. 699-703.

221. Nakajima, T., et al., *Correlation of intraabdominal fat accumulation and left ventricular performance in obesity*. The American journal of cardiology, 1989. **64**(5): p. 369-373.
222. Mureddu, G.F., et al., *Left ventricular filling pattern in uncomplicated obesity*. The American journal of cardiology, 1996. **77**(7): p. 509-514.
223. Giles, T.D., et al., *Expanding the definition and classification of hypertension*. The Journal of Clinical Hypertension, 2005. **7**(9): p. 505-512.
224. Sorof, J.M., et al., *Cardiovascular risk factors and sequelae in hypertensive children identified by referral versus school-based screening*. Hypertension, 2004. **43**(2): p. 214-218.
225. Van Putte-Katier, N., et al., *Early cardiac abnormalities in obese children: importance of obesity per se versus associated cardiovascular risk factors*. Pediatric research, 2008. **64**(2): p. 205-209.
226. ERDEM, A., et al., *Obez Çocuklardaki Hipertansiyon ve İnsülin Direncinin Kardiyak İşlev Bozukluğuna Etkisinin Ekokardiyografi İle Değerlendirilmesi*. Zeynep Kamil Tıp Bülteni, 2016. **47**(2): p. 52-56.
227. Björntorp, P. *Hypertension and the Metabolic Syndrome: closely related central origin?* in *International Congress Series*. 2002. Elsevier.
228. SOMUNCU, E., *ÇOCUKLARDA METABOLİK SENDROM ÖLÇÜTLERİ İLE PENTRAKSİN-3 SEVİYELERİNİN İLİŞKİSİ, TIPTA UZMANLIK TEZİ*. 2020.
229. Taşkin, S., *Obezitenin sistemik inflamasyon belirteçlerinden CRP, sedimantasyon ve tam kan sayımı sonuçlarıyla ilişkisi*. 2020.
230. Duprez, D., et al., *Relationship between C-reactive protein and arterial stiffness in an asymptomatic population*. Journal of human hypertension, 2005. **19**(7): p. 515-519.
231. Hommels, M., et al., *C-reactive protein, atherosclerosis and kidney function in hypertensive patients*. Journal of Human Hypertension, 2005. **19**(7): p. 521-526.
232. Boos, C. and G. Lip, *Elevated high-sensitive C-reactive protein, large arterial stiffness and atherosclerosis: a relationship between inflammation and hypertension?* Journal of human hypertension, 2005. **19**(7): p. 511-513.

233. Bautista, L., *Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence*. Journal of human hypertension, 2003. **17**(4): p. 223-230.
234. Hong, Y.M., *Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood*. Korean circulation journal, 2010. **40**(1): p. 1-9.
235. McGill Jr, H.C., C.A. McMahan, and P.D.o.A.i.Y.R. Group, *Determinants of atherosclerosis in the young*. The American journal of cardiology, 1998. **82**(10): p. 30-36.
236. Bridger, T., *Childhood obesity and cardiovascular disease*. Paediatrics & child health, 2009. **14**(3): p. 177-182.
237. Rosner, B., et al., *Blood pressure differences between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents*. American journal of epidemiology, 2000. **151**(10): p. 1007-1019.
238. Stumpf, C., et al., *C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first ST-elevation myocardial infarction treated with coronary angioplasty*. Archives of medical science: AMS, 2017. **13**(5): p. 1086.
239. Mark, A.L., et al., *Contrasting blood pressure effects of obesity in leptin-deficient ob/ob mice and agouti yellow obese mice*. Journal of hypertension, 1999. **17**(12): p. 1949-1953.
240. Farooqi, I.S. and S. O'Rahilly, *Genetics of obesity in humans*. Endocrine reviews, 2006. **27**(7): p. 710-718.
241. Ozata, M., I.C. Ozdemir, and J. Licinio, *Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects*. The journal of clinical endocrinology & metabolism, 1999. **84**(10): p. 3686-3695.

## EKLER

### EK-1. Hasta Takip Formu

#### HASTA TAKİP FORMU

##### GENEL BİLGİLER

Hasta Adı Soyadı:

Primer Tanı:

Dosya No:

Telefon No:

Cinsiyet:  Erkek  Kadın

Doğum Tarihi: Başvuru Yaşı:

Başvurduğu Tarih(Gün/Ay/Yıl):

Akraba Evliliği:  Yok  1.Derece Akraba  2.Derece Akraba

İkincil Hastalık Varlığı:

##### Vücut Ölçüm Verileri

Kilo: Kilo Persentil: Kilo SDS:

Boy: Boy Persentil: Boy SDS:

BGA:

VKİ: VKİ Persentil: VKİ SDS:

Kan Basıncı: mm Hg

Kan basıncı persentili:

ABPM sonucu:

Tarih	CRP(mg/dl)	IL-1(pg/ml)	Pro-BNP(pg/ml)	LEPTİN(ng/ml)	PTX-3(pg/ml)
	HDL kolesterol	LDL kolesterol	VLDL kolesterol	TRİGLİSERİD	

##### EKO

Tarih	IVSd	LVIDd	LVPWd	IVSs	LVIDs	LVPWs	EF	KF	LVd mass	LVs mass	LVd mass (ASE)	LVs mass (ASE)

## **EK-2. Etik Kurul Onay Belgesi**







## EK-3. Çalışmaya katılan kişilerden aldığımız onam örneği

	<p style="text-align: center;"><b>İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ</b> <b>SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN</b> <b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR VE YAYIN ETİK KURULU</b> <b>BİLGİLENDİRİCİ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU</b></p>	
---	--	---

1. Sizi Prof. Dr. Cemşit Karakurt ve Dr. Gürkan Karakuş tarafından yürütülen ““Obezite ilişkili hipertansiyona bağlı inflamasyonun CRP, IL-1, Pro-BNP, LEPTİN ve PTX -3 ile değerlendirilmesi” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığımız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkına sahipsiniz. 18 yaşının altındaki Katılımcı/Gönüllülerin, Velayet veya Vesayetindeki yasal temsilcilerine gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirildi. Çalışma için gerekli İzin/Onam alındı. **Çalışma ya katılmamız, soruları yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam/onay verdiğiniz anlamına gelmektedir.** Size verilen formlardaki soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen **araştırma amacı** ile kullanılacaktır. **Araştırma yayınlansa bile isminiz ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli kalacak ve 3. bir şahısa verilmeyecektir.**

2. **ARAŞTIRMANIN ADI**“Obezite ilişkili hipertansiyona bağlı inflamasyonun CRP, IL-1, Pro-BNP, LEPTİN ve PTX -3 ile değerlendirilmesi”

3. **2. KATILIMCI SAYISI:** Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 30 obez ve hipertansiyonu olan çocuk, 30 sağlıklı çocuk.

3. **ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ:** Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 1 ay’dır.

4. **ARAŞTIRMANIN AMACI:**Çalışmamızda““Obezite ilişkili hipertansiyona bağlı inflamasyonun CRP, IL-1, Pro-BNP, LEPTİN ve PTX -3 ” karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### 5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Bu araştırmaya dahiledilebilmek için sahip olmanız gereken koşullar şu şekildedir; gönüllü olarak çocuğunuzdan kan alınmasını kabul etmeniz yeterlidir.

### 6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Çalışmamızda2-17 yaş arasındaki ““Obezite ilişkili hipertansiyona bağlı inflamasyonun CRP, IL-1, Pro-BNP, LEPTİN ve PTX -3 düzeyleri karşılaştırılacaktır..

### 7. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Kan alınan bölgede geçici ağrı, şişlik ve kızarıklık oluşabilir

### 8. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu olursa gereken masraflar Dr. Gürkan Karakuş tarafından karşılanacaktır.

### 9. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığımızda sorumlu araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

**İstediginizde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Araştırmacımızın Adres ve Telefonları:**

**Dr. Gürkan Karakuş**



**EK-4. Amerikan Pediatri Birliği Klinik Uygulama Kılavuzuna G6re  
Hastane Kan Basıncı Persentil Eğrileri (Erkekler İ7in)**

YAŞ (y)	BP Percentile	SKB (mm Hg)							DKB (mm Hg)						
		BOY PERSENTİLİ VEYA BOY 6LÇÜMÜ													
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	Boy (in)	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
	50th	85	85	86	86	87	88	88	40	40	40	41	41	42	42
	90th	98	99	99	100	100	101	101	52	52	53	53	54	54	54
	95th	102	102	103	103	104	105	105	54	54	55	55	56	57	57
	95th + 12 mm Hg	114	114	115	115	116	117	117	66	66	67	67	68	69	69
2	Boy (in)	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
	50th	87	87	88	89	89	90	91	43	43	44	44	45	46	46
	90th	100	100	101	102	103	103	104	55	55	56	56	57	58	58
	95th	104	105	105	106	107	107	108	57	58	58	59	60	61	61
	95th + 12 mm Hg	116	117	117	118	119	119	120	69	70	70	71	72	73	73
3	Boy (in)	36.4	37	37.9	39	40.1	41.1	41.7	36.4	37	37.9	39	40.1	41.1	41.7
	Boy (cm)	92.5	93.9	96.3	99	101.8	104.3	105.8	92.5	93.9	96.3	99	101.8	104.3	105.8
	50th	88	89	89	90	91	92	92	45	46	46	47	48	49	49
	90th	101	102	102	103	104	105	105	58	58	59	59	60	61	61
	95th	106	106	107	107	108	109	109	60	61	61	62	63	64	64
	95th + 12 mm Hg	118	118	119	119	120	121	121	72	73	73	74	75	76	76
4	Boy (in)	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	102.9	105.9	108.9	111.5	113.2	98.5	100.2	102.9	105.9	108.9	111.5	113.2
	50th	90	90	91	92	93	94	94	48	49	49	50	51	52	52
	90th	102	103	104	105	105	106	107	60	61	62	62	63	64	64
	95th	107	107	108	108	109	110	110	63	64	65	66	67	67	68
	95th + 12 mm Hg	119	119	120	120	121	122	122	75	76	77	78	79	79	80
5	Boy (in)	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)	104.4	106.2	109.1	112.4	115.7	118.6	120.3	104.4	106.2	109.1	112.4	115.7	118.6	120.3
	50th	91	92	93	94	95	96	96	51	51	52	53	54	55	55
	90th	103	104	105	106	107	108	108	63	64	65	65	66	67	67
	95th	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71
	95th + 12 mm Hg	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83
6	Boy (in)	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)	110.3	112.2	115.3	118.9	122.4	125.6	127.5	110.3	112.2	115.3	118.9	122.4	125.6	127.5
	50th	93	93	94	95	96	97	98	54	54	55	56	57	57	58
	90th	105	105	106	107	109	110	110	66	66	67	68	68	69	69
	95th	108	109	110	111	112	113	114	69	70	70	71	72	72	73
	95th + 12 mm Hg	120	121	122	123	124	125	126	81	82	82	83	84	84	85
7	Boy (in)	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)	116.1	118	121.4	125.1	128.9	132.4	134.5	116.1	118	121.4	125.1	128.9	132.4	134.5
	50th	94	94	95	97	98	98	99	56	56	57	58	58	59	59
	90th	106	107	108	109	110	111	111	68	68	69	70	70	71	71
	95th	110	110	111	112	114	115	116	71	71	72	73	73	74	74
	95th + 12 mm Hg	122	122	123	124	126	127	128	83	83	84	85	85	86	86
8	Boy (in)	47.8	48.6	50	51.6	53.2	54.6	55.5	47.8	48.6	50	51.6	53.2	54.6	55.5
	Boy (cm)	121.4	123.5	127	131	135.1	138.8	141	121.4	123.5	127	131	135.1	138.8	141
	50th	95	96	97	98	99	99	100	57	57	58	59	59	60	60
	90th	107	108	109	110	111	112	112	69	70	70	71	72	72	73
	95th	111	112	112	114	115	116	117	72	73	73	74	75	75	75
	95th + 12 mm Hg	123	124	124	126	127	128	129	84	85	85	86	87	87	87
9	Boy (in)	49.6	50.5	52	53.7	55.4	56.9	57.9	49.6	50.5	52	53.7	55.4	56.9	57.9
	Boy (cm)	126	128.3	132.1	136.3	140.7	144.7	147.1	126	128.3	132.1	136.3	140.7	144.7	147.1
	50th	96	97	98	99	100	101	101	57	58	59	60	61	62	62
	90th	107	108	109	110	112	113	114	70	71	72	73	74	74	74
	95th	112	112	113	115	116	118	119	74	74	75	76	76	77	77
	95th + 12 mm Hg	124	124	125	127	128	130	131	86	86	87	88	88	89	89
10	Boy (in)	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)	130.2	132.7	136.7	141.3	145.9	150.1	152.7	130.2	132.7	136.7	141.3	145.9	150.1	152.7
	50th	97	98	99	100	101	102	103	59	60	61	62	63	63	64

YAŞ (y)	BP Percentile	SKB (mm Hg)							DKB (mm Hg)						
		BOY PERSENTİLİ VEYA BOY ÖLÇÜMÜ							BOY PERSENTİLİ VEYA BOY ÖLÇÜMÜ						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
	90th	108	109	111	112	113	115	116	72	73	74	74	75	75	76
	95th	112	113	114	116	118	120	121	76	76	77	77	78	78	78
	95th + 12 mm Hg	124	125	126	128	130	132	133	88	88	89	89	90	90	90
	Boy (in)	53	54	55.7	57.6	59.6	61.3	62.4	53	54	55.7	57.6	59.6	61.3	62.4
11	Boy (cm)	134.7	137.3	141.5	146.4	151.3	155.8	158.6	134.7	137.3	141.5	146.4	151.3	155.8	158.6
	50th	99	99	101	102	103	104	106	61	61	62	63	63	63	63
	90th	110	111	112	114	116	117	118	74	74	75	75	75	76	76
	95th	114	114	116	118	120	123	124	77	78	78	78	78	78	78
	95th + 12 mm Hg	126	126	128	130	132	135	136	89	90	90	90	90	90	90
	Boy (in)	55.2	56.3	58.1	60.1	62.2	64	65.2	55.2	56.3	58.1	60.1	62.2	64	65.2
	Boy (cm)	140.3	143	147.5	152.7	157.9	162.6	165.5	140.3	143	147.5	152.7	157.9	162.6	165.5
12	50th	101	101	102	104	106	108	109	61	62	62	62	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	121	122	75	75	75	75	75	76	76
	95th	116	117	118	121	124	126	128	78	78	78	78	78	79	79
	95th + 12 mm Hg	128	129	130	133	136	138	140	90	90	90	90	90	91	91
	Boy (in)	57.9	59.1	61	63.1	65.2	67.1	68.3	57.9	59.1	61	63.1	65.2	67.1	68.3
	Boy (cm)	147	150	154.9	160.3	165.7	170.5	173.4	147	150	154.9	160.3	165.7	170.5	173.4
	50th	103	104	105	108	110	111	112	61	60	61	62	63	64	65
13	90th	115	116	118	121	124	126	126	74	74	74	75	76	77	77
	95th	119	120	122	125	128	130	131	78	78	78	78	80	81	81
	95th and 12 mm Hg	131	132	134	137	140	142	143	90	90	90	90	92	93	93
	Boy (in)	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)	153.8	156.9	162	167.5	172.7	177.4	180.1	153.8	156.9	162	167.5	172.7	177.4	180.1
	50th	105	106	109	111	112	113	113	60	60	62	64	65	66	67
	90th	119	120	123	126	127	128	129	74	74	75	77	78	79	80
14	95th	123	125	127	130	132	133	134	77	78	79	81	82	83	84
	95th and 12 mm Hg	135	137	139	142	144	145	146	89	90	91	93	94	95	96
	Boy (in)	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	166.9	172.2	177.2	181.6	184.2	159	162	166.9	172.2	177.2	181.6	184.2
	50th	108	110	112	113	114	114	114	61	62	64	65	66	67	68
	90th	123	124	126	128	129	130	130	75	76	78	79	80	81	81
	95th	127	129	131	132	134	135	135	78	79	81	83	84	85	85
15	95th and 12 mm Hg	139	141	143	144	146	147	147	90	91	93	95	96	97	97
	Boy (in)	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)	162.1	165	169.6	174.6	179.5	183.8	186.4	162.1	165	169.6	174.6	179.5	183.8	186.4
	50th	111	112	114	115	115	116	116	63	64	66	67	68	69	69
	90th	126	127	128	129	131	131	132	77	78	79	80	81	82	82
	95th	130	131	133	134	135	136	137	80	81	83	84	85	86	86
	95th and 12 mm Hg	142	143	145	146	147	148	149	92	93	95	96	97	98	98
16	Boy (in)	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)	163.8	166.5	170.9	175.8	180.7	184.9	187.5	163.8	166.5	170.9	175.8	180.7	184.9	187.5
	50th	114	115	116	117	117	118	118	65	66	67	68	69	70	70
	90th	128	129	130	131	132	133	134	78	79	80	81	82	82	83
	95th	132	133	134	135	137	138	138	81	82	84	85	86	86	87
	95th and 12 mm Hg	144	145	146	147	149	150	150	93	94	96	97	98	98	99
	95th and 12 mm Hg	144	145	146	147	149	150	150	93	94	96	97	98	98	99

**EK-5. Amerikan Pediatri Birliği Klinik Uygulama Kılavuzuna Göre  
Hastane Kan Basıncı Persentil Eğrileri ( Kızlar İçin)**

YAŞ (y)	KB Percentile	SKB (mm Hg)							DKB (mm Hg)						
		BOY PERSENTİLİ VEYA BOY OLCUMU													
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	Boy (in)	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	84.9	86.1	75.4	76.6	78.6	80.8	83	84.9	86.1
	50th	84	85	86	86	87	88	88	41	42	42	43	44	45	46
	90th	98	99	99	100	101	102	102	54	55	56	56	57	58	58
	95th	101	102	102	103	104	105	105	59	59	60	60	61	62	62
	95th + 12 mm Hg	113	114	114	115	116	117	117	71	71	72	72	73	74	74
2	Boy (in)	33.4	34	34.9	35.9	36.9	37.8	38.4	33.4	34	34.9	35.9	36.9	37.8	38.4
	Boy (cm)	84.9	86.3	88.6	91.1	93.7	96	97.4	84.9	86.3	88.6	91.1	93.7	96	97.4
	50th	87	87	88	89	90	91	91	45	46	47	48	49	50	51
	90th	101	101	102	103	104	105	106	58	58	59	60	61	62	62
	95th	104	105	106	106	107	108	109	62	63	63	64	65	66	66
	95th + 12 mm Hg	116	117	118	118	119	120	121	74	75	75	76	77	78	78
3	Boy (in)	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	92.4	94.9	97.6	100.5	103.1	104.6	91	92.4	94.9	97.6	100.5	103.1	104.6
	50th	88	89	89	90	91	92	93	48	48	49	50	51	53	53
	90th	102	103	104	104	105	106	107	60	61	61	62	63	64	65
	95th	106	106	107	108	109	110	110	64	65	65	66	67	68	69
	95th + 12 mm Hg	118	118	119	120	121	122	122	76	77	77	78	79	80	81
4	Boy (in)	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
	50th	89	90	91	92	93	94	94	50	51	51	53	54	55	55
	90th	103	104	105	106	107	108	108	62	63	64	65	66	67	67
	95th	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71
	95th + 12 mm Hg	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83
5	Boy (in)	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	103.6	105.3	108.2	111.5	114.9	118.1	120
	50th	90	91	92	93	94	95	96	52	52	53	55	56	57	57
	90th	104	105	106	107	108	109	110	64	65	66	67	68	69	70
	95th	108	109	109	110	111	112	113	68	69	70	71	72	73	73
	95th + 12 mm Hg	120	121	121	122	123	124	125	80	81	82	83	84	85	85
6	Boy (in)	43.3	44	45.2	46.6	48.1	49.4	50.3	43.3	44	45.2	46.6	48.1	49.4	50.3
	Boy (cm)	110	111.8	114.9	118.4	122.1	125.6	127.7	110	111.8	114.9	118.4	122.1	125.6	127.7
	50th	92	92	93	94	96	97	97	54	54	55	56	57	58	59
	90th	105	106	107	108	109	110	111	67	67	68	69	70	71	71
	95th	109	109	110	111	112	113	114	70	71	72	72	73	74	74
	95th + 12 mm Hg	121	121	122	123	124	125	126	82	83	84	84	85	86	86
7	Boy (in)	45.6	46.4	47.7	49.2	50.7	52.1	53	45.6	46.4	47.7	49.2	50.7	52.1	53
	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
	50th	92	93	94	95	97	98	99	55	55	56	57	58	59	60
	90th	106	106	107	109	110	111	112	68	68	69	70	71	72	72
	95th	109	110	111	112	113	114	115	72	72	73	73	74	74	75
	95th + 12 mm Hg	121	122	123	124	125	126	127	84	84	85	85	86	86	87
8	Boy (in)	47.6	48.4	49.8	51.4	53	54.5	55.5	47.6	48.4	49.8	51.4	53	54.5	55.5
	Boy (cm)	121	123	126.5	130.6	134.7	138.5	140.9	121	123	126.5	130.6	134.7	138.5	140.9
	50th	93	94	95	97	98	99	100	56	56	57	59	60	61	61
	90th	107	107	108	110	111	112	113	69	70	71	72	72	73	73
	95th	110	111	112	113	115	116	117	72	73	74	74	75	75	75
	95th + 12 mm Hg	122	123	124	125	127	128	129	84	85	86	86	87	87	87
9	Boy (in)	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
	50th	95	95	97	98	99	100	101	57	58	59	60	60	61	61
	90th	108	108	109	111	112	113	114	71	71	72	73	73	73	73
	95th	112	112	113	114	116	117	118	74	74	75	75	75	75	75
	95th + 12 mm Hg	124	124	125	126	128	129	130	86	86	87	87	87	87	87
10	Boy (in)	51.1	52	53.7	55.5	57.4	59.1	60.2	51.1	52	53.7	55.5	57.4	59.1	60.2
	Boy (cm)	129.7	132.2	136.3	141	145.8	150.2	152.8	129.7	132.2	136.3	141	145.8	150.2	152.8
	50th	96	97	98	99	101	102	103	58	59	59	60	61	61	62

YAŞ (y)	KB Percentile	SKB (mm Hg)							DKB (mm Hg)						
		BOY PERSENTİLİ VEYA BOY ÖLÇÜMÜ							BOY PERSENTİLİ VEYA BOY ÖLÇÜMÜ						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
	90th	109	110	111	112	113	115	116	72	73	73	73	73	73	73
	95th	113	114	114	116	117	119	120	75	75	76	76	76	76	76
	95th + 12 mm Hg	125	126	126	128	129	131	132	87	87	88	88	88	88	88
	Boy (in)	53.4	54.5	56.2	58.2	60.2	61.9	63	53.4	54.5	56.2	58.2	60.2	61.9	63
11	Boy (cm)	135.6	138.3	142.8	147.8	152.8	157.3	160	135.6	138.3	142.8	147.8	152.8	157.3	160
	50th	98	99	101	102	104	105	106	60	60	60	61	62	63	64
	90th	111	112	113	114	116	118	120	74	74	74	74	74	75	75
	95th	115	116	117	118	120	123	124	76	77	77	77	77	77	77
	95th + 12 mm Hg	127	128	129	130	132	135	136	88	89	89	89	89	89	89
	Boy (in)	56.2	57.3	59	60.9	62.8	64.5	65.5	56.2	57.3	59	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
12	50th	102	102	104	105	107	108	108	61	61	61	62	64	65	65
	90th	114	115	116	118	120	122	122	75	75	75	75	76	76	76
	95th	118	119	120	122	124	125	126	78	78	78	78	79	79	79
	95th and 12 mm Hg	130	131	132	134	136	137	138	90	90	90	90	91	91	91
	Boy (in)	58.3	59.3	60.9	62.7	64.5	66.1	67	58.3	59.3	60.9	62.7	64.5	66.1	67
	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
13	50th	104	105	106	107	108	108	109	62	62	63	64	65	65	66
	90th	116	117	119	121	122	123	123	75	75	75	76	76	76	76
	95th	121	122	123	124	126	126	127	79	79	79	79	80	80	81
	95th + 12 mm Hg	133	134	135	136	138	138	139	91	91	91	91	92	92	93
	Boy (in)	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	156.9	161.3	165.7	169.7	172.1	150.6	153	156.9	161.3	165.7	169.7	172.1
14	50th	105	106	107	108	109	109	109	63	63	64	65	66	66	66
	90th	118	118	120	122	123	123	123	76	76	76	76	77	77	77
	95th	123	123	124	125	126	127	127	80	80	80	80	81	81	82
	95th + 12 mm Hg	135	135	136	137	138	139	139	92	92	92	92	93	93	94
	Boy (in)	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	157.9	162.3	166.7	170.6	173	151.7	154	157.9	162.3	166.7	170.6	173
15	50th	105	106	107	108	109	109	109	64	64	64	65	66	67	67
	90th	118	119	121	122	123	123	124	76	76	76	77	77	78	78
	95th	124	124	125	126	127	127	128	80	80	80	81	82	82	82
	95th + 12 mm Hg	136	136	137	138	139	139	140	92	92	92	93	94	94	94
	Boy (in)	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
16	50th	106	107	108	109	109	110	110	64	64	65	66	66	67	67
	90th	119	120	122	123	124	124	124	76	76	76	77	78	78	78
	95th	124	125	125	127	127	128	128	80	80	80	81	82	82	82
	95th + 12 mm Hg	136	137	137	139	139	140	140	92	92	92	93	94	94	94
	Boy (in)	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)	152.4	154.7	158.7	163.0	167.4	171.3	173.7	152.4	154.7	158.7	163.0	167.4	171.3	173.7
17	50th	107	108	109	110	110	111	111	64	64	65	66	66	66	67
	90th	120	121	123	124	124	125	125	76	76	77	77	78	78	78
	95th	125	125	126	127	128	128	128	80	80	80	81	82	82	82
	95th + 12 mm Hg	137	137	138	139	140	140	140	92	92	92	93	94	94	94
	Boy (in)	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