



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

**HİPERTANSİYON TANISI İLE İZLENEN ÇOCUK  
HASTALARDA SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ  
İLE İLİŞKİLİ KLİNİK VE GENETİK ÖZELLİKLERİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet İzzet ACAR**

**Antalya 2023**



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

**HİPERTANSİYON TANISI İLE İZLENEN ÇOCUK**  
**HASTALARDA SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ**  
**İLE İLİŞKİLİ KLİNİK VE GENETİK ÖZELLİKLERİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet İzzet ACAR**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fırat KARDELEN**

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje Kodu: TTU-2022-6020)

*Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir.*

**Antalya 2023**

## TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşturulmasında akademik desteğiyle bana yol gösteren, birlikte çalışmış olmaktan onur duyduğum, çalışma düzenini ve bakış açısını kendime örnek aldığım saygı değer tez danışmanım Prof. Dr. Fırat KARDELEN'e,

Güleryüzlerini ve desteklerini esirgemeyen uzmanlık eğitimime katkısı bulunan tüm değerli hocalarıma; Prof. Dr. Filiz EKİCİ'ye, Prof. Dr. Elif ÇOMAK'a, Doç. Dr. Banu NUR'a,

Hekimliği, yol göstericiliğiyle yanımda olan verilerimin elde edilmesinde ve genetik çalışmalarında desteklerini hiç esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Aslı TOYLU'ya,

Diğer görevlerimin başındayken, çalışmamı benim kadar önemseyen ve verdikleri desteğin hep farkında olduğum Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı sekreteri Hasan POTUK'a; bütün problemlerimizin çözüm noktasında yardımcı olan sevgili kürsü sekreterlerimiz Canan KÖMÜR ve Yeliz ÖZ'e,

Bana bir arkadaştan ziyade aile olan sevgili Zehra Gizem ÇELİKBAŞ, Süleyman ÇELİKBAŞ, Zekiye Aybüke ŞEN ERSÖZ, Alican ERSÖZ, Orhan GÖKSU, Tuğba GÖKSU ve Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU'na

Yürüdüğüm bu uzun yolda her adımımın destekçisi olduğunu hissettiğim ve attığım her adımda tam da orada duran her ihtiyacımda yanımda olan sevgili annem Hatice ACAR'a, sevgili babam Osman ACAR'a ve canım kardeşim Nilay ACAR'a,

Aynı mesleği ve hayatı paylaşmaktan onur ve gurur duyduğum sevgilim, eşim ve hayatın bana en güzel hediyesi Dr. Ayşe TEKİN ACAR'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet İzzet ACAR

Antalya-2023

# İÇİNDEKİLER

|   |            |
|---|------------|
| <b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....                                   | <b>v</b>   |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....  | <b>vi</b>  |
| <b>TABLolar DİZİNİ</b> .....  | <b>vii</b> |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....   | <b>1</b>   |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....  | <b>3</b>   |
| <b>2.1. Hipertansiyon</b> .....   | <b>3</b>   |
| 2.1.1. Hipertansiyon Fizyolojisi .....  | 3          |
| 2.1.2. Hipertansiyon Tanımı ve sınıflaması .....                              | 3          |
| 2.1.3. Primer Hipertansiyon .....   | 5          |
| 2.1.4. Sekonder Hipertansiyon.....  | 6          |
| 2.1.5. Hipertansiyon Epidemiyolojisi .....                                    | 9          |
| 2.1.6. Kan Basıncı Ölçümü.....  | 10         |
| 2.1.6. Palpasyonla KB Ölçümü .....  | 12         |
| 2.1.7. Oskültatuvar KB Ölçümü .....   | 12         |
| 2.1.8. Osilometrik KB ölçümü.....   | 13         |
| 2.1.9. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu .....                          | 13         |
| 2.1.10. Evde Kan Basıncı Ölçümü .....   | 15         |
| <b>2.2. Hipertansiyon ve Hedef Organ Hasarı</b> .....                         | <b>16</b>  |
| 2.2.1. Sol Ventrikül Hipertrofisi.....  | 16         |
| 2.2.2. Diyastolik Disfonksiyon (DDF) .....                                    | 20         |
| 2.2.3. Karotis İntima Media Kalınlığı .....                                   | 22         |
| 2.2.4. Arteriyal Sertlik .....  | 23         |
| <b>2.3. Hipertansiyon Tedavisinde Genel Hedefler</b> .....                    | <b>25</b>  |
| 2.3.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi.....                                       | 26         |
| 2.3.2. Farmakolojik Tedavi .....  | 27         |
| 2.3.3. Tedavi Dirençli HT .....   | 28         |
| <b>2.4. Hipertansiyon ve Genetik</b> .....                                    | <b>29</b>  |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....   | <b>35</b>  |
| <b>3.1. Hasta Tanımı ve Sayısı</b> .....                                      | <b>35</b>  |
| <b>3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi</b> .....                                 | <b>36</b>  |
| 3.2.1. Kan Örneği Alınması ve DNA Eldesi: .....                               | 36         |
| <b>3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme</b> .....                              | <b>37</b>  |
| <b>3.4. İstatistiksel Analiz</b> .....  | <b>37</b>  |
| <b>4. BULGULAR</b> .....  | <b>39</b>  |
| <b>4.1. Demografik Bulgular</b> .....   | <b>39</b>  |
| <b>4.2. Hasta ve kontrol grubunun ADRB2 rs1042713 varyantı dağılımı</b> ..... | <b>43</b>  |
| <b>4.3. Rs1042713 varyantı ile cinsiyet ilişkisi</b> .....                    | <b>44</b>  |

|       |   |           |
|-------|---|-----------|
| 4.4.  | Çalışma grubu (hasta + kontrol) ADRB2 rs1042713 genotip dağılımı karşılaştırılması (dominant modele göre) ..... | 45        |
| 4.5.  | Çalışma grubu (hasta + kontrol) ADRB2 rs1042713 genotip dağılımına göre karşılaştırılması .....                 | 47        |
| 4.6.  | Hasta grubu cinsiyeti ile ADRB2 rs1042713 varyantı genotip dağılımına göre karşılaştırılması .....              | 48        |
| 4.7.  | Kontrol grubu cinsiyeti ile ADRB2 rs1042713 varyantı genotip dağılımına göre karşılaştırılması .....            | 49        |
| 4.8.  | Erkeklerde hasta-kontrol ile varyant ilişkisi .....   | 50        |
|       | <b>Tablo 4.17: Erkeklerde hasta grubu ile varyant ilişkisi (Dominant Modelleme) .....</b>                       | <b>50</b> |
| 4.9.  | Kızlarda hasta-kontrol ile varyant ilişkisi .....   | 52        |
| 4.10. | SVH olan ve olmayan ile ADRB2 rs1042713 varyantı ilişkisi .....   | 54        |
| 4.11. | SVH varlığı ile cinsiyet arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi .....   | 55        |
| 4.12. | SVH olan alt örneklem grubunda hasta-kontrol grubu ile cinsiyet karşılaştırılması .....                         | 56        |
| 4.13. | Kilo durumu ile ADRB2 rs1042713 varyantı karşılaştırılması .....  | 56        |
| 4.14. | Obezite ve cinsiyet arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi .....  | 59        |
| 4.15. | Hasta grubuna ait pulsed Doppler, M-mod ve doku doppler ekokardiyografik verileri 59                            |           |
| 4.16. | Kontrol grubuna ait pulsed Doppler, M-mod ve doku doppler ekokardiyografik verileri .....                       | 60        |
| 4.17. | Hasta ve Kontrol grubu pulsed Doppler, M-mod ve doku doppler ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması ..... | 62        |
| 4.18. | Diyastolik Disfonksiyon ile ADRB2 rs1042713 varyantı ilişkisi .....   | 63        |
| 4.19. | Diyastolik Disfonksiyon ile cinsiyet arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ...                                 | 64        |
| 4.20. | Diyastolik Disfonksiyon ile Sol Ventrikül Hipertrofisi ilişkisi .....   | 65        |
| 5.    | <b>TARTIŞMA .....</b>   | <b>66</b> |
| 6.    | <b>SONUÇLAR .....</b>   | <b>72</b> |
| 7.    | <b>ÖZET .....</b>   | <b>74</b> |
| 8.    | <b>ABSTRACT .....</b>   | <b>76</b> |
| 9.    | <b>KAYNAKLAR .....</b>  | <b>78</b> |
| 10.   | <b>EKLER .....</b>  | <b>96</b> |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|               |   |
|---------------|---|
| <b>AAP</b>    | Amerikan Pediatri Akademisi                     |
| <b>ACE</b>    | Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim                  |
| <b>ADBR</b>   | Adrenerjik B Reseptör                           |
| <b>ADD</b>    | Adducin   |
| <b>AED</b>    | Amerikan Ekokardiyografi Derneği                |
| <b>AGTR1</b>  | Anjiotensin Reseptörü 1 geni                    |
| <b>AKBM</b>   | Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu         |
| <b>APKD</b>   | Avrupa Pediatrik Kardiyoloji Derneği            |
| <b>ARB</b>    | Anjiotensin Reseptör Blokörü                    |
| <b>BDKRB2</b> | Bradikinin Reseptörü B2 Geni                    |
| <b>CAV</b>    | Caveolin  |
| <b>DKB</b>    | Diyastolik Kan Basıncı                          |
| <b>DM</b>     | Diabetes Mellitus                               |
| <b>EDN</b>    | Endotelin                                       |
| <b>ESR</b>    | Östrojen Reseptörü                              |
| <b>ET</b>     | Ejeksiyon Süresi                                |
| <b>FGF5</b>   | Fibroblast Büyüme Faktörü Geni                  |
| <b>GHDM</b>   | Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi       |
| <b>HT</b>     | Hipertansiyon                                   |
| <b>İVCT</b>   | İntraventriküler Kontraksiyon Zamanı            |
| <b>İVRT</b>   | İntraventriküler Relaksasyon Zamanı             |
| <b>İVSd</b>   | İnterventriküler Septum Diyastol Sonu Kalınlığı |
| <b>KB</b>     | Kan Basıncı                                     |
| <b>KBH</b>    | Kronik Böbrek Hastalığı                         |
| <b>KİMK</b>   | Karotis İntima Media Kalınlığı                  |
| <b>KVH</b>    | Kardiyovasküler Hastalık                        |
| <b>LSD</b>    | Lisine Özgü Demetilaz Geni                      |
| <b>LV</b>     | Sol Ventrikül                                   |
| <b>LVIDd</b>  | Sol Ventrikül Diyastol Sonu Kalınlığı           |
| <b>LVPWd</b>  | Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı              |
| <b>MPI</b>    | Miyokardiyal Performans İndeksi                 |
| <b>OAB</b>    | Ortalama Arter Basıncı                          |
| <b>PWV</b>    | Nabız Dalga Hızı                                |
| <b>RAS</b>    | Renin Anjiotensin-Aldosteron Sistemi            |
| <b>REN</b>    | Renin   |
| <b>SHT</b>    | Sekonder Hipertansiyon                          |
| <b>SKB</b>    | Sistolik Kan Basıncı                            |
| <b>STRN</b>   | Striatin  |
| <b>SVH</b>    | Sol Ventrikül Hipertrofisi                      |
| <b>SVKİ</b>   | Sol Ventrikül Kitle İndeksi                     |
| <b>VKİ</b>    | Vücut Kitle İndeksi                             |
| <b>VKİ</b>    | Vücut Kitle İndeksi                             |
| <b>YİKBİ</b>  | Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi                    |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| Şekil 2.1: Doku Doppler ile E', A' ve S Dalgalarının ölçülmesi ve MPI hesaplanması için kardiyak ölçüm alınma yerleri) $(MPI=(IVCT+IVRT)/ET(Ejeksiyon Süresi))$ (190) ..... | 22 |
| Şekil 4.1: Hasta ve kontrol grubunda ADRB2 varyant dağılımları .....  | 46 |



## TABLolar DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| Tablo 2.1: Çocuk ve Adolesanlarda KB evrelemesi (18) .....  | 5  |
| Tablo 4.1: Hasta grubu tanımlayıcı özellikler .....   | 39 |
| Tablo 4.2: Hasta grubu tanımlayıcı özellikleri-2 .....  | 40 |
| Tablo 4.3: Kontrol grubu tanımlayıcı özellikler .....   | 41 |
| Tablo 4.4: Kontrol grubu tanımlayıcı özellikleri-2 .....  | 42 |
| Tablo 4.5: Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Betimleyici Özellik Karşılaştırması .....                              | 42 |
| Tablo 4.6: Genetik Varyant Sonucu .....   | 43 |
| Tablo 4.7: Genetik Varyant Sonucu ile Cinsiyet İlişkisi (Dominant Modelleme) .....                                | 44 |
| Tablo 4.8: Varyant İçeren Allel Sayısı ile Cinsiyet İlişkisi .....  | 44 |
| Tablo 4.9: Cinsiyet ile varyant ilişkisinin allel frekansına göre değerlendirilmesi .....                         | 45 |
| Tablo 4.10: Hasta Türü * ADRB2 Varyantı Karşılaştırılması (Dominant Model) .....                                  | 46 |
| Tablo 4.11: Hasta Türü * ADRB2 Varyantı İçeren Allel Karşılaştırılması ..   | 47 |
| Tablo 4.12: Hasta ve kontrol grubunun allel frekansına göre varyant ilişkisi .....                                | 48 |
| Tablo 4.13: Hasta Grubunda Cinsiyet ADRB2 rs1042713 varyantı genotip Karşılaştırılması .....                      | 48 |
| Tablo 4.14: Hastaların allel frekansına göre cinsiyet ile mutasyon karşılaştırılması .....                        | 49 |
| Tablo 4.15: Kontrol Grubunda Cinsiyet * ADRB2 rs1042713 Varyantı İçeren Allel Karşılaştırılması .....             | 49 |
| Tablo 4.16: Kontrol grubunun allel frekansına göre cinsiyet ile mutasyon karşılaştırılması .....                  | 50 |
| Tablo 4.17: Erkeklerde hasta grubu ile varyant ilişkisi (Dominant Modelleme) .....                                | 50 |
| Tablo 4.18: Erkeklerde hasta grubu ile varyant içeren allel ilişkisi .....  | 51 |
| Tablo 4.19: Erkek alt grubu içerisinde hasta ve kontrol ile allel frekansı ilişkisi .....                         | 52 |
| Tablo 4.20: Kızlarda hasta grubu ile varyant ilişkisi (Dominant Modelleme) .....                                  | 52 |
| Tablo 4.21: Kızlarda hasta grubu ile varyant içeren allel ilişkisi .....  | 53 |
| Tablo 4.22: Kız alt grubu içerisinde hasta ve kontrol ile allel frekansı kıyaslaması .....                        | 53 |
| Tablo 4.23: SVH olan ve olmayan ile ADRB2 rs1042713 varyantı ilişkisi (Dominant Modelleme) .....                  | 54 |
| Tablo 4.24: SVH olan ve olmayan ile ADRB2 rs1042713 genotip karşılaştırması .....                                 | 54 |
| Tablo 4.25: SVH ilişkisinin allel frekansına göre değerlendirilmesi .....   | 55 |
| Tablo 4.26: Ekoya Göre SVH Varlığı ile Cinsiyet İlişkisi .....  | 55 |
| Tablo 4.27: SVH Olan Örneklerde Hasta Türü ile Cinsiyet İlişkisi .....  | 56 |
| Tablo 4.28: Normal kilo olan ve olmayan ile ADRB2 rs1042713 varyantı karşılaştırılması (Dominant Modelleme) ..... | 57 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 4.29: Normal kilo olan ve olmayan ADRB2 rs1042713 varyantı genotip karşılaştırılması</b> .....                            | 58 |
| <b>Tablo 4.30: Kilo durumu ile varyant ilişkisinin allel frekansına göre değerlendirilmesi</b> .....                               | 58 |
| <b>Tablo 4.31: Obezite * Cinsiyet İlişkisi</b> .....   | 59 |
| <b>Tablo 4.32: Hasta grubuna ait pulsed Doppler, M-mod ve doku doppler ekokardiyografik veriler</b> .....                          | 60 |
| <b>Tablo 4.33: Kontrol grubuna ait pulsed Doppler, M-mod ve doku doppler ekokardiyografik veriler</b> .....                        | 61 |
| <b>Tablo 4.34: Hasta ve Kontrol grubu pulsed Doppler, M-mod ve doku doppler ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması</b> ..... | 62 |
| <b>Tablo 4.35: Diyastolik Disfonksiyon ile ADRB2 rs1042713 varyantı ilişkisi (Dominant Modelleme)</b> .....                        | 63 |
| <b>Tablo 4.36: Diyastolik Disfonksiyon ile ADRB2 rs1042713 varyantı genotip dağılımına göre karşılaştırılması</b> .....            | 63 |
| <b>Tablo 4.37: DDF ilişkisinin allel frekansına göre değerlendirilmesi</b> .....   | 64 |
| <b>Tablo 4.38: Diyastolik Disfonksiyon * Cinsiyet İlişkisi</b> .....   | 64 |
| <b>Tablo 4.39: Diyastolik Disfonksiyon ile Sol Ventrikül Hipertrofisi ilişkisi</b> ....  | 65 |

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT), erişkin popülasyonda olduğu gibi çocuk popülasyonda da sıklığı giderek artan klinik bir durumdur. Çocukluk çağındaki hipertansiyon prevalansına ait veriler NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)'den elde edilmektedir. Buradan elde edilen veriler çocukluk çağı hipertansiyon ve yüksek kan basıncı prevalansının giderek arttığını göstermektedir. Çocukluk yaş grubunda ergenlerde kan basıncı yüksekliği küçük çocuklara göre daha sık olarak görülmektedir. Ancak; her yaş grubunda yüksek kan basıncı erkeklerde (%15-%19) kızlardan (%7-%12) daha sık olarak gözükmetedir(1-3). Doğrulanmış hipertansiyon prevalansı çocuk yaş grubunda yaklaşık %3,5 olarak belirtilmiştir. Doğrulanmış HT prevalansının daha düşük olmasının sebebi klinik ortamında olması, tekrarlayan ölçümler alınması olarak söylenebilir(4, 5). Yüksek kan basıncına sahip olan çocukların eski tabiriyle prehipertansiyonu olan çocukların prevalansı da %2,2-3,5 olarak belirtilmiştir(4, 6).

Yapılan çalışmalarda HT'li genç hastaların hem vasküler yaşlanma yaşadığı hem de kardiyovasküler hasarlanmaya bağlı değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler hasarlanmanın belirtileri olarak da karşımıza sol ventrikül hipertrofisi, karotis intima media kalınlığında artış ve nabız dalga hızında değişiklikler gibi durumlar çıkmaktadır. Yetişkinlerde bu durumlar kardiyovasküler olayların belirteci olmasından dolayı hipertansiyonu erken tespit etmek ve uygun tedavi etmenin önemi ortaya çıkmaktadır(7-11).

Kan basıncı düzenlenmesi birçok sistem tarafından kontrol edilen karmaşık mekanizmalarla düzenlenmektedir. Bu mekanizmalarda yer alan çoklu genler, kan basıncının düzenlenmesine katkı sağlamaktadır. Özellikle bu gen bölgelerindeki varyantların tanımlanması kan basıncı ve hipertansiyonun genetik çalışmalarının hedefi haline gelmiştir(12). Son zamanlarda bu alanlarda yapılan çalışmalarda adreno reseptörlerden adrenerjik  $\beta$ -2 reseptörü üzerindeki genetik varyantların hipertansiyon ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Adrenerjik  $\beta$ -2 reseptörü kan basıncı düzenlenmesini vasküler direnç, renin salınımı ve renal sodyum atılımı üzerindeki etkileriyle sağlamaktadır(13, 14).

Bu çalışmada yetişkinlerde yapılmış olan çalışma verilerinden yola çıkılarak esansiyel hipertansiyonla ilişkisi olabileceği düşünülen genetik varyantların çocuk yaş grubundaki popülasyonda da bakılması ve hipertansiyona bağlı kardiyovasküler değişiklikliği de gösteren sol ventrikül hipertrofisi varlığının ve kardiyak diastolik fonksiyonların genetik değişikliklerle olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmadan elde edilecek verilerle; esansiyel hipertansiyonun çocukluk çağındaki genetik etiyojisine yönelik yapılmış olan çalışmalara destek sağlamak ve kardiyovasküler hasarlanma bulgusu olan sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olabilecek genetik özelliklerin araştırılması planlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Hipertansiyon

#### 2.1.1. Hipertansiyon Fizyolojisi

Sistolik kan basıncı ve Diyastolik kan basıncı, sırasıyla hem kardiyak kasılma hem de gevşeme sırasında arteriyel damar duvarlarına kan dolaşımıyla uygulanan basınçlardır. Kan basıncı; kardiyak atım hacmi ve toplam periferik direncin çarpımına eşittir. Kardiyak atım hacmi kalp hızına ve her sistolde atılan kan hacmine bağlıdır. Kalp hızı sırasıyla sempatik ve parasempatik uyarının kontrolü altındaki  $\beta$ -1 ve kolinerjik reseptörler tarafından yönetilir. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, katekolaminlerin salınması ve renine bağlı artan anjiyotensin II seviyeleri gibi faktörler, toplam periferik dirence ve vazokonstriksiyona katkıda bulunur (15).

Renin anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS), KB'nin düzenlenmesinde önemli rol almaktadır. Renin, böbrek afferent arteriollerin jukstaglomerüler hücrelerinde sentezlenen bir proteolitik enzimdir. Böbrek kan akımının azalmasına bağlı olarak jukstaglomerüler hücrelere ulaşan sodyum-klorür seviyesi düşünce salınır. Renin, anjiyotensinojenden, anjiyotensin 1 oluşumunu uyarır. Anjiyotensin 1, daha sonra Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiyotensin 2 ye dönüşür. Anjiyotensin 2, KB'nin artmasını sağlayan vazokonstriksiyonu oluşturur. Aynı zamanda adrenal korteksten aldosteron hormonu salınımını uyarır. Aldosteron distal tübüllerden sodyum ve su geri alımını artırır. Bu durum, vücudun sıvı miktarının artmasına ve KB'nin artmasına neden olur (16,17).

#### 2.1.2. Hipertansiyon Tanımı ve sınıflaması

Hipertansiyon, kan basıncının kız ve erkek çocuklarda ayrı ayrı olmak üzere farklı zamanlarda üç kez tekrarlanan ölçümlerde, boya göre düzenlenmiş rehberlerde belirlenen sınırın üzerinde olması olarak tanımlanır (18). Bu nedenle, çocuklarda, yetişkinlerde olduğu gibi HT'yi tanımlamak için tek bir KB değerinin kullanılması zordur. Normal KB, sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncının (DKB) cinsiyet, boy ve yaşa göre 90 persentil (p) altında olmasıdır (19).

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP); çocuklar ve ergenlerdeki hipertansiyon hastalığını taramak ve yönetmek için 2017 yılında güncellenmiş bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuzda, normal kilolu ( $VKİ < 85$ . percentil olanlar) sağlıklı çocukların kan basınçları değerlendirilerek cinsiyet ve yaşa göre dağılım yüzdeleri belirlenmiştir. AAP tarafından yayınlanan bu rehberdeki tanımlama ve hipertansiyon evrelemesi Tablo 2.1' de gösterilmektedir (18).

13 yaşın altındaki çocuklar için; normal KB değerleri ortalama SKB ve DKB değerlerinin, 90.percentilden (yaş, cinsiyet ve boya göre) düşük olması olarak tanımlanır. Yüksek KB ise; SKB ve/veya DKB değerlerinin 90.percentil ve üzerinde ancak 95.percentilin altında olmasıdır. Ayrıca KB, 120/80 mm Hg dan yüksek ve 95.percentilden düşük olması kaydıyla yine yüksek KB olarak değerlendirilir. Evre 1 HT; SKB değerinin 95.percentile eşit ve 95.percentil +12 mm Hg arasında ve/veya DKB değerinin 95.percentil ve üzerinde olması veya ortalama KB'nin 130/80 mm Hg ile 139/89 mm Hg arasında olması olarak tanımlanır. Evre 2 HT; ortalama KB değerinin 95.percentil +12 mm Hg ve üzerinde veya 140/90 mm Hg ve üzerinde olması olarak tanımlanır (18).

13 yaş üzerindeki çocuklarda ise, HT'yi tanımlamak için kullanılan eşikler daha statiktir. Normal KB; 120/80 mm Hg dan düşük değerler olarak tanımlanır. Yüksek KB ise; SKB'nin 120-129 mm Hg arasında ve DKB'nin 80 mm Hg dan düşük olması olarak tanımlanır. Evre 1 HT; ortalama KB'nin 130/80 mm Hg ile 139/89 mm Hg arasında olmasıdır. Evre 2 HT; ortalama KB'nin 140/90 mm Hg ve üzerinde olmasıdır (18).

**Tablo 2.1: Çocuk ve Adolesanlarda KB evrelemesi (18)**

| 1-<13 yaş arası çocuklar için   | ≥13 Yaşındaki Çocuklar İçin                       |
|---|---|
| Normal KB: <90. persentil   | Normal KB: <120/ < 80 mm Hg                       |
| Yüksek kan basıncı: ≥90. persentil ile <95. Persentil veya 120/80 mm Hg ile <95. Persentil (hangisi daha düşükse) | Yüksek kan basıncı: 120/ < 80 ile 129/ < 80 mm Hg |
| Evre 1 HT: ≥95. yüzdellik ile <95. yüzdellik + 12 mm Hg veya 130/80 ile 139/89 mm Hg (hangisi daha düşükse)       | Evre 1 HT: 130/80 ile 139/89 mm Hg                |
| Evre 2 HT: ≥95. persentil + 12 mm Hg veya ≥140/90 mm Hg (hangisi daha düşükse)                                    | Evre 2 HT: ≥140/90 mm Hg                          |

Hipertansiyon, primer (esansiyel) ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer hipertansiyon gelişmesinde; genetik, diyet, stres, obezite rol oynayabilir fakat hipertansiyona neden olabilecek altta yatan bir hastalık yoktur. Sekonder hipertansiyon ise bir başka hastalık sürecinin sonucu olarak ortaya çıkan kan basıncı yüksekliğidir. Böbrek hastalıkları, endokrinopatiler, vasküler hastalıklar ve bazı nörolojik hastalıklar altta yatan neden olabilir (20).

Çalışmalar diyastolik kan basıncı yükselmesinin sekonder hipertansiyon, sistolik kan basıncı yükselmesinin primer hipertansiyon ile daha yakın ilişkili olduğunu göstermektedir (21).

### **2.1.3. Primer Hipertansiyon**

Etiyolojisi net belirlenememiş hipertansiyon için kullanılan tanımdır. Primer hipertansiyon, 10 yaşın altındaki çocuklarda nadiren saptanmaktadır. Obezite ve ailede hipertansiyon öyküsünün bulunması en belirgin risk faktörleri olarak görülmekle birlikte, bazı uyku bozuklukları ve ırksal faktörler de primer hipertansiyon ile ilişkilendirilmektedir. Adolesanlardaki prevalansı %4,2–8,4 düzeylerinde saptanan metabolik sendromun bileşenlerinden biri olan primer

hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür (22).

Primer HT'nin aynı zamanda sempatik sinir sistemini, metabolizmayı ve bağışıklık sistemini ilgilendiren karmaşık bir hastalık olduğunu gösteren çok sayıda kanıt vardır (23). Kan basıncı; renal, endokrin, vasküler ve diğer mekanizmaları da içeren bir ağ tarafından düzenlenmektedir. %40 'dan fazla hipertansif çocukta sol ventrikül hipertrofisi gelişmiştir ve erken ateroskleroz belirteci olarak da karotis intima ve media kalınlığı artmıştır. Sol ventrikül hipertrofisi yüksek kan basıncının patolojik bir sonucudur ve hipertansiyonun neden olduğu artan sol ventrikül duvar stresine adaptif bir yanıtı düşündürür (24). Sol ventrikül kitle indeksi, Karotis intima-media kalınlığı ve arteriyel sertlik; KB'nin yükselmesiyle artar. Ayrıca, HT'nin şiddetiyle ilişkilidirler (25).

Primer HT'nin klinik olarak belirgin komplikasyonları, genellikle ilerleyen yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak, uç organ hasarı hipertansif çocuklarda görülebilmektedir (26). Sol ventrikül hipertrofisi prevalansı, ağır HT'si olan çocuklarda, hafif HT'si olan çocuklara göre, daha yüksektir. Hipertansif çocuklarda en sık SVH formu, eksantrik hipertrofidir (27-29). Bununla birlikte, çocukluk ve ergenlik dönemindeki esansiyel HT'nin, ileride gelişebilecek hedef organ hasarları açısından önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ayrıca, bu patofizyolojik sürecin, erken yaşlarda başladığı açıktır (26).

#### **2.1.4. Sekonder Hipertansiyon**

Sekonder hipertansiyon, altta yatan bir nedene bağlı olarak ortaya çıkan hipertansiyon olarak tanımlanabilir. Çocuklarda sekonder nedenlere bağlı gelişen hipertansiyon sıklığı erişkinlere oranla çok daha fazladır (30). Özellikle 10 yaş altındaki çocuklarda sekonder hipertansiyon daha sık görülmektedir. 10 yaşından büyük çocuklarda esansiyel hipertansiyon sıklığı ön plana çıkmaktadır(1). Sekonder hipertansiyonun en sık görülen nedeni olarak renal hastalıklar karşımıza çıkmaktadır. Bu yüzden SHT düşünülen hastalarda ilk değerlendirmede renal etyolojilere yönelik araştırma yapmak gerekmektedir. Renal parankimal hastalıklar,

akut ve kronik glomerülonefrit, veziküloüretal reflüye bağlı renal skar, piyelonefrit, polikistik böbrek hastalığı ve kronik böbrek hastalıkları, bu grupta yer alan başlıca hastalıklardır(31). Diğer bir neden olarak endokrinolojik hastalıklar düşünülmelidir. Bunlara örnek olarak Hipertiroidizm, cushing sendromu, sistemik lupus eritematozus, adrenal hiperplazi ve hiperaldosteronizm verilebilir(32).

Aort koarktasyonu, Kawasaki hastalığı ve konjenital kardiyovasküler anomaliler gibi kardiyak hastalıklar, Williams sendromu, Turner sendromu, nörofibrinomatosis ve tuberosklerozis gibi genetik bozukluklar, feokromositoma ve nöroblastom gibi merkezi sinir sistemini ilgilendiren tümörlerde diğer sebepler arasında yer alır. Steroid kullanımı, oral kontraseptif ve dekonjestan grubu ilaçlar(örneğin, psödoefedrin ve fenilpropanolamin), psikostimulan ilaçların kullanımı, sigara maruziyeti gibi çevresel maruziyetler ve uyku apne sendromu SHT'ye neden olmaktadır(32).

SHT nedenleri arasında genetik de rol oynayabilmektedir. Bilinen tüm monogenik hipertansiyon nedenleri, böbrekte anormal sodyum taşınması, hacim genişlemesi ve düşük renin düzeyi ile HT'e neden olmaktadır. Bunlara örnek, Liddle sendromu, aldosteronizm, belirgin mineralokortikoid fazlalığı, Gordon sendromu, mineralokortikoid reseptör aşırı duyarlılık sendromu ve konjenital adrenal hiperplazinin hipertansif formları tanımlanmıştır(33).

Renal arter stenozu ve trombozu gibi renovasküler hastalıklar, konjenital renal malformasyonlar, aort koarktasyonu gibi konjenital kalp hastalıkları, nöroblastom ve Willms gibi neoplastik hadiseler ve bronkopulmoner displazi ise yenidoğanlarda en sık görülen SHT nedenleri olarak sayılabilir(34).

**Tablo 2.2: Yaşlara göre en sık SHT nedenleri (34)**

| <b>Yaş grubu</b>         | <b>Etiyoloji</b>                 |
|--------------------------|----------------------------------|
| <b>Yenidoğan – 1 yaş</b> | Renal arter veya venöz tromboz   |
|                          | Renal arter stenozu              |
|                          | Konjenital böbrek anormallikleri |
|                          | Aort koarktasyonu                |
|                          | Bronkopulmoner displazi          |
|                          | Böbrek parankimal hastalığı      |
|                          | İyatrojenik                      |
|                          | Tümör                            |
| <b>1-6 yaş</b>           | Böbrek Parankimal hastalığı      |
|                          | Renovasküler hastalık            |
|                          | Aort Koarktasyonu                |
|                          | Tümör                            |
|                          | Endokrin nedenler                |
|                          | İyatrojenik                      |
|                          | Esansiyel hipertansiyon          |
| <b>6-10 yaş</b>          | Böbrek Parankimal hastalığı      |
|                          | Esansiyel hipertansiyon          |
|                          | Renovasküler hastalık            |
|                          | Aort Koarktasyonu                |
|                          | Endokrin nedenler                |
|                          | Tümör                            |
| <b>10-18 yaş</b>         | Esansiyel hipertansiyon          |
|                          | İyatrojenik                      |
|                          | Böbrek Parankimal hastalığı      |
|                          | Endokrin nedenler                |
|                          | Aort Koarktasyonu                |

### 2.1.5. Hipertansiyon Epidemiyolojisi

Hipertansiyonla ilgili uzun yıllardır yürütülen çalışmalar hem HT sıklığının hem de yüksek KB sıklığının giderek artmakta olduğunu göstermektedir(1). Yüksek kan basıncı erkek çocuklarda (%15-19) kız çocuklarına (%7-12) göre daha sık görülmektedir. Yaş ilerledikçe de HT sıklığında artış mevcuttur. Ergenlerde HT sıklığı, ergenlik öncesine göre daha sık gözükmektedir(3). Bununla birlikte, doğrulanmış olan hipertansiyon prevalansı, kan basıncının ölçülme deneyiminin etkisi ve klinik bir ortamda ve tekrarlanan kan basıncı ölçümleri nedeniyle kısmen daha düşüktür. Bu nedenle, çocuklarda ve ergenlerde klinik hipertansiyonun gerçek prevalansı %3,5 olarak saptanmıştır(4, 5). Sürekli olarak yükselmiş kan basıncı prevalansı (eski tanımlamayla prehipertansiyon) %2,2 ile %3,5 arasında saptanmıştır. Aşırı kilolu ve obeziteye sahip çocuklar ve ergenler arasında sürekli olarak yükselmiş kan basıncı prevalansı daha yüksek oranlardadır(4, 6). Çocukluktan yetişkinliğe kadar KB takibine ilişkin veriler, çocuklukta daha yüksek KB'nin yetişkinlikte daha yüksek KB ve genç erişkinlikte HT başlangıcı ile ilişkili olduğunu göstermektedir(35). KB'ye ilişkin erken çocukluktan erişkinliğine ortalarına kadar tekrarlanan ölçümlerden elde edilen veriler, ergenlik dönemindeki yüksek KB'nin erken erişkinlikteki HT ile ilişkisini ve çocukluktaki normal KB'nin yetişkinlik döneminde HT riski düşüklüğü ile ilişkili olduğunu doğrulamaktadır(36).

Aşırı kilolu ve obezitesi olan gençlerde HT prevalansı %3.8 ile %24,8 arasında değişmektedir. Artan yağlanma ve artan bel çevresi ile ilişkili olarak HT oranları da artmaktadır(37).

Çalışmalar, çocukluk obezitesinin gelecekteki HT gelişimi ile de ilişkili olduğunu göstermiştir(38). Bu risk obezitenin şiddetiyle birlikte artıyor gibi görünmektedir; Normal kilolu çocuklar ve ergenlerle karşılaştırıldığında, şiddetli obezitesi olanlarda (VKİ>99. yüzdeler) kan basıncında dört kat artış varken, obezitesi olanlarda (VKİ 95-98. yüzdeler) iki kat artış vardır(39).

Toplu olarak, bu kesitsel ve boylamsal çalışmaların sonuçları, artan VKİ persentiliyle birlikte artan HT prevalansını kesin olarak ortaya koymaktadır. Çalışma sonuçları ayrıca, her klinik karşılaşmada aşırı kilolu ve/veya obezitesi olan tüm çocuklarda KB'nin izlenmesinin önemini vurgulamaktadır (18).

Pediyatrik popülasyonda uyku bozukluğu olan hastalarla HT arasında ilişkinin olduğu görülmüştür. Gecede 7 saat ve daha az uyuyan çocukların HT riskinin daha yüksek olduğu araştırmalarla gösterilmiştir(40) . Uyku bozukluğu olan gençler üzerinde yapılan araştırmalarda, yüksek kan basıncı prevalansı %3.6 ile %14 arasında belirtilmektedir(41, 42).

Çocukluk çağı HT ve Kronik böbrek hastalığı (KBH) arasında patofizyolojik bağlantılar vardır. Bazı KBH'lerde HT'ye yol açabilir ve tedavi edilmeyen HT erişkinlerde KBH'ye yol açabilmektedir. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklar ve ergenler arasında ~ %50'sinin hipertansif olduğu bilinmektedir(43, 44). Son dönem böbrek hastalığı olan çocukların ve ergenlerin yaklaşık %48 ila %79'u hipertansiftir, %20 ila %70'i ise kontrolsüz HT'ye sahiptir(45, 46).

Anormal doğum öyküsü varlığı (erken doğum ve düşük doğum ağırlığı dahil) yetişkinlerde HT ve diğer KVH için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır(47). Çocukluk yaş grubunda düşük doğum ağırlığının yüksek kan basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(48). Yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında, preterm doğan 3 yaşındakiler arasında HT görülme sıklığının %7.3 olduğu gösterilmiştir(49). Başka bir retrospektif vaka serisinde de, erken doğum öyküsü olan çocuklarda benzer şekilde HT prevalansının yüksek olduğu kaydedilmiştir(50). Ayrıca, erken doğum öyküsü olmasının çocuklukta anormal sirkadiyen KB paternleri ile de ilişkili olabileceği görülmektedir(51).

### **2.1.6. Kan Basıncı Ölçümü**

Çocuklarda KB ölçümler farklı zamanlarda ölçümle hatta aynı zamanda farklı ölçümlerle farklı sonuçlar çıkabilmektedir. Çocuklarda ve ergenlerde izole yüksek kan basıncı için, anksiyete ve yakın zamanda alınan kafein alımı gibi faktörler de dahil olmak üzere birçok potansiyel etiyoloji mevcuttur(52). İlk KB

ölçümü osilometrik (pediyatrik popülasyonda kullanım için doğrulanmış kalibre edilmiş bir makinede) veya oskülatuvar (cıva veya aneroid) tansiyon aleti kullanarak yapılabilir(53, 54).

KB ölçümüne ne zaman başlanması gerektiği ile ilgili yapılan çalışmalarda 3 yaşından sonra yıllık kan basıncı ölçümü yapılması önerisi devam etmektedir(30).

Obezite (VKİ  $\geq 95$  persentil), Böbrek hastalığı, Diyabet, Aort obstrüksiyonu veya Koarktasyonu gibi hastalıkları olan hasta gruplarında her sağlık karşılaşmasında KB ölçümü yapılmalıdır(2, 55-60). Prematürite öyküsü, yoğun bakım yatışı gerektiren yenidoğan dönemi öyküsü, konjenital kalp hastalığı varlığı, böbrek hastalığı varlığı, kan basıncını arttırdığı bilinen ilaçlarla tedavi öyküsü ve artmış kafa içi basıncı öyküsü olan hastalarda 3 yaşından önce de KB ölçümü yapılması gerekmektedir(18).

**Tablo 2.3: 3 Yaşından Küçük Çocuklarda KB Ölçümü Yaptırılması Gereken Koşullar (18)**

|   |
|---|
| Prematüre öyküsü <32 gebelik haftası veya gebelik yaşına göre küçük, çok düşük doğum ağırlığı, yoğun bakım gerektiren diğer neonatal komplikasyonlar, umbilikal arter hattı |
| Konjenital kalp hastalığı (onarılmış veya onarılmamış)  |
| Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, hematüri veya proteinüri   |
| Bilinen böbrek hastalığı veya ürolojik malformasyonlar  |
| Ailede konjenital böbrek hastalığı öyküsü   |
| Katı organ nakli  |
| Malignite veya kemik iliği nakli  |
| Kan basıncını yükselttiği bilinen ilaçlarla tedavi  |
| HTN ile ilişkili diğer sistemik hastalıklar (nörofibromatozis, tuberoskleroz, orak hücre hastalığı...vb.)   |
| Artmış intrakraniyal basınç   |

### 2.1.6. Palpasyonla KB Ölçümü

İndirekt ölçüm yöntemlerinden olan palpasyon tekniği ile kan basıncını saptamak için kullanılan tarihi bir yöntemdir. Palpasyon yöntemi ile sadece sistolik basınç ölçülebilir diastolik basınç ölçülemez ve saptanan sistolik basınç da, oskültasyon tekniği ile ölçülen değerden yaklaşık olarak 10 -12 mm Hg daha düşüktür(61).

### 2.1.7. Oskültatuvar KB Ölçümü

Çocuk, ölçümden önce 3–5 dakika sessiz bir odada dinlenmeli ve arkası desteklenmiş ve ayakları yerde düz şekilde duracak şekilde oturtulmalıdır. Çocuklara yapılacak işlem anlatılmalı ve uygun ortam hazırlanmalıdır. KB, standardizasyon, standart tablolarla karşılaştırma için ve aort koarktasyonu durumunda sol koldan yanlış bir şekilde düşük bir okumadan kaçınmak için sağ koldan ölçülmelidir. Kol, kalp seviyesinde, destekli ve manşetin üzerinde açıkta olmalıdır. Ölçüm yapılırken hasta ve gözlemci konuşmamalıdır. Manşetin uzunluğu kol çevresinin %80-100'ü, genişliği ise en az %40'ı olacak şekilde manşon seçilmelidir. Oskültatuvar KB için, stetoskopun çanı antekübital fossadaki brakial arterin üzerine yerleştirilmeli ve manşetin alt ucu antekübital fossadan 2-3 cm yukarıda olmalıdır. Manşon, radyal nabzın kaybolduğu noktanın 20-30 mm Hg yukarısına kadar şişirilmelidir. Manşonun havası saniyede 2-3 mm Hg olacak şekilde söndürülmelidir. İlk (faz I Korotkoff) ve son (faz V Korotkoff) duyulabilir sesleri SKB ve DKB olarak alınmalıdır. Korotkoff sesleri 0 mm Hg'ye kadar hala duyulmaya devam ediyorsa, sesin kısıldığı nokta (faz IV Korotkoff) DKB olarak alınmalı veya manşon daha az şişirilerek ölçüm tekrarlanmalıdır. Bacaklardaki tansiyonu ölçmek için hasta yüzüstü yatmalıdır. Manşon uyluğun ortasına yerleştirilmeli ve stetoskop popliteal arterin üzerine yerleştirilmelidir. Bacaklardaki SKB genellikle brakial arter basıncından %10-20 daha yüksek ölçülmektedir (62).

### **2.1.8. Osilometrik KB ölçümü**

Pediyatrik KB verileri oskültasyon ölçümlerine dayanmasına rağmen, osilometrik KB cihazları genellikle sağlık bakım ortamlarında yaygın hale gelmiştir(63). Oskültatuvar ölçümden farklı olarak osilometrik cihazlar, ortalama arter basıncını (OAB) belirlemek için manşonu bir dönüştürücü olarak kullanarak arteriyel akıştan iletilen salınımları ölçer. Ölçülen bu OAB değerinden çeşitli algoritmalar kullanarak cihaz, SKB veya DKB değerlerini vermektedir(63).

Çeşitli çalışmalarda araştırmacılar, osilometrik cihazların doğruluğunu değerlendirmiş ve oskültatuvar ve osilometrik cihazların hedef organ hasarını tahmin etme durumlarını karşılaştırmıştır. Hedef organ hasarı (artmış sol ventrikül kütlesi ve yükselmiş PWV) en iyi oskültasyonla elde edilen KB değerleriyle tahmin edilmiştir(64).

Son yapılan araştırmalarda çocuklarda ve ergenlerde KB taraması için osilometrik cihazlar kullanılabilceği belirtilmiştir. Fakat osilometrik ölçüm yapılırken, pediyatrik yaş grubunda doğrulanmış bir cihaz kullanılmalıdır. Osilometrik okumalar temelinde yüksek KB'den şüpheleniliyorsa, oskültasyonla ölçümler alınarak KB değeri doğrulanmalıdır(53, 65-67).

### **2.1.9. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu**

Ayaktan kan basıncı monitörizasyonu (AKBM), hem klinik uygulamada hem de hipertansiyon araştırmalarında giderek daha fazla kullanılmaktadır. Sadece ofis ölçümü değil hastanın evinde de 24 saatlik ölçüme müsaade ettiği için beyaz önlük fenomeni, maskeli hipertansiyon ve gece hipertansiyonu gibi klinik durumlar için daha anlamlı sonuçlar vermektedir. Aynı zamanda ölçen kişiye bağlı hataları en aza indirerek ve otomatik bir osilometrik tansiyon aleti kullanarak daha standart bir ölçüm tekniği sağlamaktadır(68). Hastanın evinde 24 saatlik kaydedilen KB, ofis KB'sine göre gelecekteki kardiyovasküler riski önemli ölçüde daha iyi göstermektedir(69).

AKBM hastanın üzerine bağlı küçük boyuttaki bir osilometrik cihaz ile 24 saat boyunca ve 20-30 dakika aralıklarla sürekli olarak yapılmaktadır. Bu cihazda

kaydedilen veriler daha sonra bilgisayar ortamına aktarılarak kaydedilmektedir(70). Buradan elde edilen verilerden Kan basıncı yükü hesaplanmaktadır. Yaş, cinsiyet ve boya göre düzenlenmiş persentil tablosunda 95. persentil üzerindeki ölçüm sayısının, toplam ölçüm sayısına oranı (%) kan basıncı yükünü vermektedir. Bu oran %25 ve üzerinde olan hastalar hipertansif olarak değerlendirilmektedir. Bunun yanında diyastolik kan basıncı yükü %25'in altında olup, yalnızca sistolik kan basıncı yükü %25'in üzerinde olan hastalar "izole sistolik hipertansiyon", sistolik kan basıncı yükü %25'in altında olup, yalnızca diyastolik kan basıncı yükü %25'in üzerinde olan hastalar "izole diyastolik hipertansiyon", gece kan basıncı yükü %25'in altında olup, yalnızca gündüz kan basıncı yükü %25'in üzerinde olan hastalar "izole gündüz hipertansiyonu" ve gündüz kan basıncı yükü %25'in altında olup, yalnızca gece kan basıncı yükü %25'in üzerinde olan hastalar "izole gece hipertansiyonu" olarak sınıflandırılmıştır(71).

Uygun teknikle yapılan 3 ayrı poliklinik KB ölçümünde SKB ve/veya DKB 95. persentil ve üzerinde saptanmasına rağmen, AKBM sırasında kan basıncı yükü %25'in altında olan ve ek patoloji saptanmayan, ek hastalığı bulunmayan hastalar "beyaz önlük hipertansiyonu" olarak tanımlanmaktadır(71). Ofis KB'si normal ancak AKBM'de KB'si yüksek olan hastalar ise maskeli hipertansiyon olarak tanımlanır. AKBM ile izlenen çocukların %5.8'inde maskeli HT görülmüştür(72).

Gece KB seyri gündüze göre %10 ve daha fazla düşüş gösterenler "Dipper", daha az düşüş gösterenler "Nondipper" olarak tanımlanmaktadır(71).

Poliklinik kan basıncı ölçümlerinde bir yıl ya da daha uzun sürede yüksek kan basıncı kategorisinde ölçümlere sahip olanlar veya 3 klinik ziyarette evre 1 hipertansiyon varlığında çocuklarda hipertansiyonun doğrulanması için AKBM yapılmalıdır. AKBM teknik nedenlerden dolayı işlemi tolere edebilen ve referans verilerinin uygun olduğu  $\geq 5$  yaş çocuklarda yapılmaktadır. Yüksek risk taşıyan çocuk ve ergenlerde AKBM'i güçlü bir şekilde düşünülmelidir. AKBM hipertansiyon şiddetini değerlendirmek ve anormal sirkadiyen kan basıncı paternleri mevcut olup olmadığını belirlemek, hedef organ hasarı için artmış riski saptamak için kullanılabilir. AKBM, pediatrik normatif veriler kullanılarak yorumlanmalıdır(18).

AKBM beyaz önlük hipertansiyonu olan çocuklarda antihipertansif ilaç tedavisine başlamadan önce hipertansiyonun doğrulanmasında, hedef organ hasarı (sol ventrikül hipertrofisi ve mikroalbuminüri) varlığında poliklinik kan basıncı ölçümlerinin normal saptanması durumunda maske hipertansiyonun araştırılmasında, DM tip 1 ve DM tip 2 hastaları, kronik böbrek hastalığı, böbrek, karaciğer veya kalp nakli olan hastalar, uyku solunum bozukluğu olan hastalar, şiddetli obezite, efor testi sırasında hipertansif yanıtın görülmesi, poliklinik kan basıncı ve ev kan basıncı arasında tutarsızlık olması, antihipertansif ilaç tedavisi sırasında tedavi yanıtının değerlendirilmesi, hedef organ hasarı olan çocuklarda kan basıncı kontrolünün değerlendirilmesinde, hipotansiyon belirtileri, klinik denemeler, otonom disfonksiyon, katekolamin salgılayan tümörlerin şüphesi olması halinde kullanılmaktadır. AKBM persentil tablosu cinsiyete ve yaşa göre tablodan takip edilebilmektedir.(73).

#### **2.1.10. Evde Kan Basıncı Ölçümü**

KB'nin evde ölçülmesi kolaylık ve zaman bakımından avantajlar sağlamaktadır(62, 74). Evde KB ölçümleri, hastaların ev ortamında tekrarlanan ölçümlerle daha fazla rahatlık nedeniyle, ofiste yapılanlardan daha tekrarlanabilir görünmektedir (75-77). Ev, ofis ve ayaktan KB ölçümleri karşılaştırıldığında tutarsızlıklar hem yaştan hem de HT durumundan etkileniyor gibi görünmektedir, AKBM, evde KB ölçümlerinden daha yüksek olma eğilimindedir(78-80). Ek olarak, pediatrik popülasyonda kullanım için yalnızca birkaç otomatik cihaz doğrulanmıştır ve bunlar için manşon boyutları sınırlıdır. Ayrıca, KB'yi değerlendirmek için hangi süre boyunca kaç ölçüm gerektiğine dair bir fikir birliği yoktur(18).

Ev kan basıncı taraması hipertansiyon, maske hipertansiyon veya beyaz önlük hipertansiyonunu tanısı koymak için kullanılmamalıdır. Ancak hipertansiyon tanısı konulduktan sonra ofis ve yaşam içi kan basıncı izlemi ölçümlerine yararlı bir yardımcı olabilir(18).

## 2.2. Hipertansiyon ve Hedef Organ Hasarı

Hipertansiyon tanısı konulduktan sonra, hedef organ hasarı açısından detaylı bir şekilde değerlendirilme yapılması gerekmektedir. Tedavi izlemi açısından da organ hasarının değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Hedef organ hasarının açısından; sol ventrikül hipertrofisi bulguları varlığına, karotis arter intima-media kalınlığına ve böbrek göz etkilenimi açısından değerlendirilme yapılması gerekmektedir(18).

Yüksek KB olarak değerlendirilen çocuk ve ergenlerde, detaylı bir perinatal öykü, beslenme öyküsü, fiziksel aktivite öyküsü, psikososyal öykü ve aile öyküsü alınmalı ve HT'nin ikincil nedenlerini düşündüren bulgular ve/veya hedef organ hasarı bulgularını belirleme açısından detaylı fizik muayene yapılmalıdır(48, 81, 82).

### 2.2.1. Sol Ventrikül Hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi, Sol ventrikül duvarında kan basıncı yüksekliğinin oluşturduğu strese yanıt olarak gelişen patolojik adaptif cevaptır. Çocuk ve ergenlerde sol ventrikül; temel olarak yağsız vücut kilosu başta olmak üzere, cinsiyet, sistolik kan basıncı ve yağ kitlesi gibi parametrelerden etkilenmektedir(18). Obezite ve yağlanma artışının sol ventrikül hipertrofisi ile arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Obezite ile sol ventrikül arasındaki ilişki karmaşık gözükmemektedir fakat vücut kitle indeksinin obezite ile direkt ilişkili olması ve vücut kitle indeksinin de sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olmasıyla durum açıklanabilmektedir(83).

Hipertansiyon aracılı organ hasarının belirtilerinden biri olan sol ventrikül, özellikle erişkin popülasyonda hipertansif, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin direkt göstergesidir(84-86). Pediatrik popülasyondaki esansiyel hipertansiyonun neden olduğu sol ventrikül hipertrofisinin kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile direkt ilişkisi şu an için net olarak gösterilemese de, ergenlerde yapılan çalışmalarda hipertansif ergenlerin normotansif ergenlere göre

erişkin dönemde sol ventrikül hipertrofisi açısından daha riskli konumda olduğu belirtilmiştir(87).

HT'i olan hastalar en az bir kez elektrokardiyografi ile değerlendirilmiştir (88). Fakat elektrokardiyografinin sol ventrikül hipertrofisini belirlemedeki pozitif prediktif değeri düşüktür(89). Ekokardiyografiden farklı olarak, elektrokardiyografi daha az zaman alır ve nispeten düşük maliyetli bir testtir. Elektrokardiyografi, Sol Ventrikül hipertrofili çocuk ve adolesanları belirlemede yüksek özgüllüğe sahiptir ancak duyarlılığı zayıftır(90, 91).

Esansiyel Hipertansiyonu olan 5622 pediatrik popülasyondaki hastayı içeren meta-analiz çalışmasında LV hipertrofisine sahip kişilerin oranının %30,5 olduğu görülmüştür(92). Bu çalışmadaki veriler 2017 AAP verileriyle de uyumludur fakat bu çalışmadaki kişiler özellikle uzman doktor düzeyinde takip edilen hastalardır. Halk tabanlı alt popülasyon gruplarına bakıldığında sol ventrikül hipertrofisi prevalansı %21,5 olarak görülmüştür(92).

Sol ventrikül hipertrofisi patofizyolojisine bakıldığında erişkinlerde hemodinamik ya da hemodinamik olmayan nedenlerle gelişebildiği gösterilmiştir. Hipertansiyona sekonder aşırı basınç oluşması nedeniyle miyokardiyal stresten kalbi korumak için konsantrik hipertrofi geliştiği belirtilmiştir(93, 94). Hipertansiyona yanıt olarak kalbin yeniden şekillenmesi durumu fibroblastlar, bağışıklık sistemi hücreleri ve kardiyomiyositler gibi hücrelerin etkisiyle oluşmaktadır(95). Hipertansiyona sekonder aşırı basınç oluşmasıyla gerçekleşen mekanik esneme sonucunda hücre içi sinyal kaskadı aktiflenir ve sarkomerde yer alan proteinlerin gen ekspresyonu gerçekleşir. Sarkomerlerin eklenmesiyle kardiyomiyosit boyutunda artış gerçekleşir ve basınç yükü azaltılmış olur verilen bu cevaba ek olarak kardiyak olmayan miyositlerin, katekolaminlerin ve anjiyotensin 2'nin büyüme hormonu salgısını da artırmasıyla da hipertansiyona bağlı basınç yüküne yanıt adaptasyonu gerçekleşmiş olur(95-97).

Sol ventrikül hedef organ hasarının en iyi gösteren ölçütler, Sol ventrikül yapısının (LV kütlesi, LV duvar kalınlığı) ve sistolik fonksiyonun (LV ejeksiyon fraksiyonu) ölçümleridir. LV yapısı genellikle LV kütlesi (normal veya hipertrofik) ve nispi LV duvar kalınlığı (normal veya artmış) temelinde 4 grupta incelenir (98, 99). LV ejeksiyon fraksiyonu, kütlesi ve bağıl duvar kalınlığını hesaplanırken

ölçüm ile ilgili olarak Amerikan Ekokardiyografi Derneği tavsiyelerine uyulmalıdır(99, 100).

Kalbin boyutu da vücut boyutuyla doğru orantılı olarak arttığından dolayı LV kitlesinin indekslenmesi gerekir. Bu da karşımıza sol ventrikül kitle indeksini çıkarmaktadır(101). Sol ventrikül kitle indeksi, gram cinsinden sol ventrikül kitlesinin, boy veya vücut yüzey alanı gibi bir vücut boyutu değişkenine bölünmesiyle hesaplanır(102-104). Bu hesaplamada standart sol ventrikül kitle indeksi oluşturmak amacıyla, vücut boyutu değişkeninin, allometrik ölçeklendirme metoduyla bir kuvvete sabitlenmesi önerilmiştir. SVKİ, gram cinsinden sol ventrikül kitlesinin, metre cinsinden boyun 2,7'nci kuvvetine bölünmesiyle hesaplanır(9, 105). Yetişkinler için sol ventrikül kitle indeksinin, 51g/m<sup>2</sup> değerinin üzerinde ve bu değere eşit olması, SVH'yi tanımlamak için kullanılmaktadır(9). Çocuk yaş grubunda ise, SVKİ'nin yaşa göre normal değerlerini gösteren nicelik eğrileri 0-18 yaş aralığı için oluşturulmuştur. Ancak, 9 yaşın altındaki çocuklarda SVKİ değerleri önemli ölçüde değişiklik gösterir. Bu yüzden, değerlerin anlamlı bir şekilde yorumlanması için, yüzdelik eğrilerin kullanılmasını gerekmektedir. 9 yaşın üzerindeki çocuklarda, SVKİ'nin yaşa göre normal değerleri 27g/m<sup>2</sup> ile 32g/m<sup>2</sup> arasında değişmekle beraber, yaşa göre çok az farklılık göstermektedir. Kızlarda 51g/m<sup>2</sup>'nin, erkeklerde 45g/m<sup>2</sup>'nin üzerindeki değerler, 95.persentilin üzerindedir. Bu değerler, çocuklarda SVH'yi tanımlamak için kullanılır(106, 107). Erişkinlerde yapılan Framingham çalışmasında SVKİ'nin yetişkinlerde 51g/m<sup>2</sup>'den daha yüksek olmasının kardiyovasküler hastalık riskini dört kat arttığı gösterilmiştir, Bu sebepten dolayı 2004 yılında yayınlanan "Çocuklarda ve Adölesanlarda Yüksek Kan Basıncının Tanı, Değerlendirme ve Tedavisine İlişkin Dördüncü Rapor"da; SVKİ'ye ait eşik değerin, çocuklarda 51g/m<sup>2</sup> olarak kabul edilmesini önermiştir(107).

Pediyatrik kardiyologların çoğu, SVKİ'yi hesaplamak için; gram cinsinden sol ventrikül kitlesinin, metre cinsinden boyun 2,7.kuvvetine oranı formülünü kullanmıştır. Bu hesaplamayla SVKİ'nin 51 gr/ m<sup>2</sup>'den büyük olması SVH'i göstermektedir. Bunun dışında bazı pediyatrik kardiyologlar ise, SVKİ'yi hesaplamak için; sol ventrikül arka duvar ve intraventriküler septum kalınlığını kullanmışlardır. Ayrıca, bu kalınlıkları değerlendirmek için, z skorlarını

kullanmışlardır. Z skorunun, 2 standart sapma değerinden büyük olması, SVH'i gösterir. Bu yaklaşımın avantajı, vücut büyüklüğü ile kalp yapısını ilişkilendirmemesidir(108, 109). Amerikan Ekokardiyografi Derneği (AED), çocuklarda EKO kullanımıyla ilgili 2010 yılında yayınladığı kılavuzda, SVH tanısı için, her 2 yönteminde kullanılabileceğini vurgulamaktadır(110).

Sol ventrikül kitle indeksinin  $51\text{g}/\text{m}^2$ 'den büyük olmasının, önemli kardiyovasküler sonuçları mevcuttur. Ancak, birçok pediatrist SVH tanısı için, SVKİ'nin,  $38,6\text{g}/\text{m}^2$ 'den büyük olmasını kullanmaktadır. Çünkü, bazı çalışmalarda SVKİ'nin,  $38,6\text{g}/\text{m}^2$ 'yi geçmesiyle beraber, kardiyovasküler riskin artmaya başladığı gösterilmiştir. Bu sebeple,  $\text{SVKİ} \geq 38,6\text{g}/\text{m}^2$  olan HT hastası çocuk ve ergenlerde, anti hipertansif tedavinin başlanması önerilmektedir(111).

Sol ventrikül kitle indeksi, cinsiyete göre de farklılık göstermektedir. Erkeklerde kızlara göre daha yüksektir. Ergenliğin erken dönemlerinden geç dönemlerine kadar, KB gibi diğer biyolojik ölçümlerle paralel seyrederek (112). Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda ise; erkek cinsiyet, yüksek VKİ, aneminin derecesi, aşırı sıvı yüklenmesi gibi faktörler, SVKİ artışı üzerinde, HT kadar etkilidir(107).

Sonuç olarak, SVH, HT'si olan çocuklar için önemli bir sorundur. Pediyatrik popülasyonda, SVH değerlendirmesi belirli farklılıklar içerir. Bu farklılıklar; görüntüleme modalitesi, kullanılan ölçüm tipi, sol ventrikül kitlesini hesaplama yöntemi, sol ventrikül kitlesinin vücut boyutuna endekslenme yöntemi ve kullanılan referans verileridir. Hipertansif çocukların uzun vadeli kardiyovasküler sonuçlarıyla ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Çocukluktaki yüksek KB'nin, yetişkinlik döneminde devam ettiğine dair kanıtlar göz önüne alındığında, SVKİ; çocuklarda ve adölesanlarda kardiyovasküler risk için bir belirteçtir(109, 112).

**Tablo 2.4.: Yaşa ve cinse göre sol ventrikül kitlesi ve SVKİ değerleri (112)**

| Age        | Gender | n   | Variable | Percentile |       |       |       |       |      | Minimum | Maximum |
|------------|--------|-----|----------|------------|-------|-------|-------|-------|------|---------|---------|
|            |        |     |          | 10th       | 25th  | 50th  | 75th  | 90th  | 95th |         |         |
| < 6 mo     | Boys   | 62  | LVM      | 7.22       | 9.04  | 10.94 | 14.16 | 16.28 | 17.6 | 6.27    | 21.18   |
|            |        |     | LVMİ     | 40.19      | 46.92 | 56.44 | 66.41 | 75.72 | 80.1 | 32.41   | 83      |
|            | Girls  | 43  | LVM      | 7.59       | 9.27  | 11.15 | 13.76 | 16.05 | 16.5 | 5.49    | 28.74   |
|            |        |     | LVMİ     | 39.05      | 48.62 | 55.38 | 65.98 | 73.47 | 85.6 | 21.22   | 109.2   |
| 6 mo ≤ 2 y | Boys   | 73  | LVM      | 16.95      | 20.25 | 23.88 | 27.84 | 32.47 | 33.7 | 9.43    | 36.32   |
|            |        |     | LVMİ     | 36.17      | 40.66 | 44.95 | 53.29 | 61.27 | 68.6 | 26.71   | 74.75   |
|            | Girls  | 53  | LVM      | 15.39      | 17.45 | 22.25 | 26.46 | 31.98 | 34.6 | 12.22   | 35.98   |
|            |        |     | LVMİ     | 32.91      | 38.67 | 42.04 | 49.85 | 52.86 | 57.1 | 24.18   | 61.06   |
| 2 ≤ 4 y    | Boys   | 124 | LVM      | 24.37      | 28.52 | 33.31 | 38.79 | 45.48 | 48.4 | 13.27   | 58.13   |
|            |        |     | LVMİ     | 28.44      | 33.88 | 39.5  | 45.19 | 48.74 | 52.4 | 21.25   | 77.07   |
|            | Girls  | 84  | LVM      | 24.7       | 28.4  | 33.34 | 38.15 | 43.88 | 46.1 | 17.9    | 50.98   |
|            |        |     | LVMİ     | 28.87      | 31.85 | 37.88 | 43.11 | 47.65 | 55.3 | 20.63   | 66.58   |
| 4 ≤ 6 y    | Boys   | 133 | LVM      | 34.36      | 39.13 | 45.49 | 52.62 | 59.26 | 63.2 | 22.92   | 83.51   |
|            |        |     | LVMİ     | 27.68      | 30.68 | 36.96 | 40.2  | 45.12 | 48.1 | 18.76   | 57.25   |
|            | Girls  | 111 | LVM      | 29.24      | 34.57 | 39.67 | 46.59 | 50.38 | 57.3 | 17.68   | 76.64   |
|            |        |     | LVMİ     | 25.85      | 28.06 | 32.29 | 36.43 | 43.47 | 44.3 | 18.17   | 59.25   |
| 6 ≤ 8 y    | Boys   | 117 | LVM      | 40.23      | 45.14 | 51.73 | 62.06 | 70.48 | 77.4 | 25.95   | 97.29   |
|            |        |     | LVMİ     | 24.47      | 28.56 | 31.79 | 36.28 | 40.18 | 44.6 | 20.27   | 59.47   |
|            | Girls  | 110 | LVM      | 36.88      | 40.6  | 48.38 | 55.84 | 65.54 | 72.1 | 25.29   | 89.3    |
|            |        |     | LVMİ     | 23.15      | 25.77 | 29.71 | 33.15 | 37.73 | 43.5 | 20.11   | 54.76   |
| 8 ≤ 10 y   | Boys   | 111 | LVM      | 45.32      | 51.49 | 62.09 | 73.42 | 84.61 | 91.1 | 32.35   | 122     |
|            |        |     | LVMİ     | 22.45      | 24.85 | 29.11 | 34.57 | 38.25 | 41   | 15.24   | 53.19   |
|            | Girls  | 99  | LVM      | 39.22      | 48.08 | 54.76 | 70.87 | 75.49 | 83.6 | 31.6    | 91.82   |
|            |        |     | LVMİ     | 19.07      | 22.12 | 26.63 | 30.37 | 34.3  | 36   | 13.46   | 44.35   |
| 10 ≤ 12 y  | Boys   | 122 | LVM      | 57.76      | 66.28 | 74.1  | 89.43 | 105.3 | 111  | 37.94   | 124.7   |
|            |        |     | LVMİ     | 21.88      | 24.71 | 28.18 | 31.87 | 36.42 | 38.2 | 14.72   | 43.05   |
|            | Girls  | 92  | LVM      | 57.12      | 62.94 | 71.66 | 85.44 | 98    | 102  | 26.53   | 149.1   |
|            |        |     | LVMİ     | 20.22      | 23.25 | 26.11 | 29.63 | 33.05 | 35.7 | 13.06   | 44.88   |
| 12 ≤ 14 y  | Boys   | 180 | LVM      | 66.88      | 82.5  | 97.76 | 117.8 | 138.1 | 150  | 51.18   | 202.3   |
|            |        |     | LVMİ     | 21.02      | 24.38 | 28.8  | 32.84 | 39.08 | 41.4 | 12.61   | 47.75   |
|            | Girls  | 144 | LVM      | 60.79      | 78.37 | 92.36 | 108.8 | 119.8 | 128  | 37.56   | 165.9   |
|            |        |     | LVMİ     | 20.47      | 23.63 | 26.68 | 29.86 | 34.65 | 38.2 | 10.21   | 43.59   |
| 14 ≤ 16 y  | Boys   | 194 | LVM      | 90.53      | 106.9 | 125.7 | 145.3 | 167.2 | 181  | 38.51   | 212     |
|            |        |     | LVMİ     | 22.22      | 25.11 | 28.77 | 33.49 | 38.47 | 40.5 | 8.905   | 46.01   |
|            | Girls  | 167 | LVM      | 72.67      | 84.97 | 98.73 | 114.7 | 130   | 143  | 39.53   | 235     |
|            |        |     | LVMİ     | 20.69      | 23.55 | 26.51 | 29.97 | 34.89 | 36.9 | 12.31   | 54.33   |
| ≥16 y      | Boys   | 151 | LVM      | 93.1       | 111.3 | 131.5 | 154   | 183.1 | 204  | 64.74   | 256.7   |
|            |        |     | LVMİ     | 20.72      | 24.62 | 29    | 32.81 | 37.73 | 39.4 | 13.86   | 46.33   |
|            | Girls  | 103 | LVM      | 73.9       | 85.06 | 101.6 | 118.8 | 139.5 | 154  | 45.48   | 201.4   |
|            |        |     | LVMİ     | 20.06      | 22.94 | 26.35 | 31.4  | 37.93 | 40   | 11.21   | 50.74   |

LVMİ, LVM index.

### 2.2.2. Diyastolik Disfonksiyon (DDF)

Kalp yetmezliği gelişiminin erken bulgularından bir tanesi de diyastolik disfonksiyondur. Hipertansiyon ile takip edilen hastalarda özellikle korunmuş EF ile takipli kalp yetmezliği olan hastalarda diyastolik disfonksiyon ile hipertansiyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir(113). Diyastolik disfonksiyonda EF normal değerlerdedir fakat diyastol sırasında sol ventrikül rahat dolamaz sol ventrikülün dolum süresi uzar. Dolum süresini kısaltmak için yapısal olarak atriyum basıncı artar bu da konjesyona sebebiyet verir(114). Çocukluk çağında yapılan son çalışmalarda yüksek kan basıncı seyri daha bozuk bir diyastolik fonksiyon ile gittiği izlenmiştir(115). Daha önceden yapılan çalışmalarla hipertansiyon ve SVH

arasındaki ilişki bilinmektedir. Son çalışmalarda SVH ile DDF arasında ilişki olduğu da gösterilmektedir. Buna sebep olarak da SVH' ne bağlı olarak artan miyokart sertliğinin neden olduğu ventriküler kompliyansın bozulması ve ventriküler dolum basıncının yükselmesi gösterilebilir. Hipertansiyon seyrinde DDF, SVH gelişmeden de ortaya çıkabilmektedir. Buna neden olacak mekanizmalar arasında da gevşeme-zaman akışında değişiklik olması, kan hacim akışında artış olması ve sol ve sağ ventriküller arasındaki dengelerin bozulması gibi durumlar gösterilebilir(116-118).

Çalışmamızda kalbin diyastolik fonksiyonlarını incelemek için alınan ölçümler Pulse Doppler Ekokardiyografik değerlendirilmesi ile elde edilmiştir. Bu ölçümler Ekokardiyografi probu apikal dört boşluk penceresinde iken transmitral olarak alınmıştır. Diyastolik dolum esnasında mitral kapak tamamen açık iken pulse doppler ile akım hızları kaydedilerek Mitral kapak E dalgası, Mitral kapak A dalgası ve E/A oranı gibi parametreler incelenmiştir. Tüm bu ölçümler üç ardışık siklusta yapılmış ve üçünün ortalaması alınarak çalışmaya kaydedilmiştir.

-Mitral E dalgası: Sol ventrikülün erken ve pasif dolumu sırasındaki ilk dalgadır

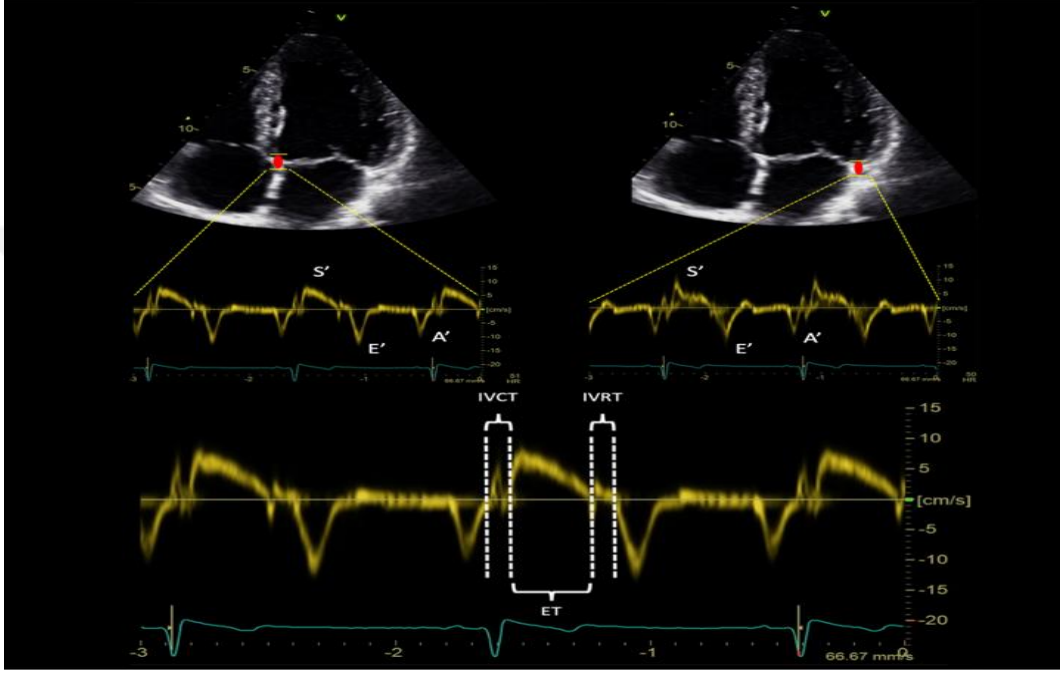
-Mitral A dalgası: Sol atriyumun kasılması ile oluşan ikinci dalgadır.

Miyokardiyal Performans İndeksinin (MPI) hesaplanması ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için Doku Doppler Ekokardiyografi yöntemi ile üç bölgeden üç farklı akım kayıt altına alınmıştır. Bu bölgeler 1. mitral kapak lateral, 2. interventriküler septum bazal, 3. triküspit kapak lateral bölgesidir. Bu 3 farklı bölgenin her birinden kaydedilen akımlar;

-E' Dalgası: Diyastol sırasındaki erken, pasif ve hızlı dolumu gösteren ilk dalgadır. Standart ekokardiyografik değerlendirmedeki Mitral E dalgası ile karışıklığa sebep olmasından dolayı literatürde E' olarak belirtilmiştir(99, 119).

-A' Dalgası: Diyastol sırasında atriyumun kasılması ile oluşan 2. Dalgadır. Standart Ekokardiyografi parametresi ile karışmaması için literatürde A' olarak belirtilmiştir(99, 119).

-S Dalgası: Sistol sırasındaki ventrikül ejeksiyonunu gösteren dalgadır(99, 119).



**Şekil 2.1: Doku Doppler ile E', A' ve S Dalgalarının ölçülmesi ve MPI hesaplanması için kardiyak ölçüm alınma yerleri)(MPI=(IVCT+IVRT)/ET(Ejeksiyon Süresi)) (190)**

### 2.2.3. Karotis İntima Media Kalınlığı

Ateroskleroz yağlı birikimlerin aortada, koroner arterlerde ve karotis arterlerinde biriktiği patolojik bir durum olarak tanımlanmaktadır. İleride gelişebilecek vasküler hastalık riskinin tespitinde B-mod ultrasonografi ile karotis intima-media kalınlığı (KIMK) ölçümü invaziv olmayan ve duyarlı bir tarama testidir. KIMK'nin artması ve tıkaçıcı olmayan plakların varlığı arteriyel hasarın ve aterosklerozun erken habercileridir(120). Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından KIMK ölçüm tekniğini standardize etmek amacıyla bir protokol

yayımlanmıştır. Uygulama için en az 7 megahertz (MHz) frekansı olan lineer prob kullanılması, hasta sırt üstü yatarken boynu karşı tarafa yaklaşık 20° çevrilerek, ana karotis arterin 1 cm'lik distal arka bölümünden ölçüm yapılması önerilmektedir(121, 122). Ölçüm yapılırken M modu görüntüleme yerine B modu görüntüleme tercih edilmektedir(122).

Çocuklarda vasküler riski belirlemek için karotis ultrasonu kullanılabilir fakat bu yöntemle intima media kalınlığı ölçümünde standardizasyon eksikliği, yaşa ve cinsiyete özgü normatif değerlerin olmamasından dolayı KİMK ölçümü sınırlıdır. Avrupa Pediatrik Kardiyoloji Derneği (APKD), çocuklarda intima media kalınlığının ölçümü, analizi ve yorumlanması için önerilerinde, standartlaştırılmış normatif verilere olan ihtiyacı kabul etmiştir(123).

Çocuklarda ve ergenlerde daha önce yapılan çalışmalarda, hiperkolesterolemi, obezite, diyabet, metabolik sendrom ve HT gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile KİMK arasında ilişki bulunmuştur(124). Hipertansif çocuklarda yapılan çalışmaların çoğunda, KİMK'in sağlıklı kontrollere göre arttığı bildirilmektedir. Hatta artmış KB kategorisindeki çocuklarda dahi, KİMK artmaktadır(8). Yüksek KB'nin düz kas hücre proliferasyonuna yol açarak KİMK'nin artmasına neden olduğu, erken dönemde karotis arter duvarının diffüz kalınlaşmasına neden olduğu düşünülmektedir(125).

Hipertansiyon ve obezitesi olan çocuklarda, 6 aylık egzersiz programına alındıktan sonra bile, KİMK'de azalma saptanmıştır. Bu sebeple, hipertansiyon ve/veya obezitesi olan çocuklarda, KİMK, vasküler hasarın takibinde ve tedavisinde değerli bilgiler verebileceği düşünülmektedir(126).

#### **2.2.4. Arteriyel Sertlik**

Arteriyel sertlik, basınç değişikliklerine göre damar duvarının gevşeme ve gevşedikten sonra eski haline dönebilme özelliklerini tanımlar. Herhangi bir basınç değerindeki damarın esneme derecesi elastisite, tam tersi ise sertlik olarak tanımlanmaktadır. Elastisite ve sertlik kalitatif terimlerdir. Kantitatif karşılıkları

kompliyans ve distensibilitedir(127). Kompliyans arterin genişleyebilme yeteneğini, distensibilite ise arter duvarının gerilebilirliğini ifade etmektedir(128).

Arteriyel sertlik bir ateroskleroz göstergesi olup, arteriyel duvarın kalınlaşması ve elastisitesinin kaybolması sonucu meydana gelmektedir. Ateroskleroz belirgin olarak büyük arterleri etkilemektedir. Histopatolojik olarak bu arterler incelendiğinde kollajen miktarında artış ve elastin yapısında bozulmalar dikkati çekmiştir. Sertlik de bu bozulmalar sonucu damar yapısında oluşan katılaşmalar olarak tanımlanmıştır(129). Arteriyel sertleşme yaşlanmanın doğal bir sonucudur fakat HT, diyabet, obezite, kronik böbrek hastalığı gibi durumlar da arteriyel sertleşmenin hızlanmasına neden olabilecek olan faktörlerdendir(129-131). Arteriyel sertlik yaşlanmanın dışında bazı önemli hastalıkların end organ tutulumunu da göstermektedir. Bu ve benzeri durumlardan dolayı son yıllarda arteriyel sertliği değerlendirmek için noninvazif yöntemler geliştirilmiştir. Özellikle santral arteriyel segmentlerin (aort ve ana dalları) nabız dalga hızı (Pulse Wave Velocity; PWV) ölçümü arteriyel sertliğin ölçümünde altın standart yöntemler arasındadır(132).

Nabız dalga hızı ölçümü arter segmentinin cilt trasesinin üzerine proksimal ve distal sensörler yerleştirilerek yapılır. Nabız dalgasının belirli bir mesafeyi kat ettiği süre Nabız dalga hızı olarak tanımlanır ve bu mesafenin zamana bölünmesiyle hesaplanır. Damar yapısına göre Nabız dalga hızı ölçümü değişmektedir. Aort ve ilk 12 dalı arteriyel sertliğin patofizyolojik etkilerini en iyi yansıtmaktadır. Bu noktalardan yapılan ölçümlerin, arteriyel sertliği daha iyi yansıttığı için klinik olarak en değerli ölçümler oldukları düşünülmektedir. Son yıllarda radial arter üzerinden de tonometrik yöntemlerle standart kan basıncı ölçümüne benzer bir şekilde ambulatuvar nabız dalga analizleri yapılmaktadır. Ambulatuvar nabız dalga analizi yönteminin de arteriyel sertliğin tahmini açısından diğer ölçüm yöntemleri ile yaklaşık aynı değerde olduğu belirtilmiştir(133).

Arterler distale doğru küçük dallara ayrıldıkça arterin vasküler kompliyans özelliklerinde değişiklikler saptanır. Santral aortun sertleşmesi ile nabız dalgalarının hızında artış görülür. Artmış arteriyel sertlikle birlikte özellikle büyük santral arterlerin tamponlama yeteneğini bozulur. Kardiyak performans ve buna bağlı olarak organ perfüzyonu üzerinde negatif yönde etkiler oluşturur. Arteriyel

sertlik artışı sistolik basıncı artırır, diyastolik kan basıncını azaltır ve nabız basıncında artışa neden olur. Sistolik kan basıncının artması sol ventrikül hipertrofisine ve kalbin oksijen ihtiyacında artmaya neden olur. Diyastolik basıncın azalması ise koroner kan akımın bozulmasına ve sonuçta iskemiye neden olmaktadır. Tüm bu sebeplerden dolayı arteriyel sertliğin kalp üzerindeki en önemli hemodinamik bulgusu, oksijen sunumunda azalma ve oksijen ihtiyacında artış olmasıdır. Santral arterlerdeki basınçtaki yükselmenin periferik arterlere yansmasıyla birlikte doku ve organlardaki mikrovasküler yapılar üzerinde olumsuz sonuçlar ortaya çıkmaktadır(134).

Arteriyel sertlik, KVH risk bulgusu olduğundan arteriyel sertliği azaltıcı önlemler almak KVH önlenmesi açısından ve tedavisine katkı sağlaması amacıyla önem arz etmektedir. Başta aerobik egzersizler olmak üzere haftada 2-3 günlük direnç egzersizi arteriyel sertliğin ve dolayısıyla KVH riskinin azaltılmasına katkı sağlayacaktır. Egzersize ek olarak yaşam tarzı değişikliği ve uzun süreli omega-3 kullanımı da hipertansiyon ve metabolik sendromu olan hastalarda arteriyel sertliği azaltacak önlemler içerisinde yerini almalıdır(134).

### **2.3. Hipertansiyon Tedavisinde Genel Hedefler**

Çocuklarda ve ergenlerde hem primer hem de sekonder HT de dahil olmak üzere, HTN tedavisinin temel amacı, çocuklukta hedef organ hasarı riskini azaltmak ve yetişkinlikte HT ve ilgili KVH riskini de azaltan bir KB düzeyine ulaşmayı içermektedir. Yapılan çalışmalarda, günümüzdeki tedavi seçeneklerinin hipertansiyonu olan gençlerde hedef organ hasarını bile tersine çevirebileceğini göstermiştir(135-137).

KBH veya diyabet gibi hastalığı olmayan çocuklarda HT için tedavi önerisi SKB ve DKB <95. percentil olarak belirtilmiştir. Ancak, kan basıncı >90. percentil (veya >120/80 mm Hg) ancak <95.percentil olan bazı hasta gruplarında artmış SVKI gibi hedef organ hasarını gösterebilecek belirteçlerin görüldüğü ortaya çıkmıştır(8, 138, 139).

Birçok yaş grubunda KB ile ilişkili kardiyovasküler hasarlanmayı araştıran kesitsel çalışmalar, ergenlik dönemindeki KB seviyesi 120/80 mmHg'yi aştığında,

erken yetişkinlik döneminde KVH riskinin arttığını göstermektedir(87, 140, 141). Ayrıca, KB <90. persentil hedeflenmesinin SVKI'de ve sol ventrikül hipertrofisi prevalansının azalmasını sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (142). Tüm bu sebeplerden dolayı, çocukluk çağı HT tedavisinde hedef KB düzeyi <90. persentil veya <130/80 mm Hg (hangisi daha düşükse) olarak belirlenmiştir(18).

### **2.3.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi**

Çocuklarda HT tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda yaşam tarzı değişikliklerinin KB'yi düşürdüğüne dair önemli kanıtlar mevcuttur(18).

Literatürde hipertansiyonu önlemek için önerilen önemli diyet yaklaşımlarından biri DASH diyetidir. Bu diyet meyve, sebze, az yağlı süt ürünleri, kepekli tahıllar, balık, kümes hayvanları, fındık ve yağsız kırmızı etler açısından zengin; sodyum alımı, şeker ve tatlının açısından da fakir bir diyettir(143).

Yapılan başka bir çalışmada da yüksek miktarda meyve, sebze ve baklagil alımının (yani sebze ağırlıklı bir diyetin) düşük KB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(144). Genç Finlilerde yapılan bir araştırmada, çocuklukta meyve tüketiminin olmamasının, genç erişkinlik döneminde KIMK'de artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir(145). Az yağlı süt ürünlerinin tüketilmesi, çocuklukta daha düşük KB ile ilişkilendirilmiştir(146).

Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda sigara içmenin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı, aşırı alkol alımının kan basıncını arttırdığı gösterildiğinden tüm çocuklarda ve özellikle hipertansiyonu olan çocuklarda sigara ve alkol kullanımına dikkat edilmelidir (147).

HT'de nonfarmakolojik tedavi yöntemlerinden bir tanesi de fiziksel aktivitedir. Fiziksel aktivite ile düşük KB arasında zayıfta olsa ilişki olduğunu gösteren gözlemsel çalışmalar mevcuttur(148). Yapılan çalışmalardan elde edilen Girişimsel verilerde artan fiziksel aktivitenin daha düşük KB'ye yol açtığı gösterilmektedir. Obeziteli çocuk ve ergenlerde yapılan 9 fiziksel aktivite çalışması incelendiğinde, haftada en az 3 ila 5 gün 40 dakikalık orta ila şiddetli, aerobik fiziksel aktivitenin SKB'yi ortalama 6.6 mm Hg düşürdüğünü ve vasküler disfonksiyonu önlediği gösterilmiştir(149). Yapılan Küçük örneklem

boyutlarındaki çalışmalarda, KB üzerinde fiziksel aktivitenin faydasını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır(150) .

Çocukluk çağı obezitesini önlemek ve kardiyometabolik riski incelemek için tasarlanmış çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi, Diyet ve fiziksel aktivitenin birlikte olduğu programların, SKB üzerinde faydalı bir etkisi olduğu gösterilmektedir(151).

### 2.3.2. Farmakolojik Tedavi

Non-farmakolojik yaşam tarzı değişikliği, diyet, fiziksel aktivite gibi tedavi yöntemleri denenmesine rağmen kan basıncı yüksek seyreden, semptomatik hipertansiyonu olan veya değiştirilebilir bir risk faktörü (obezite gibi) olmadan evre 2 hipertansiyonu olan çocuklarda en düşük dozdan antihipertansif tedavi planlanabilir. Ayrıca, KBH veya DM' si olan çocuklara hangi hipertansiyon evresinde olduğuna bakılmaksızın antihipertansif tedavi planlanması önerilmektedir. Tedavi başladıktan sonra takiplerindeki kan basıncı ölçümlerine göre ilk başlanılan ilacın dozu; kan basıncı kontrol altına alınana, maksimum ilaç dozuna ulaşılan veya ilaç yan etkileri ortaya çıkana kadar 2- 4 haftada bir arttırılabilir. Takiplerinde kan basıncı tek bir ajanla kontrol edilemeyen hastalarda; tedaviye ikinci bir antihipertansif ajan eklenebilir ve ilk ilaçta olduğu gibi ikinci eklenen ilaçta da doz titre edilebilmektedir. Hipertansiyon tedavisinde ACE inhibitörleri (Kaptopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Ramipril, Kinapril...vs), (18). ARB'ler (Kandesartan, İrbesartan, Losartan, Olmesartan, Valsartan...vs), Tiyazid diüretikleri (Klortalidon, Klorotiyazid, Hidroklorotiyazid...vs) ve Kalsiyum kanal blokörleri (Amlodipin, Felodipin, İsradipin, Nifedipin...vs) kullanılmaktadır.

ACE inhibitörü, anjiotensin reseptör blokeri (ARB), uzun etkili kalsiyum kanal blokeri veya tiyazid grubu diüretikler çocuk ve adolesanlarda hipertansiyonun başlangıç farmakolojik tedavisinde başlanması önerilmektedir. Yetişkinlerde diğer gruplara göre daha iyi sonuçları olmasına rağmen çocuklarda yan etkileri nedeniyle başlangıç tedavisi olarak beta bloker kullanımı önerilmemektedir. KBH veya DM olan hipertansif çocuklarda beraberinde proteinüri de varsa, mutlak bir

kontrendikasyon olmadığı sürece başlangıç tedavisi olarak ACE inhibitörü veya ARB başlanması düşünülmelidir(18).

HT'li bir çocuk veya ergenin tedavisi, hedef KB'ye ulaşmak zor olabileceğinden, sürekli izleme gerektirmektedir(152). İlaç tedavisine başlama kararı verildikten sonra, hedef kan basıncına ulaşılan kadar doz ayarlaması ve/veya ikinci veya üçüncü bir ajanın eklenmesi için hasta sık sık (4-6 haftada bir) kontrole çağrılmalıdır. Hedef kan basıncı değerlerine ulaşıldıktan sonra kontrol zamanı 3-4 ay olarak açılabilir. Sadece yaşam tarzı değişikliği ile takibe karar verilen hastalarda ise takip zamanı 3-6 ay olarak önerilmiştir. Böylece yaşam tarzı değişikliğine uyum güçlendirilebilir ve ilaca başlama ihtiyacı yeniden değerlendirilebilmektedir(18).

Antihipertansif ilaçlarla tedavi edilen hastalarda, KB kontrolünün daha iyi değerlendirilmesi için sıklıkla evde KB ölçümü kullanılmaktadır. KB kontrolünü değerlendirmek için AKBİ'de kullanılabilir. Özellikle KBH'i olan hastalarda AKBİ önem arz etmektedir(18).

Hastalar muayene sırasında tedaviye uyum ve kullanılan ilaca bağlı herhangi bir yan etki açısından değerlendirilmelidir; bu değerlendirmeler hastanın kullanmakta olduğu ilaca bağlı olarak değişebilir. Kullanılan bazı ilaç türlerinde muayene kontrolleri sırasında laboratuvar testleriyle değerlendirme yapmak gerekmektedir. (diüretik tedavi kullanan hastalarda elektrolit izleme...vs). Etkili tedavi, hem farmakolojik tedaviye uyum hem de yaşam tarzı değişikliklerinin birlikte uygulanmasına bağlı olacağından, yaşam tarzı değişikliklerine bağlılığı sürekli olarak güçlendirmek de önemlidir. Hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı olduğu bilinen hastalarda, Görüntüleme Değerlendirmesi, Ekokardiyografi açısından da yeniden değerlendirilmelidir(18).

### **2.3.3. Tedavi Dirençli HT**

En az 1 tanesi diüretik olmak şartıyla farklı ilaç gruplarından 3 veya daha fazla antihipertansif ajanla maksimum dozdan tedaviye rağmen kan basıncının sürekli yüksek seyretmesi tedaviye dirençli HT olarak tanımlanır. Tedavi dirençli HT'li hastaların doğru tanımlanması için, hastaların evde mevcut tedaviye

uyumundan emin olunması ve AKBİ ile tedavi direncinin doğrulanması gerekmektedir(18).

Dirençli HT' i olan hastaların tedavisi öncelikle tuz alımına sınırlandırma getirilmesini KB'yi yükselttiği daha önceden bilinen maddelerin kullanımının kısıtlandırılmasını, önceden teşhis edilmemiş ikincil HTN nedenlerinin tanımlanmasını, mevcut tedavinin optimizasyonunu içerir gereklilik halinde ek ajanların eklenmesi de düşünülmelidir(153). Son yapılan klinik çalışma verilerine göre, dirençli HT'li erişkin hastalarda hem tedavi edilmemiş hiperaldosteronizm hem de sıvı yüklenmesini gidermeye yardımcı olmasından dolayı dirençli HT'de aldosteron antagonistlerini(spironolakton) optimal ek ajan olarak gösterilmektedir(154, 155).

Şu anda, pediatrik hasta popülasyonunda gerçekten tedaviye dirençli HT'nin var olup olmadığına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Bu sebeple dirençli HT' i olan erişkinlerde etkili olduğu kanıtlanmış benzer değerlendirme ve benzer yönetim stratejilerinin tedaviye direnç gösteren çocuk ve ergenlerde de uygun olabileceği düşünülmektedir(18).

#### **2.4. Hipertansiyon ve Genetik**

Kan basıncı düzenlenmesi; birçok sistem tarafından kontrol edilen geniş bir mekanizma ile düzenlenmektedir. Bu mekanizmalarda yer alan çoklu genler, kan basıncının düzenlenmesine katkı sağlamaktadır. Özellikle bu gen bölgelerindeki varyantların tanımlanması kan basıncı ve hipertansiyonun genetik çalışmalarının hedefi haline gelmiştir.

Primer Hipertansiyon genetiği tuza duyarlı ve tuza dirençli başlıkları ile ayrılacak olursa ortalama %40 ı tuz dirençli ortalama %60'ı tuza duyarlı olarak sınıflandırılabilir. Tuza duyarlı hipertansiyon başlığı incelenecek olursa bu başlık altında çeşitli mekanizmaların rol aldığı görülmektedir. En sık olarak da renin-angiotensin-aldosteron sistemindeki (RAAS) disfonksiyona bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. RAAS negatif volüm dengesiyle ilişkili olduğu için tuza duyarlı başlığı altındaki grubun çoğunluğunu baskılanmış renin ve baskılanmış plazma renin aktivitesi ile ilişkili olan grup oluşturmaktadır. Bu nedenle tuza duyarlı hipertansiyon ile ilişkili olan grup düşük renin düzeyi ve normal/yüksek

renin düzeyi olmak üzere 2 başlığa daha ayrılmıştır. Normal renin aktivitesi ile ilişkili grupta Caveolin-1 geni varyantları (CAV-1), Striatin geni (STRN) ve AGT/NM geni varyantları yer almaktadır. Düşük renin aktivitesi ile ilişkili grupta B2 adrenerjik reseptör geni varyantları (ADRB2), Sitokrom P450 ailesi CYP11B2 ve CYP17A1, endotelin-1 geni (EDN1), östrojen reseptörü B geni (ESR2), Lisine özgü demetilaz 1 geni (LSD1), serum ve glukokortikoid ile indüklenebilir kinaz-1 geni (SGK1) ve Adducin-1 geni (ADD-1) yer almaktadır (156).

Caveolinler, kaveola oluşturmak için kolesterol ve sfingolipitlerle birleşen bir protein ailesidir. Caveolin-1 (CAV-1) geninin varyantlarının hipertansiyonla olan ilişkisi daha çok metabolik sendrom üzerinden olduğu gösterilmiştir (157).

Renin geni (REN), böbreğin jukstaglomerüler aparatında bulunan ve buradan salgılan renin enzimi ile ilişkilidir. Bu enzim aynı zamanda kalp, yağ ve adrenal gibi birçok dokudan sentezlenir. Renin substrat olarak anjiotensinojeni kullanarak anjiotensinojeni anjiotensin-1'e dönüştürür. Anjiotensin-1 genelde aktif değildir. Bu genin aktif ürünü vazokonstriksiyon ve aldosteron salgısının artırması sonucunda hipertansiyon ile ilişkili olabileceği söylenmektedir (158, 159).

Striatin, kalmodulin ve fosfataz 2a'ya bağlanır. eNOS ve MAPK'yı düzenler (160). Steroidler ve estrojen reseptörünün etkisine aracılık ettiği gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda da striatin geni (STRN) polimorfizmleri ile kan basıncı yüksekliği arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir (161, 162).

Adducin-1 (ADD-1) genindeki Adducin ailesi 3 proteinden ( $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ ) oluşur. Protein Kinaz A için substrat olan adducin etkisini kalmoduline bağlanarak gösterir. Adducin aktine bağlı hücre iskeletindeki rolünün dışında hücreler arasında iletişim, hücreler arası sinyal iletimi ve hücre migrasyonu gibi görevleri de mevcuttur (163). ADD-1 geni polimorfizmlerinin hipertansiyon ile yüksek oranda ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. İlk olarak 1995 yılında yapılan bir çalışmada bu durum vurgulanmıştır (164).

CYP11B2, Aldosteron yolağındaki son enzim olan aldosteronu kodlamaktadır. Normal şartlarda düşük sodyum ve yüksek potasyum durumunda

salgılanmaktadır. Bu enziminin varyantlarına bağılı olarak salgılanması tuza duyarlı hipertansiyon ile ilişkili olabileceğini göstermiştir(164-166).

CYP17A1, steroidlerin ve glukokortikoidlerin sentezinde önemli bir adım olan hidroksillenme görevini yerine getirmektedir. Progesteron ve pregnenolonu hidroksillemektedir. 17-OH progesteron enzimatik süreçle kortizole dönüşmektedir. Bu enzimin eksikliğiyle 11-deoksikortikosteron ve aldosteron gibi mineralokortikoid salgısında artış olmakta ve hipertansiyonun eşlik ettiği konjenital adrenal hiperplazi durumu gelişmektedir(167, 168).

Güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 proteini EDN1 geni tarafından kodlanmaktadır. Bu protein vasküler, endotel ve düz kas hücreleri tarafından salgılanmaktadır(169). Bu gendeki bozukluklar kardiyovasküler hastalıklar, obezite, renovasküler hastalıklar, hipertansiyon gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir(170).

Genç kadınlarda hipertansiyon sıklığı erkekler ve ileri yaşta kadınlar göre daha nadirdir. Bunun sebeplerinden biri olarak da ilerleyen yaşlarda menapoza bağılı östrojen çekilmesi düşünülmektedir. Östrojen reseptöründeki mutasyonlarında hipertansiyon riskinde artış ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Östrojen, östrojen reseptörü  $\alpha$ (ER  $\alpha$ ), östrojen reseptörü  $\beta$  ( ER  $\beta$ ) ve G proteini reseptörüyle etkileşerek etki etmektedir. ER  $\beta$  genellikle damar duvarından eksprese edilir ve östrojenin bağlanması sonucu vazodilatasyona sebep olur. Östrojen reseptörü  $\beta$  geni ( ESR2 ) de bu reseptörü kodlama genidir(171, 172).

Anjiotensin Converting Enzim (ACE) geni, anjiotensin 1'in anjiotensin 2'ye dönüşümünü sağlayan enzimi eksprese eden gendir. Anjiotensin 2 vazokonstriktör etkisi ve aldosteron salgılatıcı etkisi olmasından dolayı hipertansiyon ile ilişkisi sürekli araştırılmış olan ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi açısından tartışılan bir gendir(173). ACE geni etkisini sadece anjiotensin üzerinden vazokonstriksiyon ile değil iyi bir vazodilatör olan bradikininin inaktive ederek de yapmaktadır(173) .

Bradikinin reseptörü B2 geni ( *BDKRB2* ) Bradikinin reseptörü B2 proteinini kodlamaktadır. Bu reseptör güçlü bir vazodilatördür ve bu etkisini nitrik oksit sentezi üzerinden ve güçlü bir vazodilatör olarak bilinen bradikinin üzerinden

yapmaktadır(174, 175). Hipertansif hastalarda *BDKRB2*'ni değerlendiren fazla çalışma bulunmamaktadır. *BDKRB2 polimorfizmi* 'nin hipertansiyon ile ilişkisi olduğunu söyleyen 3 çalışma bulunmaktadır(176-178). Aksini söyleyen 1 çalışma bulunmaktadır(179).

Elektrojenik sodyum bikarbonat yardımcı taşıyıcı 4 geni (*SLC4A5*) Sodyum bikarbonat taşınımını sağlayan hücre içi pH regülasyonunu sağlayan taşıyıcıyı kodlar. Bazı yapılan çalışmalar *SLC4A5* genindeki varyantların hipertansiyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir(180, 181).

WNK lizin eksikliği olan protein kinaz 1 geni (*WNK1*) psödohipoaldosteronizm tip 2 olarak da belirtilen Gordon hiperkalemi-hipertansiyon sendromu monogenik bir hipertansiyon sendromu ile ilişkilidir. Buradaki mutasyonun sodyum retansiyonuna neden olarak hipertansiyonu tetiklediği düşünülmektedir(182, 183).

Anjiyotensin reseptörü tip I geni (*AGTRI*), Anjiyotensin reseptörü tip I'i kodlar. Bu reseptöre anjiyotensin 2 gibi proteinler ve bu proteinin benzerleri bağlanır. Bu bağlanmayla birlikte renal sodyum retansiyonu, vazokonstriksiyon, aldosteron salgılanmasında artış, renin sekresyonunda baskılanma gibi durumlar gerçekleşir(184, 185). Bu genin hipertansiyon ile ilişkisini açıklayan hipotez şu şekildedir: *AGTRI* geninin aktivitesinin artması ile birlikte anjiyotensin reseptörü tip I'in aktivitesi artar. Sonuç olarak vazokonstriksiyon ve hipertansiyon gelişir(185).

Fibroblast büyüme faktörü 5 geni (*FGF5*), fibroblast büyüme faktörü 5 (*FGF5*) isimli proteini kodlar. Bu protein hücre büyümesi, doku iyileşmesi, tümör invazyonu gibi olaylarda yer alır(186). Yapılan büyük bir çalışmada *FGF5* geni ile hipertansiyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir(187).

Antihipertansif ilaçların etki mekanizmaları üzerinden hedef aldığı proteinleri kodlayan gen bölgelerini inceleyen 86588 kişiden oluşan 2011 yılında yapılan bir çalışmada 30 adet gen araştırılmıştır. Bu genler Renal İyon Kanalı üzerine etki ederek, Aldosteron Sinyali üzerinden, Katekolamin Yolağı üzerinden, İyon Kanal Regülasyonu ile Vazokonstriksiyon ve İnflamasyonu tetikleyerek etki etmektedir(12) .

Son zamanlarda yapılan çalışmalar ve araştırmalar adreno reseptör tiplerinin daha iyi tanınmasını sağlamıştır(188) .  $\beta$ -adrenerjik reseptörler 3 tipte

tanımlanmıştır.  $\beta 1$  reseptörü özellikle kalp kasında bulunmaktadır. Kalp kası üzerinde pozitif kronotrop, pozitif inotrop ve AV düğümde iletimi hızlandırmak gibi etkileri mevcuttur.  $\beta 2$  reseptörü, karaciğer, akciğer, periferik kan damarları, uterus ve böbrek gibi bir çok yerde bulunmaktadır.  $\beta 2$  reseptörü düz kas dokusunda bronşlarda, genitoüriner sistemde, gastrointestinal sistemde ve damarlarda gevşemeye neden olmaktadır. İskelet kasında bulunan  $\beta 2$  reseptörü ise glikojenolizi artırma ve potasyumu hücre içine sokma gibi mekanizmalara neden olmaktadır. Karaciğer dokusunda bulunan  $\beta 2$  reseptöründe glikojenolizi artırmanın yanında glukoneogenezi de artırma etkisi mevcuttur. Pankreastaki  $\beta 2$  reseptörü ise insülin ve glukagon salgılanması üzerine etki ederek ve son olarak tiroid dokusundaki  $\beta 2$  reseptörü ise T4'ün T3'e dönüşmesine neden olarak etki etmektedir.  $\beta 3$  reseptörü ise yağ dokusu üzerine etki ederek lipolizi artırmakta ve termogenezi artırmaktadır(189, 190) .

$\beta$ -adrenerjik reseptörler (ADRB1 ve ADRB2); epinefrin, norepinefrin ve  $\beta$ -bloker ilaçlar dahil olmak üzere çeşitli endojen ve farmakolojik maddelerin hedefidir. Kardiyak kontraktilite ve kalp hızı gibi kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine etkileri mevcuttur. ADRB1'in *rs1801253*, *Arg389Gly* varyantının yapılan çalışmalarda  $\beta$ -bloker tedavisine kan basıncı yanıtını değiştirdiği ve ayrıca tedaviden sonraki sonuçları etkilediği bildirilmiştir(191-193) .

G-protein-bağlı bir reseptör olan  $\beta 2$ -adrenerjik reseptörün (ADRB2), insanlarda kan basıncının düzenlenmesinde rol oynadığı kabul edilmektedir. ADRB2; vasküler direnç, renin salınımı ve renal sodyum atılımı üzerindeki etkileriyle kan basıncının düzenlenmesinde potansiyel bir rol oynamaktadır. ADRB2 geninin varyantları, vazodilatasyonu azaltarak damar direncinin artmasına yol açıp hipertansiyona neden olabilmektedir(13, 14) .

ADRB2 genindeki A46G polimorfizminin, Kuzey Han Çin popülasyonunda esansiyel hipertansiyon riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. C47T ve C79G polimorfizimleri ile esansiyel hipertansiyon riski arasındaki ilişkiyi netleştirmek için farklı etnik kökenlere göre sınıflandırılmış daha büyük vaka kontrol çalışmaları yapılması gerektiği sonuçlanmıştır(194).

2012 yılında Çin'de yapılan 11 çalışmayı içeren meta-analizde A46G polimorfizmi için toplam 2058 vaka ve 1459 kontrol tanımlanmış, C79G polimorfizmi için

toplam 2219 vaka ve 1495 kontrol tanımlanmıştır. Sonuç olarak, Çinli Han popülasyonu arasında hipertansiyon riski ile A46G arasında önemli bir ilişki olduğu ancak C79G polimorfizmi ile ilişki olmadığı gösterilmiştir(195) .

2020 yılında ADRB2 A46G polimorfizmi ile Çin popülasyonunda esansiyel hipertansiyon riski arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan bir meta-analizde 3390 vaka ve 2528 kontrol grubu olmak üzere 5 etnik grubu (Han, Hani, Kazak, Uygur ve Tibet Çin nüfusu) içeren 16 çalışma dahil edilmiştir. Etnik grupların farklı genetik geçmişleri olması, araştırmalar arası büyük heterojenliğe ve nüfus temelli grupta, Çinli azınlık grubunda olumsuz sonuçlara neden olabileceği belirtilmekle birlikte ADRB2 A46G polimorfizminin Çin popülasyonunda esansiyel hipertansiyon riskini artırabileceği belirtilmiştir. Çin popülasyonundaki azınlık grupları için ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir(14) .

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Tanımı ve Sayısı

Çalışmamıza Şubat 2022 ile Şubat 2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Nefroloji polikliniklerine başvuran esansiyel hipertansiyon tanısı ile takip edilen ya da yeni esansiyel hipertansiyon tanısı almış 5-18 yaş arası hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmak istemeyen ya da daha sonradan hipertansiyona neden olan sekonder neden tespit edilmiş olan hastalar çalışmadan çıkarılmış ve hasta grubuna 80 hasta ile devam edilmiştir. Kontrol grubuna herhangi bir sebeple Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Genel Polikliniğine başvuran bilinen ek hastalığı olmayan ve ofis kan basıncı ölçümünde de hipertansiyonu olmayan 5-18 yaş aralığında 66 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edildiği anda herhangi bir sebeple yapılmış Ekokardiyografisi olan kişilerin bu verileri de çalışmaya kaydedilmiştir. Bunun dışında hasta ve kontrol grubunun demografik verileri, hastalıkla ilgili tanı tarihi, tedavi tarihi, tedavi süresi, aldığı tedaviler eşlik eden hastalıklar önceden kaydedilmiş olan poliklinik verileri kullanılarak elde edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun poliklinik ziyareti sırasında boy ve kiloları ölçülmüş bu verilerle boy-kilo persentilleri ve VKİ hesaplanarak kaydedildi. Hastanın hastalık süreci ile ilgili verileri toplanırken hastalara numara verilerek hasta kimlik bilgilerinin paylaşılmamasına özen gösterilmiştir. Tüm hasta ve kontrol grubuna alınan hastalara çalışma hakkında bilgi verilmiş ve bu kişilerin ailelerinden onam alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların onamları alındıktan sonra genetik varyant çalışılmak üzere periferik kandan 5ml etilendiamin tetra asetik asit (EDTA)'lı tüpe kanları alındı. Kanlar +4°C'de Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Genetik Hastalıklar Tanı Merkezinde uygun koşullarda saklanmıştır.

Çalışmamız için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.12.2021 tarihli 934 numaralı kararı ile onay alınmıştır.

Çalışmamız için Merkez Laboratuvarı Genetik Hastalıklar Tanı Merkezinde bulunan cihazların mesai saatleri dışında poliklinik/klinik çalışma düzenini aksatmayacak şekilde DNA izolasyonu, PCR Kabineti ve Real Time PCR cihazlarının kullanımı için cihaz kullanım izni alınmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların demografik bilgileri ile birlikte geçmiş hastalık bilgisi, geçmiş poliklinik verilerine ulaşmak için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliğinden veri kullanım izni alınmıştır.

### **3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi**

Hasta grubunun ve kontrol grubunun hedef gen bölgelerindeki DNA varyantlarının incelenmesi ve değerlendirilmesi, Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyeleri eşliğinde Sağlık Bilimleri Araştırma Uygulama Merkezi (SBAUM) ve Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi (GHDM) altyapısı kullanılarak gerçekleştirildi.

#### **3.2.1. Kan Örneği Alınması ve DNA Eldesi:**

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarından, hastaneye başvuruları sırasında 5 ml periferik venöz kan örneği etilendiamin tetra asetik asit (EDTA)'lı tüpe alındı ve genetik çalışma yapılınca kadar +4°C'de Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Genetik Hastalıklar Tanı Merkezinde uygun koşullarda saklandı. Kan örneklerinden silika kolon yöntemiyle DNA izolasyonu yapıldı. DNA kalitesi ve miktarı spektrofotometri yöntemiyle ölçüldü. Uygun miktar ve kalitedeki izole DNA'lar varyant analizi yapılana kadar -20°C saklandı. DNA örneklerinden ADRB2 reseptörü üzerindeki A46G polimorfizmi (rs1042713) hedef varyantı incelendi.

### 3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun standart ve doku doppler EKO görüntüleri Üniversitemiz Çocuk Kardiyoloji bölümünde deneyimli tek kişi tarafından Vivid 7 Pro, Norveç, Horten EKO cihazı ile yapılmıştır. Bu EKO cihazlarının 3 MHz probaları kullanılmıştır. Çalışmaya katılan kişilerin EKO'ları hasta sol yan pozisyonda yatarken alınmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında öncelikle standart Ekokardiyografileri yapıldı, iki boyutlu ve M-mode EKO ile ejeksiyon fraksiyonu, kalp boşluklarının çapları, bölgesel kontraktıl anormallikleri, sistolik ve diyastolik çap ve volümleri ve fraksiyonel kısalma değerlendirilmiştir.

M-Mod ölçümleri ile İnterventriküler septum diyastol sonu kalınlığı (İVSd), sol ventrikül kavitesinin diyastol sonu ölçümleri (LVIDd) ve sol ventrikül arka duvar duvar kalınlığı (LVPWd) ölçümleri alınmıştır. Bu ölçümler parasternal uzun eksen de papiller kas düzeyinden alınmıştır.

Hastaların diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla hastaların doku dopplerleri de yapılmıştır. E', A', S' dalgaları incelenmiş, IVRT, IVCT süreleri tespit edilmiş ve MPI hesaplanmıştır.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler, IBM SPSS 25.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Veri setindeki incelenen 146 olgunun bilgileri analiz edilmiştir. Betimleyici istatistikler için sıklığı gösteren frekans, ortalama, ortanca, yüzde, ortanca  $\pm$ SS değerlendirmeleri yapıldı. Normal dağılımlar Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiş ayrıca Çarpıklık ve Basıklık değerlerinin  $\pm$ 1 kriteri içerisinde barınıp barınmadığını kriter alınarak normallik çıkarımı yapılmıştır. Normal dağılımın gözlenmediği durumlarda non-parametrik analizler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ki-kare testi ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Parametrik testlerde 2 grup karşılaştırması olduğu taktirde Student T testi kullanılmıştır.

Ki-kare testi sonuçlarına dayanarak farklılığa yol açan grupları belirlemek için Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Analizlerde, p değeri 0.05'ten küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamıza hipertansiyon tanısı ile tanımlanan 80 hasta ve 66 kontrol katılımcısı olmak üzere toplam 146 çocuk dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri aşağıdaki tablo 4.1. ve tablo 4.3. üzerinden izlenebilir.

**Tablo 4.1: Hasta grubu tanımlayıcı özellikler**

|                                |             | N  | Yüzde (%) |
|--------------------------------|-------------|----|-----------|
| <b>Cinsiyet</b>                | Erkek       | 53 | 66,30     |
|                                | Kız         | 27 | 33,80     |
| <b>Obezite</b>                 | Yok         | 38 | 47,50     |
|                                | Fazla tartı | 16 | 20,00     |
|                                | Obez        | 9  | 11,25     |
|                                | Morbid obez | 14 | 17,50     |
| <b>Diyastolik Disfonksiyon</b> | Var         | 17 | 38,10     |
|                                | Yok         | 27 | 61,90     |
| <b>Ekoya Göre SVH Varlığı</b>  | Var         | 43 | 53,80     |
|                                | Yok         | 37 | 46,30     |

Hasta grubunda 53 Erkek (%66,3) ve 27 kız (%33,8) bulunmaktadır. Olguların 38 (%47,50) obezite sorunu bulunmazken, 16'sı (%20) fazla tartı, 9'u (%11,25) obezite ve 14'ü (%17,5)'i morbid obezite sorunu yaşamaktadır. Diyastolik fonksiyonları değerlendirilenlerin 17'sinde (%38,10) diyastolik disfonksiyon saptanmıştır. Olguların 43'ünde (%53,80) ekoya göre SVH varlığı görülmüştür.

**Tablo 4.2: Hasta grubu tanımlayıcı özellikleri-2**

|                                     | Ortalama | SS    | Min.   | Max.   |
|-------------------------------------|----------|-------|--------|--------|
| <b>Yaş</b>                          | 15,41    | 2,76  | 6,15   | 19,38  |
| <b>Boy</b>                          | 163,63   | 15,31 | 113,50 | 195,00 |
| <b>Kilo</b>                         | 73,12    | 27,48 | 19,00  | 145,00 |
| <b>BMI</b>                          | 26,71    | 7,75  | 14,00  | 47,35  |
| <b>BMI Standart Sapması</b>         | 1,25     | 1,61  | -2,03  | 3,94   |
| <b>Vücut Yüzey Alanı</b>            | 1,77     | 0,37  | 0,76   | 2,50   |
| <b>Vücut Yüzey Alanı(Max: 1,73)</b> | 1,61     | 0,22  | 0,76   | 1,73   |
| <b>Sol Ventrikül Kütlesi</b>        | 177,17   | 60,71 | 57,00  | 352,00 |

Hastaların yaşları ortalama 15,41 olup, yaş değerleri 6,15 ile 19,38 arasında değişmektedir. Boy ölçümleri ortalama 163,63 cm olup, minimum 113,50 cm ve maksimum 195,00 cm olarak kaydedilmiştir. Kilo değerleri incelendiğinde, katılımcıların ortalama kilosu 73,12 kg'dır ve kilo değerleri 19,00 kg ile 145,00 kg arasında değişmektedir. BMI (Vücut Kitle İndeksi) değerleri ortalama 26,71 olup, 14,00 ile 47,35 arasında değişen bir dağılım göstermektedir. BMI standart sapması, -2,03 ile 3,94 aralığında değişen değerlerle ifade edilmiştir. Vücut yüzey alanı ölçümleri ortalama 1,77 olup, 0,76 ile 2,50 arasında değişmektedir. Özel olarak belirtilen durum için (Max:1,73) vücut yüzey alanı ortalama 1,61'dir ve minimum 0,76, maksimum ise 1,73 olarak kaydedilmiştir. Son olarak, sol ventrikül kütlesi ortalama 177,17 olup, 57,00 ile 352,00 arasında değişen bir dağılıma sahiptir.

**Tablo 4.3: Kontrol grubu tanımlayıcı özellikler**

|                                |             | N  | Yüzde (%) |
|--------------------------------|-------------|----|-----------|
| <b>Cinsiyet</b>                | Erkek       | 43 | 65,20     |
|                                | Kız         | 23 | 34,80     |
| <b>Obezite</b>                 | Yok         | 57 | 86,36     |
|                                | Fazla tartı | 6  | 9,09      |
|                                | Obez        | 1  | 1,52      |
|                                | Morbid obez | 1  | 1,52      |
| <b>Diyastolik Disfonksiyon</b> | Var         | 10 | 24,90     |
|                                | Yok         | 30 | 75,10     |
| <b>Ekoya Göre SVH Varlığı</b>  | Var         | 5  | 7,60      |
|                                | Yok         | 61 | 92,40     |

Tablo 4.3, kontrol grubundaki bireylerin tanımlayıcı özelliklerini göstermektedir. Grupta toplamda 66 katılımcı bulunmaktadır. Cinsiyet dağılımına bakıldığında, katılımcıların %65,2'si (43 kişi) erkek ve %34,8'i (23 kişi) kızdır. Obezite durumuna göre incelendiğinde, katılımcıların %86,36'sında (57 kişi) obezite bulunmamaktadır. %9,09'u (6 kişi) fazla tartı, %1,52'si (1 kişi) obez ve %1,52'si (1 kişi) morbid obezite sorunu yaşamaktadır. Diyastolik disfonksiyon varlığına göre değerlendirildiğinde, katılımcıların %24,90'unda (10 kişi) diyastolik disfonksiyon tespit edilirken, %75,10'inde (30 kişi) diyastolik disfonksiyon bulunmamaktadır. Ekoya göre sol ventrikül hipertrofisi (SVH) varlığı incelendiğinde ise, katılımcıların %7,6'sında (5 kişi) SVH tespit edilmiştir ve %92,4'ünde (61 kişi) SVH bulunmamaktadır.

Kontrol grubundaki katılımcıların yaş ortalaması 14,63 olup, yaş değerleri 6,49 ile 19,42 arasında değişmektedir. Boy ölçümleri ortalama 160,47 cm olup, minimum 115,50 cm ve maksimum 193,00 cm olarak kaydedilmiştir. Kilo değerleri incelendiğinde, katılımcıların ortalama kilosu 53,08 kg'dır ve kilo değerleri 18,60 kg ile 160,00 kg arasında değişmektedir. BMI (Vücut Kitle İndeksi) değerleri ortalama 19,88 olup, 13,89 ile 42,95 arasında değişen bir dağılım göstermektedir.

BMI standart sapması -0,33 ile 2,88 aralığında değişen değerlerle ifade edilmiştir. Vücut yüzey alanı ölçümleri ortalama 1,49 olup, 0,75 ile 2,59 arasında değişmektedir. Özel olarak belirtilen durum için (Max: 1,73) vücut yüzey alanı ortalama 1,44'tür ve minimum 0,75, maksimum ise 1,73 olarak kaydedilmiştir. Son olarak, sol ventrikül kitlesi ortalama 122,92 olup, 35,00 ile 332,00 arasında değişen bir dağılıma sahiptir.

**Tablo 4.4: Kontrol grubu tanımlayıcı özellikleri-2**

|                                     | Ortalama | SS    | Min.   | Max.   |
|-------------------------------------|----------|-------|--------|--------|
| <b>Yaş</b>                          | 14,63    | 3,30  | 6,49   | 19,42  |
| <b>Boy</b>                          | 160,47   | 17,26 | 115,50 | 193,00 |
| <b>Kilo</b>                         | 53,08    | 22,08 | 18,60  | 160,00 |
| <b>BMI</b>                          | 19,88    | 5,04  | 13,89  | 42,95  |
| <b>BMI Standart Sapması</b>         | -0,33    | 2,88  | -4,70  | 19,00  |
| <b>Vücut Yüzey Alanı</b>            | 1,49     | 0,34  | 0,75   | 2,59   |
| <b>Vücut Yüzey Alanı (Max:1,73)</b> | 1,44     | 0,27  | 0,75   | 1,73   |
| <b>Sol Ventrikül Kütlesi</b>        | 122,92   | 48,03 | 35,00  | 332,00 |

**Tablo 4.5: Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Betimleyici Özellik Karşılaştırması**

|                      | YAŞ     |         | BOY     |         | KİLO    |         |
|----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                      | Ort.    | SS      | Ort.    | SS      | Ort.    | SS      |
| <b>Hasta Grubu</b>   | 15,4061 | 2,75981 | 163,632 | 15,3148 | 73,1167 | 27,4785 |
| <b>Kontrol Grubu</b> | 14,6336 | 3,30356 | 160,474 | 17,2612 | 53,0848 | 22,0827 |
| <b>p</b>             | = ,126  |         | = ,248  |         | < ,001  |         |

Tablo 4.5, hasta ve kontrol grupları arasında yaş, boy ve kilo gibi betimleyici özelliklerin karşılaştırmasını göstermektedir. Tablo 4.5'de yer alan p değerleri, istatistiksel anlamlılık düzeyini göstermektedir. Yaş ve boy özelliklerinde p değerleri (sırasıyla 0,126 ve 0,248) 0,05 anlamlılık düzeyinden büyük olduğu için iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak, kilo özelliğindeki söz

konusu olduğunda gruplar arasında anlamlı fark bulunmuş, hasta grubunun kontrol grubuna kıyasla daha yüksek kilo değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir.

#### 4.2. Hasta ve kontrol grubunun ADRB2 rs1042713 varyantı dağılımı

**Tablo 4.6: Genetik Varyant Sonucu**

| <b>Hasta Türü</b>    |                  | <b>Frekans</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|----------------------|------------------|----------------|------------------|
| <b>Hasta Grubu</b>   | Homozigot WT     | 8              | 10,00            |
|                      | Heterozigot      | 40             | 50,00            |
|                      | Homozigot Mutant | 32             | 40,00            |
|                      | Toplam           | 80             | 100,00           |
| <b>Kontrol Grubu</b> | Homozigot WT     | 17             | 25,76            |
|                      | Heterozigot      | 33             | 50,00            |
|                      | Homozigot Mutant | 16             | 24,24            |
|                      | Toplam           | 66             | 100,00           |

Hasta grubundakilerin %40'ı (32 kişi) homozigot mutant, %50'si (40 kişi) heterozigot ve %10'u (8 kişi) homozigot WT durumundadır. Kontrol grubunda ise %24,24'ü (16 kişi) homozigot mutant, %50'si (33 kişi) heterozigot ve %25,76'sı (17 kişi) homozigot WT olarak sınıflandırılmıştır.

### 4.3. Rs1042713 varyantı ile cinsiyet ilişkisi

**Tablo 4.7: Genetik Varyant Sonucu ile Cinsiyet İlişkisi (Dominant Modelleme)**

|                        |                                 |                                  | Cinsiyet |       | Toplam |
|------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------|-------|--------|
|                        |                                 |                                  | Erkek    | Kadın |        |
| Genetik Varyant Sonucu | Heterozigot ve Homozigot Mutant | N                                | 80       | 41    | 121    |
|                        |                                 | % Genetik Mutasyon Sonucu İçinde | 66,1%    | 33,9% | 100,0% |
|                        | Homozigot WT                    | N                                | 16       | 9     | 25     |
|                        |                                 | % Genetik Mutasyon Sonucu İçinde | 64,0%    | 36,0% | 100,0% |
| Toplam                 |                                 | N                                | 96       | 50    | 146    |
|                        |                                 | % Genetik Mutasyon Sonucu İçinde | 65,8%    | 34,2% | 100,0% |

$X^2 = ,041, p = ,839$

Genetik mutasyon sonucu ile cinsiyet ilişkisi dominant modele göre incelenmiş, bulgularda homozigot WT veya Heterozigot ve Homozigot Mutant olma ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

**Tablo 4.8: Varyant İçeren Allel Sayısı ile Cinsiyet İlişkisi**

|                             |   |                       | Cinsiyet |       | Toplam |
|-----------------------------|---|-----------------------|----------|-------|--------|
|                             |   |                       | Erkek    | Kadın |        |
| Varyant İçeren Allel Sayısı | 0 | N                     | 16       | 9     | 25     |
|                             |   | % Allel sayısı içinde | 64,0%    | 36,0% | 100,0% |
|                             | 1 | N                     | 51       | 22    | 73     |
|                             |   | % Allel sayısı içinde | 69,9%    | 30,1% | 100,0% |
|                             | 2 | N                     | 29       | 19    | 48     |
|                             |   | % Allel sayısı içinde | 60,4%    | 39,6% | 100,0% |
| Toplam                      |   | N                     | 96       | 50    | 146    |
|                             |   | % Allel sayısı içinde | 65,8%    | 34,2% | 100,0% |

$X^2 = 1,189, p = ,552$

Tüm çalışma grubunda cinsiyet ve mutasyon içeren allel sayısı incelenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşılmamıştır  $p > ,05$ . Aynı durum, sağlıklı allel sayısı için de geçerlidir ( $X^2 = 1,189, p = ,552$ ).

**Tablo 4.9: Cinsiyet ile varyant ilişkisinin allel frekansına göre değerlendirilmesi**

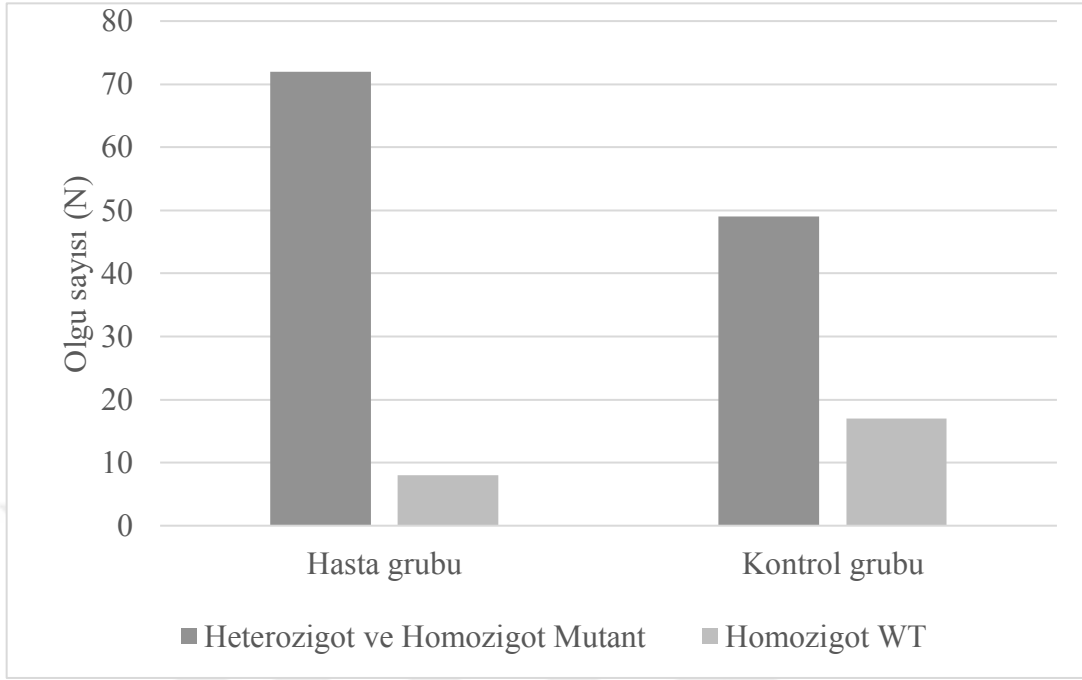
|   | Erkek     | Kadın     | Toplam     |
|---|-----------|-----------|------------|
| Homozigot wt                                | 16        | 9         | 25         |
| Heterozigot                                 | 51        | 22        | 73         |
| Homozigot Mutant                            | 29        | 19        | 48         |
| <b>Toplam</b>                               | <b>96</b> | <b>50</b> | <b>146</b> |
| Wt Allel                                    | 83        | 40        | 123        |
| Mutant Allel                                | 109       | 60        | 169        |
| <b>Frekans</b>                              | <b>57</b> | <b>60</b> | <b>58</b>  |
| <b><math>X^2 = 0,281, p = 0,5959</math></b> |           |           |            |

Cinsiyet ile genetic variant ilişkisi allel frekansına göre de kıyaslanmış arada anlamlı ilişki bulunmamıştır. ( $p > 0,05$ )

#### **4.4. Çalışma grubu (hasta + kontrol) ADRB2 rs1042713 genotip**

##### **dağılımı karşılaştırılması (dominant modele göre)**

Çalışmanın amaçları dahilinde, b2-adrenerjik reseptör gen varyantının genotip dağılımı karşılaştırılmıştır. Genetik karşılaştırmalarda heterozigot ve homozigot mutant birlikte gruplandırılmış ve homozigot WT ile karşılaştırılmıştır. Bulgulara göre hasta grubunda heterozigot ve homozigot mutant genetik olma ihtimali homozigot WT'ye kıyasla anlamlı bir şekilde daha yüksek görülmüştür ( $p < .05$ ).



**Şekil 4.1: Hasta ve kontrol grubunda ADRB2 varyant dağılımları**

**Tablo 4.10: Hasta Türü \* ADRB2 Varyantı Karşılaştırılması (Dominant Model)**

|  |               |                             | ADRB2 rs1042713                 |              |
|--|---------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------|
|  |               |                             | Heterozigot ve Homozigot Mutant | Homozigot WT |
| Hasta Türü                               | Hasta grubu   | N                           | 72                              | 8            |
|  |               | % Hasta sayısı içinde oranı | 90,0%                           | 10,0%        |
|  | Kontrol grubu | N                           | 49                              | 17           |
|  |               | % Hasta sayısı içinde oranı | 74,2%                           | 25,8%        |
| Toplam                                   |               | N                           | 121                             | 25           |
|  |               | % Hasta sayısı içinde oranı | 82,9%                           | 17,1%        |
| <b><math>X^2= 6,328, p = ,012</math></b> |               |                             |                                 |              |

#### 4.5. Çalışma grubu (hasta + kontrol) ADRB2 rs1042713 genotip dağılımına göre karşılaştırılması

Varyant içeren allel karşılaştırması analizi sonucuna göre hasta ve kontrol grupları arasında varyant içermeyen allel sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Bulgular, kontrol grubunda varyant içermeyen allel sayısının daha fazla olduğunu gösterir ( $p < ,05$ ). Yine, kontrol grubunda sağlam allel sayısı 2 olan olgu sayısı hasta grubuna kıyasla daha yüksek gözlenmiştir ( $p < ,05$ ).

**Tablo 4.11: Hasta Türü \* ADRB2 Varyantı İçeren Allel Karşılaştırılması**

|  |               |                             | VARYANT İÇEREN ALLEL SAYISI |       |       |
|--|---------------|-----------------------------|-----------------------------|-------|-------|
|  |               |                             | 0                           | 1     | 2     |
| Hasta Türü                               | Hasta grubu   | N                           | 8                           | 40    | 32    |
|  |               | % Hasta sayısı içinde oranı | 10,0%                       | 50,0% | 40,0% |
|  | Kontrol grubu | N                           | 17                          | 33    | 16    |
|  |               | % Hasta sayısı içinde oranı | 25,8%                       | 50,0% | 24,2% |
| Toplam                                   |               | N                           | 25                          | 73    | 48    |
|  |               | % Hasta sayısı içinde oranı | 17,1%                       | 50,0% | 32,9% |
| <b><math>X^2= 7,975, p = ,019</math></b> |               |                             |                             |       |       |

Hasta ve Kontrol grubuna dahil edilen tüm hastalar genetik varyant sonucunda içerdikleri toplam mutant allel sayısına göre karşılaştırıldığında hasta grubundaki toplam mutant allel sayısı anlamlı olarak kontrol grubundan daha fazla bulunmuştur. ( $p = ,019$ )

**Tablo 4.12: Hasta ve kontrol grubunun allel frekansına göre varyant ilişkisi**

|   | Hasta     | Kontrol   | Toplam     |
|---|-----------|-----------|------------|
| Homozigot wt                            | 8         | 17        | 25         |
| Heterozigot                             | 40        | 33        | 73         |
| Homozigot Mutant                        | 32        | 16        | 48         |
| <b>Toplam</b>                           | <b>80</b> | <b>66</b> | <b>146</b> |
| Wt Allel                                | 56        | 65        | 121        |
| Mutant Allel                            | 104       | 67        | 171        |
| <b>Frekans</b>                          | <b>65</b> | <b>51</b> | <b>59</b>  |
| <b><math>X^2=6,046, p = ,019</math></b> |           |           |            |

**4.6. Hasta grubu cinsiyeti ile ADRB2 rs1042713 varyantı genotip dağılımına göre karşılaştırılması**

Hasta grubu içinde ADRB2 rs1042713 varyantı genotip dağılımının, cinsiyetler arası karşılaştırılması yürütülmüştür. Bulgularda, hem varyant içeren allel frekansları ile cinsiyet arasında, hem de sağlam allel sayısı ile cinsiyet arasında anlamlı farklılaşma bulunmamıştır (tüm p'ler> ,05).

**Tablo 4.13: Hasta Grubunda Cinsiyet ADRB2 rs1042713 varyantı genotip Karşılaştırılması**

|   |       |                                | ADRB2 rs1042713<br>VARYANTI İÇEREN<br>ALLEL SAYISI |       |       |
|---|-------|--------------------------------|--|-------|-------|
|   |       |                                | 0  | 1     | 2     |
| Cinsiyet                                | Erkek | N                              | 5  | 27    | 21    |
|   |       | % Cinsiyet sayısı içinde oranı | 9,4%   | 50,9% | 39,6% |
|   | Kadın | N                              | 3  | 13    | 11    |
|   |       | % Cinsiyet sayısı içinde oranı | 11,1%  | 48,1% | 40,7% |
| Toplam                                  |       | N                              | 8  | 40    | 32    |
|   |       | % Cinsiyet sayısı içinde oranı | 10,0%  | 50,0% | 40,0% |
| <b><math>X^2= ,084, p = ,959</math></b> |       |                                |  |       |       |

Hasta grubu cinsiyetine göre sınıflandırıldığında varyant ilişkisine allel frekansı açısından bakıldığında anlamlı fark görülmediği saptanmıştır. ( $p=,97$ )

**Tablo 4.14: Hastaların allel frekansına göre cinsiyet ile mutasyon karşılaştırılması**

|                  | Erkek     | Kadın     | Toplam    |
|------------------|-----------|-----------|-----------|
| Homozigot wt     | 5         | 3         | 8         |
| Heterozigot      | 27        | 13        | 40        |
| Homozigot Mutant | 21        | 11        | 32        |
| <b>Toplam</b>    | <b>53</b> | <b>27</b> | <b>80</b> |
| Wt Allel         | 37        | 19        | 56        |
| Mutant Allel     | 69        | 35        | 104       |
| <b>Frekans</b>   | <b>65</b> | <b>35</b> | <b>65</b> |
| $X^2=,001 p=,97$ |           |           |           |

**4.7. Kontrol grubu cinsiyeti ile ADRB2 rs1042713 varyantı genotip dağılımına göre karşılaştırılması**

**Tablo 4.15: Kontrol Grubunda Cinsiyet \* ADRB2 rs1042713 Varyantı İçeren Allel Karşılaştırılması**

|                        |       |                                | ADRB2 rs1042713<br>VARYANTI İÇEREN<br>ALLEL SAYISI |       |       |
|------------------------|-------|--------------------------------|--|-------|-------|
|                        |       |                                | 0  | 1     | 2     |
| Cinsiyet               | Erkek | N                              | 11   | 24    | 8     |
|                        |       | % Cinsiyet sayısı içinde oranı | 25,6%  | 55,1% | 18,6% |
|                        | Kadın | N                              | 6  | 9     | 8     |
|                        |       | % Cinsiyet sayısı içinde oranı | 26,1%  | 39,1% | 34,8% |
| Toplam                 |       | N                              | 17   | 33    | 16    |
|                        |       | % Cinsiyet sayısı içinde oranı | 25,8%  | 50,0% | 24,2% |
| $X^2= 2,453, p = ,293$ |       |                                |  |       |       |

**Tablo 4.16: Kontrol grubunun allel frekansına göre cinsiyet ile mutasyon karşılaştırılması**

|   | Erkek     | Kadın     | Toplam    |
|---|-----------|-----------|-----------|
| Homozigot wt                                    | 11        | 6         | 17        |
| Heterozigot                                     | 24        | 9         | 33        |
| Homozigot Mutant                                | 8         | 8         | 16        |
| <b>Toplam</b>                                   | <b>43</b> | <b>23</b> | <b>66</b> |
| Wt Allel  | 46        | 21        | 67        |
| Mutant Allel                                    | 40        | 25        | 65        |
| <b>Frekans</b>                                  | <b>47</b> | <b>54</b> | <b>49</b> |
| <b><math>X^2=,73</math> <math>p: ,39</math></b> |           |           |           |

Kontrol grubunda, varyant içeren allel sayısı içinde cinsiyet farklılığı ve sağlam allel sayısı içinde cinsiyet farklılığı gözlenmemiştir (tüm p'ler> ,05).

#### 4.8. Erkeklerde hasta-kontrol ile varyant ilişkisi

**Tablo 4.17: Erkeklerde hasta grubu ile varyant ilişkisi (Dominant Modelleme)**

|   |               |                     | GENETİK VARYANT SONUCU          |              |
|---|---------------|---------------------|---------------------------------|--------------|
|   |               |                     | Heterozigot ve Homozigot Mutant | Homozigot WT |
| Hasta Türü  | Hasta grubu   | N                   | 48                              | 5            |
|   |               | % Hasta türü içinde | 90,6%                           | 9,4%         |
|   | Kontrol grubu | N                   | 32                              | 11           |
|   |               | % Hasta türü içinde | 74,4%                           | 25,6%        |
| Toplam  |               | N                   | 80                              | 16           |
|   |               | % Hasta türü içinde | 83,3%                           | 16,7%        |
| <b><math>X^2= 4,457</math>, <math>p = ,035</math></b> |               |                     |                                 |              |

Örneklem cinsiyete göre bölüdüğü takdirde, erkeklerde hasta türü ve genetik varyant sonucu karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < ,05$ ). Bulgulara göre, hasta ve kontrol grubunda heterozigot ve homozigot mutant varyantı bulunma oranı homozigot WT'ye kıyasla anlamlı bir şekilde daha yüksektir. Aynı zamanda erkek hasta grubunda erkek kontrol grubuna kıyasla heterozigot ve homozigot mutant oranı daha yüksek görülmüştür. Aynı farklılaşma kızlarda gözlenmemiştir (tüm  $p$ 'ler  $> ,05$ ).

**Tablo 4.18: Erkeklerde hasta grubu ile varyant içeren allel ilişkisi**

|   |               |                     | ADRB2 rs1042713 VARYANT İÇEREN ALLEL SAYISI |       |       |
|---|---------------|---------------------|---|-------|-------|
|   |               |                     | 0   | 1     | 2     |
| Hasta Türü                                | Hasta grubu   | N                   | 5   | 27    | 21    |
|   |               | % Hasta türü içinde | 9,4%  | 50,9% | 39,6% |
|   | Kontrol grubu | N                   | 11  | 24    | 8     |
|   |               | % Hasta türü içinde | 25,6%                                       | 55,8% | 18,6% |
| Toplam                                    |               | N                   | 16  | 51    | 29    |
|   |               | % Hasta türü içinde | 16,7%                                       | 53,1% | 30,2% |
| <b><math>X^2 = 7,292, p = ,026</math></b> |               |                     |   |       |       |

Erkek hasta grubunda erkek kontrol grubuna kıyasla allel frekansına göre incelendiğinde mutant allel taşıma oranı hasta erkeklerde hasta kadınlara göre daha yüksek görülmüştür. ( $p = ,0097$ )

**Tablo 4.19: Erkek alt grubu içerisinde hasta ve kontrol ile allel frekansı ilişkisi**

|   | Hasta     | Kontrol   | Toplam    |
|---|-----------|-----------|-----------|
| Homozigot wt                              | 5         | 11        | 16        |
| Heterozigot                               | 27        | 24        | 51        |
| Homozigot Mutant                          | 21        | 8         | 29        |
| <b>Toplam</b>                             | <b>53</b> | <b>43</b> | <b>96</b> |
| Wt Allel                                  | 37        | 46        | 83        |
| Mutant Allel                              | 69        | 40        | 109       |
| <b>Frekans</b>                            | <b>65</b> | <b>47</b> | <b>57</b> |
| <b><math>X^2= 6,681, p = ,0097</math></b> |           |           |           |

#### 4.9. Kızlarda hasta-kontrol ile varyant ilişkisi

**Tablo 4.20: Kızlarda hasta grubu ile varyant ilişkisi (Dominant Modelleme)**

|  |                  |                     | ADRB2 Rs1042713<br>VARYANTI SONUCU    |                 |
|--|------------------|---------------------|---------------------------------------|-----------------|
|  |                  |                     | Heterozigot ve<br>Homozigot<br>Mutant | Homozigot<br>WT |
| Hasta<br>Türü                            | Hasta<br>grubu   | N                   | 24                                    | 3               |
|  |                  | % Hasta türü içinde | 88,9%                                 | 11,1%           |
|  | Kontrol<br>grubu | N                   | 17                                    | 6               |
|  |                  | % Hasta türü içinde | 73,9%                                 | 26,1%           |
| Toplam                                   |                  | N                   | 41                                    | 9               |
|  |                  | % Hasta türü içinde | 82,0%                                 | 18,0%           |
| <b><math>X^2= 1,887, p = ,170</math></b> |                  |                     |                                       |                 |

**Tablo 4.21: Kızlarda hasta grubu ile varyant içeren allel ilişkisi**

|               |                  |                     | ADRB2 Rs1042713<br>VARYANTI İÇEREN<br>ALLEL SAYISI |       |       |
|---------------|------------------|---------------------|--|-------|-------|
|               |                  |                     | 0  | 1     | 2     |
| Hasta<br>Türü | Hasta<br>grubu   | N                   | 3  | 13    | 11    |
|               |                  | % Hasta türü içinde | 11,1%  | 48,1% | 40,7% |
|               | Kontrol<br>grubu | N                   | 6  | 9     | 8     |
|               |                  | % Hasta türü içinde | 26,1%  | 39,1% | 34,8% |
| Toplam        |                  | N                   | 9  | 22    | 19    |
|               |                  | % Hasta türü içinde | 18,0%  | 44,0% | 38,0% |

$X^2= 1,893, p = ,388$

**Tablo 4.22: Kız alt grubu içerisinde hasta ve kontrol ile allel frekansı kıyaslaması**

|                  | Hasta     | Kontrol   | Toplam    |
|------------------|-----------|-----------|-----------|
| Homozigot wt     | 3         | 6         | 9         |
| Heterozigot      | 13        | 9         | 22        |
| Homozigot Mutant | 11        | 8         | 19        |
| <b>Toplam</b>    | <b>27</b> | <b>23</b> | <b>50</b> |
| Wt Allel         | 19        | 21        | 40        |
| Mutant Allel     | 35        | 25        | 60        |
| <b>Frekans</b>   | <b>65</b> | <b>54</b> | <b>60</b> |

$X^2= 1,134, p = ,286$

#### 4.10. SVH olan ve olmayan ile ADRB2 rs1042713 varyantı ilişkisi

**Tablo 4.23: SVH olan ve olmayan ile ADRB2 rs1042713 varyantı ilişkisi (Dominant Modelleme)**

|                                 |     |                              | ADRB2 rs1042713<br>VARYANTI GENOTİP      |                 | Toplam |
|---------------------------------|-----|------------------------------|--|-----------------|--------|
|                                 |     |                              | Heterozigot<br>ve<br>Homozigot<br>Mutant | Homozigot<br>WT |        |
| Ekoya<br>göre<br>SVH<br>varlığı | Yok | N                            | 79                                       | 19              | 98     |
|                                 |     | % SVH varlığı<br>içinde oran | 80,6%                                    | 19,4%           | 100,0% |
|                                 | Var | N                            | 42                                       | 6               | 48     |
|                                 |     | % SVH varlığı<br>içinde oran | 87,5%                                    | 12,5%           | 100,0% |
| Toplam                          |     | N                            | 121                                      | 25              | 146    |
|                                 |     | % SVH varlığı<br>içinde oran | 82,9%                                    | 17,1%           | 100,0% |

$X^2= 1,077, p = ,299$

Ekoya göre SHV varlığı ve genetik varyant sonucu arasında anlamlı ilişki görülmedi  $p > ,05$ .

**Tablo 4.24: SVH olan ve olmayan ile ADRB2 rs1042713 genotip karşılaştırması**

|                                 |     |                              | ADRB2 rs1042713<br>VARYANT İÇEREN<br>ALLEL SAYISI |       |       | Toplam |
|---------------------------------|-----|------------------------------|---|-------|-------|--------|
|                                 |     |                              | 0   | 1     | 2     |        |
| Ekoya<br>göre<br>SVH<br>varlığı | Yok | N                            | 19  | 54    | 25    | 98     |
|                                 |     | % SHV varlığı içinde<br>oran | 19,4%   | 55,1% | 25,5% | 100,0% |
|                                 | Var | N                            | 6   | 19    | 23    | 48     |
|                                 |     | % SHV varlığı içinde<br>oran | 12,5%   | 39,6% | 47,9% | 100,0% |
| Toplam                          |     | N                            | 25  | 73    | 48    | 146    |
|                                 |     | % SHV varlığı içinde<br>oran | 17,1%   | 50,0% | 32,9% | 100,0% |

$X^2= 7,365, p = ,025$

SVH varlığı ve varyant içeren allel sayısı arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir  $p < .05$ . Bulgulara göre, SVH varlığı gözükten olgularda varyant içeren allel sayısı 2 olan grup en fazla orana sahiptir (%47,9). SVH yok ise varyant içeren allel sayısı grubun %55,1'ini oluşturmaktadır.

**Tablo 4.25: SVH ilişkisinin allel frekansına göre değerlendirilmesi**

|  | SVH var   | SVH yok   | Toplam     |
|--|-----------|-----------|------------|
| Homozigot wt                               | 6         | 19        | 25         |
| Heterozigot                                | 19        | 54        | 73         |
| Homozigot Mutant                           | 23        | 25        | 48         |
| <b>Toplam</b>                              | <b>48</b> | <b>98</b> | <b>146</b> |
| Wt Allel                                   | 31        | 92        | 123        |
| Mutant Allel                               | 65        | 104       | 169        |
| <b>Frekans</b>                             | <b>68</b> | <b>53</b> | <b>58</b>  |
| <b><math>X^2 = 5,673, p = ,0173</math></b> |           |           |            |

SVH varlığı allel frekansına göre değerlendirildiğinde SVH ile mutant allel taşıma arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. ( $p = ,0173$ )

#### 4.11. SVH varlığı ile cinsiyet arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

**Tablo 4.26: Ekoya Göre SVH Varlığı ile Cinsiyet İlişkisi**

|  |     |                      | Cinsiyet |       | Toplam |
|--|-----|----------------------|----------|-------|--------|
|  |     |                      | Erkek    | Kadın |        |
| Ekoya Göre SVH Varlığı                     | Yok | N                    | 60       | 38    | 98     |
|  |     | % SVH varlığı içinde | 61,2%    | 38,8% | 100,0% |
|  | Var | N                    | 36       | 12    | 48     |
|  |     | % SVH varlığı içinde | 75,0%    | 25,0% | 100,0% |
| Toplam                                     |     | N                    | 96       | 50    | 146    |
|  |     | % SVH varlığı içinde | 65,8%    | 34,2% | 100,0% |
| <b><math>X^2 = 2,715, p = ,099.</math></b> |     |                      |          |       |        |

SVH varlığı ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir  $p > ,05$ .

#### 4.12. SVH olan alt örneklem grubunda hasta-kontrol grubu ile cinsiyet karşılaştırılması

SVH varlığı gözlenen örneklem grubunda hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ile ilişkisi ki-kare testi ile incelenmiştir. Bulgular istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır  $p > ,05$ .

**Tablo 4.27: SVH Olan Örneklemde Hasta Türü ile Cinsiyet İlişkisi**

|            |               |                     | Cinsiyet |       | Toplam |
|------------|---------------|---------------------|----------|-------|--------|
|            |               |                     | Erkek    | Kadın |        |
| Hasta Türü | Hasta grubu   | N                   | 32       | 11    | 43     |
|            |               | % Hasta türü içinde | 74,4%    | 25,6% | 100,0% |
|            | Kontrol grubu | N                   | 4        | 1     | 5      |
|            |               | % Hasta türü içinde | 80,0%    | 20,0% | 100,0% |
| Toplam     |               | N                   | 36       | 12    | 48     |
|            |               | % Hasta türü içinde | 75,0%    | 25,0% | 100,0% |

$X^2 = ,074, p = ,785$

#### 4.13. Kilo durumu ile ADRB2 rs1042713 varyantı karşılaştırılması

Yürütülen analiz bulgularında, örneklem içinde obezite ile b2-adrenerjik reseptör gen varyantı dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p > ,05$ ).

**Tablo 4.28: Normal kilo olan ve olmayan ile ADRB2 rs1042713 varyantı karşılaştırılması (Dominant Modelleme)**

|  |                |                     | ADRB2 rs1042713<br>VARYANTI GENOTİPİ     |                 | Toplam |
|--|----------------|---------------------|--|-----------------|--------|
|  |                |                     | Heterozigot<br>ve<br>Homozigot<br>Mutant | Homozigot<br>WT |        |
| Obezite                                  | Yok            | N                   | 78                                       | 17              | 95     |
|  |                | % Obezite<br>içinde | 82,1%                                    | 17,9%           | 100,0% |
|  | Fazla<br>tartı | N                   | 15                                       | 7               | 22     |
|  |                | % Obezite<br>içinde | 68,2%                                    | 31,8%           | 100,0% |
|  | Obez           | N                   | 9  | 1               | 10     |
|  |                | % Obezite<br>içinde | 90,0%                                    | 10,0%           | 100,0% |
|  | Morbid<br>obez | N                   | 15                                       | 0               | 15     |
|  |                | % Obezite<br>içinde | 100,0%                                   | 0,0%            | 100,0% |
| Toplam                                   |                | N                   | 117                                      | 25              | 142    |
|  |                | % Obezite<br>içinde | 82,4%                                    | 17,6%           | 100,0% |
| <b><math>X^2= 6,673, p = ,083</math></b> |                |                     |  |                 |        |

Hastalar normal kilo ve kilo fazlalığı durumuna göre alt gruba ayrıldığında, kilo durumu ile varyant arasında anlamlı bir bağ olmadığı görülmüştür.( p = ,083)

**Tablo 4.29: Normal kilo olan ve olmayan ADRB2 rs1042713 varyantı genotip karşılaştırılması**

|   |             |                  | MUTASYON İÇEREN ALLEL SAYISI |       |       | Toplam |
|---|-------------|------------------|------------------------------|-------|-------|--------|
|   |             |                  | 0                            | 1     | 2     |        |
| Obezite                                 | Yok         | N                | 17                           | 49    | 29    | 95     |
|   |             | % Obezite içinde | 17,9%                        | 51,6% | 30,5% | 100,0% |
|   | Fazla tartı | N                | 7                            | 8     | 7     | 22     |
|   |             | % Obezite içinde | 31,8%                        | 36,4% | 31,8% | 100,0% |
|   | Obez        | N                | 1                            | 6     | 3     | 10     |
|   |             | % Obezite içinde | 10,0%                        | 60,0% | 30,0% | 100,0% |
|   | Morbid obez | N                | 0                            | 8     | 7     | 15     |
|   |             | % Obezite içinde | 0,0%                         | 53,3% | 46,7% | 100,0% |
| Toplam                                  |             | N                | 25                           | 71    | 46    | 142    |
|   |             | % Obezite içinde | 17,6%                        | 50,0% | 32,4% | 100,0% |
| <b><math>X^2= 7,662, p= ,264</math></b> |             |                  |                              |       |       |        |

Çalışma grubunda obezite ve varyant içeren allel sayısı ilişkisi incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ( $p > ,05$ ).

**Tablo 4.30: Kilo durumu ile varyant ilişkisinin allel frekansına göre değerlendirilmesi**

|   | Normal Kilo | Fazla Kilo | Toplam     |
|---|-------------|------------|------------|
| Homozigot wt                            | 17          | 8          | 25         |
| Heterozigot                             | 49          | 22         | 71         |
| Homozigot Mutant                        | 29          | 17         | 46         |
| <b>Toplam</b>                           | <b>95</b>   | <b>47</b>  | <b>142</b> |
| Wt Allel                                | 83          | 38         | 121        |
| Mutant Allel                            | 107         | 56         | 163        |
| <b>Frekans</b>                          | <b>56</b>   | <b>60</b>  | <b>57</b>  |
| <b><math>X^2= 0,273, p = ,06</math></b> |             |            |            |

Hastalar kilo durumuna göre varyantın allel frekansına göre kıyaslanmış ve arada anlamlı bir ilişki görülmemiştir. (p=0,06)

#### 4.14. Obezite ve cinsiyet arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

**Tablo 4.31: Obezite \* Cinsiyet İlişkisi**

|         |   |                       | Cinsiyet              |       | Toplam |        |
|---------|---|-----------------------|-----------------------|-------|--------|--------|
|         |   |                       | Erkek                 | Kadın |        |        |
| Obezite | Yok                                       | N                     | 60                    | 35    | 95     |        |
|         |   | % Obezite içinde oran | 63,2%                 | 36,8% | 100,0% |        |
|         | Fazla tartı                               | N                     | 14                    | 8     | 22     |        |
|         |   | % Obezite içinde oran | 63,6%                 | 36,4% | 100,0% |        |
|         | Obez                                      | N                     | 7                     | 3     | 10     |        |
|         |   | % Obezite içinde oran | 70,0%                 | 30,0% | 100,0% |        |
|         | Morbid obez                               | N                     | 12                    | 3     | 15     |        |
|         |   | % Obezite içinde oran | 80,0%                 | 20,0% | 100,0% |        |
|         | Toplam                                    |                       | N                     | 93    | 49     | 142    |
|         |   |                       | % Obezite içinde oran | 65,5% | 34,5%  | 100,0% |
|         | <b><math>X^2 = 1,749, p = ,626</math></b> |                       |                       |       |        |        |

Obezite ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir  $p > ,05$ .

#### 4.15. Hasta grubuna ait pulsed Doppler, M-mod ve doku doppler ekokardiyografik verileri

Tablo 4.18, hasta grubuna ait ekokardiyografik verileri içeren bir özet sunmaktadır. Bu veriler, hastaların kalp sağlığı ve işlevine dair kritik bilgileri içermektedir. Tabloda yer alan farklı ölçümler şu şekildedir: İnterventriküler septum kalınlığı (IVSd) minimum 7,00, maksimum 13,00 ve ortalama 9,84; sol ventrikül iç çapı (LVIDd) minimum 36,00, maksimum 53,00 ve ortalama 45,64; sol ventrikül duvar kalınlığı (LVPWd) minimum 5,00, maksimum 13,00 ve ortalama 8,41; ejeksiyon fraksiyonu (EF) minimum 45,00, maksimum 83,00 ve ortalama 69,80; kısalma fraksiyonu (FS) minimum 22,00, maksimum 52,00 ve ortalama 39,55 olarak bulunmuştur. Ayrıca, mitral kapakla ilgili doppler verileri (MITRALE, MITRALEA, MITRALES) ve interventriküler septumun erken ve geç dolum hızları (IVSE, IVSA, IVSS) incelenmiştir. E/A oranı minimum 0,95, maksimum

2,25 ve ortalama 1,59 olarak hesaplanmıştır. Triküspit kapakla ilgili doppler verileri (TRİKÜSPİTE, TRİKÜSPİTA, TRİKÜSPİTS) ve miyokart performans indeksleri sağ ve sol ventrikül için (MPİ sağ, MPİ sol) de bulunmaktadır. Minimum, maksimum, ortalama ve SS değerleri tablodan incelenebilir.

**Tablo 4.32: Hasta grubuna ait pulsed Doppler, M-mod ve doku doppler ekokardiyografik veriler**

|              |            | Minimum | Maksimum | Ortalama | SS   |
|--------------|------------|---------|----------|----------|------|
| M-mode       | IVSd       | 7,00    | 13,00    | 9,84     | 1,57 |
|              | LVIDd      | 36,00   | 53,00    | 45,64    | 4,38 |
|              | LVPWd      | 5,00    | 13,00    | 8,41     | 1,77 |
|              | EF         | 45,00   | 83,00    | 69,80    | 6,73 |
|              | FS         | 22,00   | 52,00    | 39,55    | 5,22 |
| Doku Doppler | MITRALE    | 11,00   | 23,00    | 16,27    | 3,41 |
|              | MITRALEA   | 4,00    | 13,00    | 7,34     | 2,17 |
|              | MITRALES   | 5,00    | 16,00    | 9,55     | 2,65 |
|              | IVSE       | 6,00    | 19,00    | 13,41    | 2,88 |
|              | IVSA       | 5,00    | 12,00    | 7,70     | 1,69 |
|              | IVSS       | 5,00    | 14,00    | 8,84     | 1,98 |
|              | TRİKÜSPİTE | 10,00   | 28,00    | 16,68    | 4,03 |
|              | TRİKÜSPİTA | 7,00    | 24,00    | 13,14    | 4,26 |
|              | TRİKÜSPİTS | 9,00    | 26,00    | 14,86    | 3,41 |
|              | MPİ sağ    | 0,28    | 0,67     | 0,42     | 0,09 |
|              | MPİ sol    | 0,29    | 0,65     | 0,43     | 0,07 |
|              | E/A ORANI  | 0,95    | 2,25     | 1,59     | 0,37 |

#### 4.16. Kontrol grubuna ait pulsed Doppler, M-mod ve doku doppler ekokardiyografik verileri

M-mod verilerine göre, interventriküler septum kalınlığı (IVSd) ortalama 8,12 mm olup, minimum 6,00 mm ve maksimum 11,00 mm arasında değişmektedir. Sol ventrikül iç çapı (LVIDd) ortalama 44,26 mm'dir ve minimum 34,00 mm ile maksimum 52,00 mm arasında değişirken, sol ventrikül duvar kalınlığı (LVPWd) ortalama 7,19 mm'dir ve aralık 5,00 mm ile 11,00 mm'dir. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ortalama 67,64% olup, minimum 59,00% ve maksimum 75,00% aralığındadır.

Kısalma fraksiyonu (FS) ortalama 37,50% olarak hesaplanmıştır ve minimum 32,00% ile maksimum 43,00% arasında değişir.

Doku Doppler verilerine göre, mitral kapakla ilgili parametreler incelenmiştir. Mitral kapak erken dolun hızı (MITRALE) ortalama 17,51 cm/s olarak ölçülmüş ve minimum 7,00 cm/s ile maksimum 26,00 cm/s arasında değişmektedir. Diğer mitral kapak parametreleri, yani erken dolun hızı (MITRALEA), geç dolun hızı (MITRALES), interventriküler septumun erken (IVSE) ve geç dolun (IVSA) hızları, aynı şekilde incelenmiştir. Ayrıca, triküspit kapakla ilgili doppler ölçümleri (TRİKÜSPİTE, TRİKÜSPİTA, TRİKÜSPİTS) ve miyokart performans indeksleri (MPİ sağ, MPİ sol) de raporlanmıştır. E/A oranı ortalama 1,75 olup, minimum 1,15 ve maksimum 2,76 arasındadır.

**Tablo 4.33: Kontrol grubuna ait pulsed Doppler, M-mod ve doku doppler ekokardiyografik veriler**

|              |            | Minimum | Maksimum | Ortalama | SS   |
|--------------|------------|---------|----------|----------|------|
| M-mode       | IVSd       | 6,00    | 11,00    | 8,12     | 1,23 |
|              | LVIDd      | 34,00   | 52,00    | 44,26    | 4,38 |
|              | LVPWd      | 5,00    | 11,00    | 7,19     | 1,42 |
|              | EF         | 59,00   | 75,00    | 67,64    | 3,32 |
|              | FS         | 32,00   | 43,00    | 37,50    | 2,42 |
| Doku Doppler | MITRALE    | 7,00    | 26,00    | 17,51    | 4,80 |
|              | MITRALEA   | 4,00    | 14,00    | 7,02     | 2,08 |
|              | MITRALES   | 5,00    | 20,00    | 9,07     | 2,98 |
|              | IVSE       | 11,00   | 20,00    | 14,74    | 2,22 |
|              | IVSA       | 4,00    | 12,00    | 6,88     | 1,71 |
|              | IVSS       | 5,00    | 11,00    | 8,50     | 1,19 |
|              | TRİKÜSPİTE | 10,00   | 24,00    | 16,20    | 3,50 |
|              | TRİKÜSPİTA | 7,00    | 22,00    | 11,88    | 3,07 |
|              | TRİKÜSPİTS | 9,00    | 20,00    | 14,58    | 2,76 |
|              | MPİ sağ    | 0,28    | 0,52     | 0,40     | 0,06 |
|              | MPİ sol    | 0,30    | 0,58     | 0,41     | 0,07 |
| E/A ORANI    | 1,15       | 2,76    | 1,75     | 0,39     |      |

**4.17. Hasta ve Kontrol grubu pulsed Doppler, M-mod ve doku doppler ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması**

Hasta ve kontrol grubunun M-mode, pulsed doppler ve doku doppler değerlerinin karşılaştırmaları t-testleri ile yürütülmüştür. Bulgularda, interventriküler septum kalınlığı (IVSd) ve sol ventrikül duvar kalınlığı (LVPWd) hasta grubunda daha yüksek gözlenmiştir (p'ler <,001). Doku doppler incelendiğinde, interventriküler septumun erken (IVSE) ve geç dolun (IVSA) hızları, iki grup arasında istatistiksel olarak farklılaşmaktadır. Hasta grupta IVSE değeri daha düşük, kontrol grubunda IVSA anlamlı bir şekilde daha yüksektir (p'ler sırasıyla: ,019, ,028).

**Tablo 4.34: Hasta ve Kontrol grubu pulsed Doppler, M-mod ve doku doppler ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması**

|            | Hasta Grubu |      | Kontrol Grubu |      | p             |
|------------|-------------|------|---------------|------|---------------|
|            | Ortalama    | SS   | Ortalama      | SS   |               |
| IVSd       | 9,84        | 1,57 | 8,12          | 1,23 | <b>0,001*</b> |
| LVIDd      | 45,64       | 4,38 | 44,26         | 4,38 | 0,150         |
| LVPWd      | 8,41        | 1,77 | 7,19          | 1,42 | <b>0,001*</b> |
| EF         | 69,80       | 6,73 | 67,64         | 3,32 | 0,063         |
| FS         | 39,55       | 5,22 | 37,50         | 2,42 | <b>0,022*</b> |
| MITRALE    | 16,27       | 3,41 | 17,51         | 4,80 | 0,172         |
| MITRALEA   | 7,34        | 2,17 | 7,02          | 2,08 | 0,495         |
| MITRALES   | 9,55        | 2,65 | 9,07          | 2,98 | 0,441         |
| IVSE       | 13,41       | 2,88 | 14,74         | 2,22 | <b>0,019*</b> |
| IVSA       | 7,70        | 1,69 | 6,88          | 1,71 | <b>0,028*</b> |
| IVSS       | 8,84        | 1,98 | 8,50          | 1,19 | 0,334         |
| TRİKÜSPİTE | 16,68       | 4,03 | 16,20         | 3,50 | 0,562         |
| TRİKÜSPİTA | 13,14       | 4,26 | 11,88         | 3,07 | 0,127         |
| TRİKÜSPİTS | 14,86       | 3,41 | 14,58         | 2,76 | 0,673         |
| MPI sağ    | 0,42        | 0,09 | 0,40          | 0,06 | 0,156         |
| MPI sol    | 0,43        | 0,07 | 0,41          | 0,07 | 0,081         |
| E/A ORANI  | 1,59        | 0,37 | 1,75          | 0,39 | 0,073         |
| *p < ,05   |             |      |               |      |               |

#### 4.18. Diyastolik Disfonksiyon ile ADRB2 rs1042713 varyantı ilişkisi

**Tablo 4.35: Diyastolik Disfonksiyon ile ADRB2 rs1042713 varyantı ilişkisi (Dominant Modelleme)**

|                            |            |                    | ADRB2 rs1042713<br>VARYANTI GENOTİP<br>SONUCU |                 | Toplam |
|----------------------------|------------|--------------------|---|-----------------|--------|
|                            |            |                    | Heterozigot<br>ve<br>Homozigot<br>Mutant      | Homozigot<br>WT |        |
| Diyastolik<br>Disfonksiyon | DDF<br>YOK | N                  | 45  | 12              | 57     |
|                            |            | %<br>DDF<br>içinde | 78,9%   | 21,1%           | 100,0% |
|                            | DDF<br>VAR | N                  | 24  | 3               | 27     |
|                            |            | %<br>DDF<br>içinde | 88,9%   | 11,1%           | 100,0% |
| Toplam                     |            | N                  | 69  | 15              | 84     |
|                            |            | %<br>DDF<br>içinde | 82,1%   | 17,9%           | 100,0% |

$X^2= 1,234, p = ,267$

**Tablo 4.36: Diyastolik Disfonksiyon ile ADRB2 rs1042713 varyantı genotip dağılımına göre karşılaştırılması**

|                            |         |                 | VARYANT İÇEREN<br>ALLEL SAYISI |       |       | Toplam |
|----------------------------|---------|-----------------|--------------------------------|-------|-------|--------|
|                            |         |                 | 0                              | 1     | 2     |        |
| Diyastolik<br>Disfonksiyon | DDF YOK | N               | 12                             | 26    | 19    | 57     |
|                            |         | % DDF<br>içinde | 21,1%                          | 45,6% | 33,3% | 100,0% |
|                            | DDF VAR | N               | 3                              | 16    | 8     | 27     |
|                            |         | % DDF<br>içinde | 11,1%                          | 59,3% | 29,6% | 100,0% |
| Toplam                     |         | N               | 15                             | 42    | 27    | 84     |
|                            |         | % DDF<br>içinde | 17,9%                          | 50,0% | 32,1% | 100,0% |

$X^2= 1,774, p = ,412$

**Tablo 4.37: DDF ilişkisinin allel frekansına göre değerlendirilmesi**

|   | DDF var   | DDF yok   | Toplam    |
|---|-----------|-----------|-----------|
| Homozigot wt                              | 3         | 12        | 15        |
| Heterozigot                               | 16        | 26        | 42        |
| Homozigot Mutant                          | 8         | 19        | 27        |
| <b>Toplam</b>                             | <b>27</b> | <b>57</b> | <b>84</b> |
| Wt Allel                                  | 22        | 50        | 72        |
| Mutant Allel                              | 32        | 64        | 96        |
| <b>Frekans</b>                            | <b>59</b> | <b>56</b> | <b>57</b> |
| <b><math>X^2 = 0,146, p = ,702</math></b> |           |           |           |

Diyastolik Fonksiyonları incelenen hastalarda DDF varlığı ile allel frekansı arasında ilişki değerlendirildiğinde arada anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. (p = 0,702)

#### 4.19. Diyastolik Disfonksiyon ile cinsiyet arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

**Tablo 4.38: Diyastolik Disfonksiyon \* Cinsiyet İlişkisi**

|  |         |                   | Cinsiyet |       | Toplam |
|--|---------|-------------------|----------|-------|--------|
|  |         |                   | Erkek    | Kadın |        |
| Diyastolik Disfonksiyon                  | DDF YOK | N                 | 35       | 22    | 57     |
|  |         | % DDF içinde oran | 61,4%    | 38,6% | 100,0% |
|  | DDF VAR | N                 | 18       | 9     | 27     |
|  |         | % DDF içinde oran | 66,7%    | 33,3% | 100,0% |
| Toplam                                   |         | N                 | 53       | 31    | 84     |
|  |         | % DDF içinde oran | 63,1%    | 36,9% | 100,0% |
| <b><math>X^2 = ,218, p = ,641</math></b> |         |                   |          |       |        |

Diyastolik disfonksiyon varlığı ile cinsiyet arasındaki ilişki ki-kare testi ile incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

#### 4.20. Diyastolik Disfonksiyon ile Sol Ventrikül Hipertrofisi ilişkisi

**Tablo 4.39: Diyastolik Disfonksiyon ile Sol Ventrikül Hipertrofisi ilişkisi**

|                         |         |              | EKOYA GÖRE SVH VARLIĞI |       | Toplam |
|-------------------------|---------|--------------|------------------------|-------|--------|
|                         |         |              | Yok                    | Var   |        |
| Diyastolik Disfonksiyon | DDF YOK | N            | 42                     | 15    | 57     |
|                         |         | % DDF içinde | 73,7%                  | 26,3% | 100,0% |
|                         | DDF VAR | N            | 17                     | 10    | 27     |
|                         |         | % DDF içinde | 63,0%                  | 37,0% | 100,0% |
| Toplam                  |         | N            | 59                     | 25    | 84     |
|                         |         | % DDF içinde | 70,2%                  | 29,8% | 100,0% |

**$X^2= 1,774, p = ,412$**

Diyastolik disfonksiyon varlığı ile sol ventrikül hipertrofisi arasındaki ilişki ki-kare testi ile incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Obezite ve diğerk sağlık sorunlarının artmasına bağlı olarak Dũnya çapında da hipertansiyon sıklığı çocuklarda ve genç erişkinlerde giderek artmaktadır. Ergenler ve genç erişkin popũlasyonda Primer Hipertansiyon sıklığı daha fazla gũrũlmektedir. Hipertansiyona sekonder gelişebilecek organ hasarlarının neden olduğu etkilerden korunmak için erken tanı ve tedavi önem arz etmektedir. Çocuklarda hipertansiyon tedavisinde optimum bir yöntem bulunmamakla birlikte yaşam tarzı değişiklikleri ve egzersiz konusunda fikir birliği bulunmaktadır. Ciddi kardiyovaskũler ve serebrovaskũler sonuçları olan hipertansiyon çocukluk çağında uygun tedavi edilirse hipertansif organ hasarı riskinde de azalma olmaktadır. Hipertansiyon ve genetik ilişkisinde de son zamanlarda çok sayıda çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar bulunmuştur. İlerleyen dönemlerde bu çalışmaların giderek artacağı n gũrũlmektedir(196).

Çocukluk ağındaki primer hipertansiyon ile genetik ilişkisini ve hipertansiyonun sebep olduğu kardiyovaskũler hasarlardan olan sol ventrikũ hipertrofinin genetik ile ilişkisi araştırılmaya çalışılmıştır.

Çalışmamıza ocukluk çağında hipertansiyon tespit edilmiş ve yapılan tetkikler sonucunda primer hipertansiyon olarak değerlendirilmiş 80 hasta ve 66 kontrol dahil edilmiştir. Hasta grubunun cinsiyet dağılımı göz nũne alındığında Kit ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaki gibi erkek hasta sayısının kız hasta sayısından daha fazla 53 Erkek (%66,3) ve 27 kız (%33,8) olduğu gũrũlmektedir(3).

Yine Kit ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ergenlik döneminde Hipertansiyon sıklığı daha sık gũrũlmũřtur. Bizim alışmamızda da hasta grubu yaş ortalamasının 15,41 olduğu yani ergenlik döneminde denk geldiği gũrũlmektedir (3).

Chielero ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada fazla kilo ve obezitesi olan çocukların hipertansiyon prevalansının normal kilolulara göre daha yũksek olduğu saptanmıştır. Bizim alışmamızda bu çalışma ile benzer olarak kilo özelliğine bakıldığında hasta ve kontrol grubunda gruplar arasında anlamlı ilişki

olduğu görülmüş ve hasta grubunun kilo ortalamasının kontrol grubundan daha fazla olduğu anlamlı olarak sonuçlanmıştır(6).(p= ,001)

Çin popülasyonunda ADRB2 genindeki A46G polimorfizmi ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Fakat bazı çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. İlk olarak 2010 yılında Lou Y. ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir meta-analiz çalışmasında Çinli popülasyondan 2 adet çalışma alınmış ve Asyalılarda A46G polimorfizmi ile hipertansiyon arasında ilişki olmadığı gösterilmiş fakat Afrikalı popülasyonda yapılan çalışmalarda bu polimorfizm ile hipertansiyon arasında ilişki saptanmıştır(197). Tang Z. ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2012 yılında yayınlanan 11 çalışmadan oluşan meta-analiz çalışmasında A46G polimorfizmi ile hipertansiyon arasında Çinli popülasyonda resesif ve homozigot modelde anlamlı ilişki olduğu bu mutasyonun hipertansiyon riskini artırdığı gösterilmiştir(195).

2017 yılında Timasheva ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada Rusya'da Tatar popülasyonda erişkin esansiyel hipertansiyonu olan erkekler genetik etyoloji yönünden değerlendirilmiş ve rs1042713 varyantı ile sadece dominant modele göre değerlendirmede anlamlı ilişki saptanmıştır(198).

Son olarak 2020 yılında Çin'de Yan L. ve arkadaşları tarafından yapılan 5 etnik grubun incelendiği 16 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde A46G polimorfizmindeki rs1042713 varyantının hipertansiyon riskini artırdığı allel, dominant ve resesif modellemelerde gösterilmiştir(14).

Bizim çalışmamızda da ADRB2 geni üzerindeki A46G polimorfizmindeki rs1042713 varyantı incelendi. Çalışmamızın sonucunda hasta grubunun %40' ı (32 kişi) homozigot mutant, %50'si (40 kişi) heterozigot ve %10'u (8 kişi) homozigot WT olarak sonuçlanmıştır. Kontrol grubunda ise %24,24' ü (16 kişi) homozigot mutant, %50'si (33 kişi) heterozigot ve %25,76'sı (17 kişi) homozigot WT olarak sonuçlanmıştır. Allel dağılımına göre kıyaslama yapıldığında hasta ve kontrol grubu arasındaki farkın anlamlı olduğu (p = ,019), otozomal dominant modele göre inceleme yapıldığında tek bir varyant allel taşımanın bile hastalık yapabilme ihtimaline göre değerlendirildiğinde yine sonuç anlamlı olarak sonuçlanmıştır. (p= ,012) Genotip dağılımına göre kıyaslama yapıldığında yine anlamlı olarak fark bulunmuştur. (p= ,019) Yan L. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadakine benzer

olarak tüm modellemelerde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur(14).

Örneklem cinsiyete göre bölündüğü takdirde, erkeklerde hasta türü ve genetik varyant sonucu karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < .05$ ). Bulgulara göre, hasta ve kontrol grubunda heterozigot ve homozigot mutant genetik mutasyonu bulunma oranı homozigot WT'ye kıyasla anlamlı bir şekilde daha yüksektir. Aynı zamanda erkek hasta grubunda erkek kontrol grubuna kıyasla heterozigot ve homozigot mutant oranı daha yüksek görülmüştür. Aynı farklılaşma kızlarda gözlenmemiştir (tüm p'ler  $> .05$ ).

Mitra S.R. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ADRB2 rs1042713 ile insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak ADRB2 rs1042713 ile obezite arasında ilişkili olmadığı fakat varyantın vücut içi glukoz düzenlenmesinde etkili olabileceği sonucu çıkmıştır. Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile paralel olarak obezite ile ADRB2 rs1042713 arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ( $p > 0,05$ ) allel frekansına göre ve dominant modele göre de çalışma yapılmış anlamlı sonuç bulunmamıştır(199).( $p > 0,05$ ) Ancak insülin direnci ilişkisi açısından daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiği sonucu çıkarılmıştır. Erkek cinsiyette hastalık taşıyıcı varyant taşıma açısından karşılaştırıldığında hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmasından dolayı obezite ile cinsiyet ilişkisi karşılaştırılmış anlamlı sonuç elde edilmemiştir.( $p > 0,05$ )

Daniels ve arkadaşlarının esansiyel hipertansiyonu olan ergenlerde yaptığı çalışmada %14 ciddi SVH kaydetmişlerdir(26). Sorof ve arkadaşlarının 115 çocukla yaptığı çalışmada SVH varlığını %38 olarak hesaplamışlardır (200). Farklı çalışmalarda farklı oranlarda SVH bildirilmiş olup Kavey'in yapmış olduğu çalışmada bu aralık %8-41 olarak belirtilmiştir(106). Bizim çalışmamızda olguların 43'ünde (%53,80) ekoya göre SVH varlığı görülmüştür.

Çalışmamızda SVH varlığı ile ADRB2 rs1042713 ilişkisi de incelenmiş olup allel frekansına göre değerlendirildiğinde SVH ile varyant allel taşıma arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. ( $p = ,0173$ ) Dominant modele göre inceleme yapıldığında SHV varlığı ve genotip sonucu arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. ( $p > ,05$ ) Çalışmamızda cinsiyet ile SVH varlığı arasındaki ilişki de

karşılaştırılmış anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamız çocuklarda SVH ile rs1042713 varyantı arasındaki ilişkiyi değerlendirmesi yönüyle de yapılmış ilk çalışmadır. Allel frekansına göre ve genotip modellemeye göre SVH ile rs1042713 varyantı arasında anlamlı bir ilişki çıkıp dominant modellemeye göre anlamlı bir ilişki saptanmamış olması bu konuda daha geniş katılımlı çalışma yapmayı zorunlu kılmıştır.

Diyastolik disfonksiyon risk faktörlerinden bir tanesi de hipertansiyondur. Hipertansiyona bağlı olarak gelişen miyokardiyal iskemi ve hemodinamik bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Diyastolik disfonksiyon artmış kardiyovasküler riskin de göstergelerinden biridir. Nadruz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sol ventrikül hipertrofisi olan hastaların yaklaşık %84 kadarında bu hastalara diyastolik disfonksiyon eşlik edebilmektedir. Bizim çalışmamızda diyastolik fonksiyonları da değerlendirilmiş 25 hastada SVH saptanmış ve bunlardan 10 (%40) hastada DDF'de eşlik etmiştir(201).

Zhou ve arkadaşları tarafından erişkin hipertansiyon hastalarında başlangıçta diyastolik disfonksiyon oranı %12,3 olarak belirtilmiştir. Paudel ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise esansiyel hipertansiyonu olan hasta popülasyonunda diyastolik disfonksiyon saptanma oranı %33,8 olarak belirtilmiştir(113). Çocuklarda yapılan bir çalışmada ise Border ve arkadaşları bu oranı %36 olarak bulmuşlardır(202). Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada diyastolik fonksiyonları değerlendirilen vaka grubunun 17'sinde (%38.10) diyastolik disfonksiyon saptanmıştır(203).

Literatürde çocuklarda DDF ile rs1042713 varyantı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız bu konuyu da değerlendiren ilk çalışma olma özelliği de taşımakla birlikte toplam çalışma grubu değerlendirildiğinde hem resesif modellemede hem dominant modellemede hem de allel frekansına göre değerlendirmede DDF ile rs1042713 varyantı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Diyastolik disfonksiyon SVH olmasa bile miyokardiyal gevşeme ve fibroz gelişimini sağlayan birçok patofizyolojik süreç nedeniyle SVH gelişmeden diyastolik disfonksiyon gelişebilmektedir. Fakat diyastolik disfonksiyon tespiti ve tanımı zor olmaya devam etmektedir. Diyastolik disfonksiyon en iyi

ekokardiyografi ile değerlendirilmektedir. Doppler transmitral akış hızları ile değerlendirilen diyastolik disfonksiyonda 3 tip akış paterni karşımıza çıkmaktadır; Artmış IVRT ile birlikte terse sönmüş E/A oranı (yavaş gevşeme), normal E/A oranı fakat anormal IVRT ve IVCT süresi (psödonormalizasyon dönemi), Artmış E/A (restriktif patern) oranı ( $>1,5-2$ ) olarak tanımlanmıştır(204). Bizim çalışmamızda da terse dönmüş E/A oranı ve artmış E/A oranı DDF olarak alınmıştır. Çalışma grubu doku doppler verileri incelendiğinde diyastolik disfonksiyon açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. İnterventriküler septumun erken (IVSE) ve geç dolun (IVSA) hızları, iki grup arasında istatistiksel olarak farklılaşmaktadır. Hasta grupta IVSE değeri daha düşük, kontrol grubunda IVSA anlamlı bir şekilde daha yüksektir (p'ler sırasıyla: 0,019, 0,028). Ancak klinik anlamlılık yönünden bir açıklama bulunamamıştır. Diğer mitral kapak parametreleri, yani erken dolun hızı, geç dolun hızı triküspit kapakla ilgili doppler ölçümleri ve miyokart performans indeksleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ( $p>0,05$ )

Hipertansiyonun kardiyovasküler etkilenimlerinden birisi olan sol ventrikül hipertrofisidir. Sol ventrikül hipertrofisini ölçmek için en iyi araçlardan birisi ekokardiyografidir. Bu değerlendirme sırasında en iyi sonuçlar sol ventrikül boşluğunun ve duvar kalınlığının değerlendirilmesiyle birlikte sistolik fonksiyonların değerlendirilmesine dayanır(18). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda artmış duvar kalınlığı ile ilişkili olacak şekilde interventriküler septum kalınlığı (IVSd) ve sol ventrikül duvar kalınlığı (LVPWd) hasta grubunda daha yüksek gözlenmiştir (p'ler  $< .001$ ).

Özet olarak çalışmamızda rs1042713 varyantı ile esansiyel hipertansiyon arasında allel frekansına göre, genotip dağılımına göre ve dominant dağılıma göre anlamlı bir ilişki olduğu ve bu anlamlılığında özellikle erkek cinsiyet grubundaki varyant varlığı ile ilişkili olduğu görülmüştür.

SVH ile de rs1042713 varyantı arasında allel frekansına göre kıyaslamada anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. DDF ile varyant arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Literatürde hem SVH ile hem de DDF ile rs1042713 varyantı ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda çalışmaların artması ve

hasta popülasyonunun genişletilmesi ile anlamlı sonuçlara ulaşılabilme olasılığı mevcuttur.

Esansiyel Hipertansiyonlu bireylerde rs1042713 varyantı ile hastalık ilişkisini inceleyen çocuk popülasyon çalışmaları literatürde bulunmamaktadır, erişkin çalışmaları da sınırlı sayıdadır. Geniş popülasyonda çalışma yapılması ile bulunmuş olduğumuz bu anlamlı sonuç desteklenmelidir ve literatüre daha fazla katkı sağlanmalıdır.



## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde takip edilmekte olan 80 esansiyel hipertansiyon ile takipli hasta ve 66 tane bilinen hastalığı olmayan çocuk dahil edilmiştir.
2. Hasta grubunun yaş ortalaması 15,4 ( $\pm$  2,7), kontrol grubunun yaş ortalaması 14,6 ( $\pm$ 3,3) olmuştur. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından fark bulunmamaktadır.
3. Hasta grubunun %47,5'i normal kiloya sahipken bu oran kontrol grubunda %86,36 olmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark oluşmuştur.
4. Hasta grubundaki 80 hastanın 43 tanesinde (%53,8) SVH saptanmıştır, kontrol grubunda ise 66 hastanın sadece 5 tanesinde (%7,6) SVH saptanmıştır.
5. Hasta grubunda 44 hastanın diyastolik fonksiyonları değerlendirilmiş ve bunların 17 tanesinde (%38,1) DDF saptanmıştır. Kontrol grubunda da 40 hastanın diyastolik fonksiyonları değerlendirilmiş 10 tanesinde (%25) DDF saptanmıştır. DDF varlığı açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
6. Hasta grubu rs1042713 varyantı açısından %10 Homozigot wt, %50 Heterozigot ve %40 Homozigot mutant olarak sonuçlanmıştır. Kontrol grubu ise %25,7 Homozigot wt, %50 heterozigot ve %24,24 homozigot mutant olarak saptanmıştır.
7. Çalışma grubu rs1042713 varyantı varlığına göre incelenmiş ve hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı saptanmıştır.
8. Rs1042713 varyantı ve çalışma grubu ilişkisi allel frekansı ve dominant modellemeye göre bakıldığında da anlamlı fark saptanmıştır.
9. Hasta grubunda cinsiyet ile varyant ilişkisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

10. Kontrol grubunda cinsiyet ile varyant ilişkisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
11. Erkek alt örneklem grubunda rs1042713 varyantı ile çalışma grubu türü arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.
12. Kız alt örneklem grubunda rs1042713 varyantı ile çalışma grubu türü arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir ilişki görülmemiştir.
13. SVH varlığı ile rs1042713 hedef varyantı ilişkisi incelendiğinde dominant modele göre ilişki olmadığı allel frekansına göre bakıldığında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.
14. Obezite varlığı ile rs1042713 varyantı ilişkisi incelendiğinde arada anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
15. Hasta ve kontrol grubu M-Mode, doku doppler verileri incelendiğinde IVSd ve LVPWd değerleri hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir. İki grup arasında interventriküler septumun erken ve geç dolum hızları arasında da fark görülmüş ama klinik olarak anlamlı yorumlanmamıştır.
16. DDF ile rs1042713 varyantı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Allel frekansı, genotip dağılımı ve dominant modellemeye göre anlamlı fark bulunmamıştır.
17. DDF ile SVH arasında ilişki varlığı da değerlendirilmiş anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
18. Erkek alt örneklem grubunda rs1042713 varyantı arasında anlamlı ilişki olmasından dolayı cinsiyet ile klinik karşılaştırılması da yapılmış SVH, DDF ve obezite arasında cinsiyet ile bir ilişki saptanmamıştır.

## 7. ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Hipertansiyon çocukluk çağında sıklıkla karşılaşılan hastalıklardan bir tanesidir. Hipertansiyonun erken tanısı ve tedavisi ile end-organ hasarlarının büyük ölçüde önüne geçilebilmektedir. Önemli end organ hasarlarından birisi de sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül diyastolik yetmezliğidir. Esansiyel hipertansiyon etyolojisinde tanımlanmış ve çalışmaları devam eden birçok genetik etyoloji mevcuttur. Esansiyel hipertansiyonun etyolojisinin aydınlatılmasıyla ilerleyen zamanlarda direkt nedene yönelik tedavi yöntemleri gelişme imkanı mevcuttur. Bizim bu çalışmamızda da esansiyel hipertansiyonla takip edilen hastaların genetik alt yapısının aydınlatılması ve genetik varyant ile sol ventrikül hipertrofisi arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir.

**Hastalar ve Yöntemler:** Araştırmaya çocukluk çağında esansiyel hipertansiyon tanısı ile takip edilen 80 hasta ve bilinen hastalığı olmayan, hipertansiyonu olmayan 66 kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastaların kanları alınarak DNA izole edilmiş ve rs1042713 varyantı incelenmiştir. Hastaların poliklinik randevuları sırasında ekokardiyografi ile sistolik ve diyastolik fonksiyonları incelenmiş ve sol ventrikül kütleleri hesaplanmıştır. Bunların dışında hastaların boy, kilo, VKİ, yaş ve cinsiyet gibi klinik verileri de kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya 80 esansiyel hipertansiyon tanılı hasta ve 66 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hasta grubunun %66,3'ü erkek, kontrol grubunun %65,2'si erkektir. Hasta ve kontrol grubunun VKİ değerleri arasında istatistiki olarak hasta grubunda daha yüksek olacak şekilde anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Rs1042713 varyantı açısından değerlendirildiğinde Hasta grubu %10 Homozigot wt, %50 Heterozigot ve %40 Homozigot mutant olarak sonuçlanmıştır. Kontrol grubu ise %25,7 Homozigot wt, %50 heterozigot ve %24,24 homozigot mutant olarak saptanmıştır. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında genotip dağılımına göre ( $p=0,019$ ), dominant modele göre ( $p=0,012$ ) ve allel frekansına göre ( $p=0,019$ ) anlamlı fark izlenmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubunda cinsiyet ile varyant karşılaştırılmasında anlamlı sonuç izlenmemiştir. ( $p=0,97$ ;  $p= 0,39$ ) Erkek alt grupta çalışma grubu ve varyant varlığı karşılaştırıldığında genotip dağılımına göre ( $p=0,026$ ), dominant modele göre ( $0,035$ ) ve allel frekansında göre ( $p=0,009$ ) sağlıklı gruptaki erkekte daha az olacak şekilde varyant izlenmiştir. Kız alt grupta anlamlı fark izlenmemiştir. ( $p=0,286$ ) SVH ile varyant ilişkisinde genotip dağılımına göre ( $p=0,025$ ) ve

allel frekansına göre ( $p=0,017$ ) anlamlı korelasyon izlenmiştir. Dominant modellemede korelasyon saptanmamıştır. ( $p=0,299$ ) Kilo ve varyant varlığı açısından genotip dağılımına göre, dominant modele göre ve allel frekansına göre anlamlı ilişki saptanmamıştır. ( $p=0,264$ ;  $p=0,083$ ;  $p=0,673$ ) DDF ve varyant varlığı açısından genotip dağılımına göre, dominant modele göre ve allel frekansına göre anlamlı ilişki saptanmamıştır. ( $p=0,412$ ;  $p=0,267$ ;  $p=0,702$ ) DDF ve SVH arasında ilişki saptanmamıştır. ( $p=0,412$ ) Hasta ve kontrol grubu ekokardiyografi verilerinde IVSd ve LVPWd hasta grubunda daha kalın izlenmiştir. ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ) Hasta grubunda IVSE ve IVSA hızları daha düşüktür. ( $p=0,019$ ;  $p=0,028$ )

**Sonuç:** Çalışma grubumuzda rs1042713 varyantı ile Esansiyel Hipertansiyon arasında anlamlı ilişki saptadık. SVH ile rs1042713 varyantı arasında genotip dağılımına göre ve allel frekansı dağılımına göre anlamlı ilişki saptadık. DDF ile rs1042713 varyantı arasında ilişki saptamadık. Bu sonuçlar rs1042713 varyantının çocukluk çağında esansiyel hipertansiyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Yeni çalışmalarla bu bulgular desteklenmelidir. Hipertansiyonu olan hastalarda sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için ve end-organ hasarlarının takibi açısından ekokardiyografi ile hastalar takip edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Esansiyel hipertansiyon, Rs1042713, Sol Ventrikül Hipertrofisi, Diyastolik Disfonksiyon

## 8. ABSTRACT

**Objectives:** Hypertension is one of the diseases frequently encountered in childhood. With the early diagnosis and treatment of hypertension, end-organ damage can be prevented to a great extent. One of the important end-organ damage is left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic failure. There are many genetic etiologies that have been identified and are still being studied in the etiology of essential hypertension. By elucidating the etiology of essential hypertension, it is possible to develop treatment methods directed directly to the cause in the future. In this study, it was aimed to clarify the genetic background of patients followed up with essential hypertension and to examine the relationship between genetic variant and left ventricular hypertrophy.

**Design and Methods:** 80 patients who were followed up with a diagnosis of essential hypertension in childhood and 66 control groups with no known disease or hypertension were included in the study. DNA was isolated from the blood of the patients and the rs1042713 variant was examined. During the outpatient clinic appointments, the patients' systolic and diastolic functions were examined by echocardiography and their left ventricular masses were calculated. Apart from these, clinical data of the patients such as height, weight, BMI, age and gender were also recorded.

**Results:** 80 patients diagnosed with essential hypertension and 66 healthy controls were included in the study. 66.3% of the patient group is male and 65.2% of the control group is male. A statistically significant difference was found between the BMI values of the patient and control groups, being higher in the patient group ( $p < 0.001$ ). When evaluated in terms of the Rs1042713 variant, the patient group resulted as 10% Homozygous wt, 50% Heterozygous and 40% Homozygous mutant. The control group was found to be 25.7% homozygous wt, 50% heterozygous and 24.24% homozygous mutant. A significant difference was observed between the patient group and the control group according to genotype distribution ( $p = 0.019$ ), dominant model ( $p = 0.012$ ) and allele frequency ( $p = 0.019$ ). No significant results were observed in the comparison of gender and variant in the patient group and control group. ( $p=0.97$ ;  $p= 0.39$ ) When the study group and the presence of variants were compared in the male subgroup, fewer variants were observed in the male group in the healthy group according to genotype distribution ( $p = 0.026$ ), dominant model (0.035) and allele frequency ( $p = 0.009$ ). No significant difference was observed in the

female subgroup. ( $p=0.286$ ) A significant correlation was observed in the relationship between LVH and variants according to genotype distribution ( $p = 0.025$ ) and allele frequency ( $p = 0.017$ ). No correlation was detected in dominant modeling. ( $p=0.299$ ) No significant correlation was found according to genotype distribution, dominant model and allele frequency in terms of weight and presence of variants. ( $p=0.264$ ;  $p=0.083$ ;  $p=0.673$ ) No significant relationship was found in terms of DDF and variant presence according to genotype distribution, dominant model and allele frequency. ( $p=0.412$ ;  $p=0.267$ ;  $p=0.702$ ) No relationship was found between DDF and LVH. ( $p=0.412$ ) In the echocardiography data of the patient and control groups, IVSd and LVPWd were observed to be thicker in the patient group. ( $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ) IVSE and IVSA rates are lower in the patient group. ( $p=0.019$ ;  $p=0.028$ )

**Conclusions:** We found a significant relationship between rs1042713 variant and Essential Hypertension in our study group. We found a significant relationship between SVH and the rs1042713 variant according to genotype distribution and allele frequency distribution. We found no association between DDF and the rs1042713 variant. These results suggest that the rs1042713 variant is associated with essential hypertension in childhood. These findings should be supported by new studies. Patients with hypertension should be followed with echocardiography to evaluate systolic and diastolic functions and to monitor end-organ damage.

**Keywords:** Essential hypertension, Rs1042713, Left Ventricular Hypertrophy, Diastolic Dysfunction

## 9. KAYNAKLAR

1. Rosner B, Cook NR, Daniels S, Falkner B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988-2008. *Hypertension*. 2013;62(2):247-54.
2. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo M-V, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation*. 2007;116(13):1488-96.
3. Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, Ostchega Y, Freedman DS, Ogden CL. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):272-9.
4. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA*. 2007;298(8):874-9.
5. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *J Pediatr*. 2007;150(6):640-4, 4 e1.
6. Chioloro A, Cachat F, Burnier M, Paccaud F, Bovet P. Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight. *J Hypertens*. 2007;25(11):2209-17.
7. Tracy RE, Newman III WP, Wattigney WA, Srinivasan SR, Strong JP, Berenson GS. Histologic features of atherosclerosis and hypertension from autopsies of young individuals in a defined geographic population: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*. 1995;116(2):163-79.
8. Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011;13(5):332-42.
9. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(5):1056-62.
10. Polak J, Kronmal R. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults... *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group*. *N Eng J Med*. 1999;340:14-22.

11. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11.
12. Johnson AD, Newton-Cheh C, Chasman DI, Ehret GB, Johnson T, Rose L, et al. Association of hypertension drug target genes with blood pressure and hypertension in 86 588 individuals. *Hypertension*. 2011;57(5):903-10.
13. Cockcroft JR, Gazis AG, Cross DJ, Wheatley A, Dewar J, Hall IP, et al.  $\beta$ 2-adrenoceptor polymorphism determines vascular reactivity in humans. *Hypertension*. 2000;36(3):371-5.
14. Yan L, Wang H, Liu P, Wang M, Chen J, Zhao X. Association between the A46G polymorphism (rs1042713) in the  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene and essential hypertension susceptibility in the Chinese population: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(46).
15. Singh M, Mensah GA, Bakris G. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Cardiol Clin*. 2010;28(4):545-59.
16. Suzuki H. ST. An overview of blood pressure regulation associated with the kidney. *KONtrib Nephrol*. 2004;143:1-15.
17. Hiner LB, Gruskin AB. The physiology of blood pressure regulation--normal and abnormal. *Pediatr Ann*. 1977;6(6):373-83.
18. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3).
19. Lurbe E, Alvarez J, Redon J. Diagnosis and treatment of hypertension in children. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(6):480-6.
20. Wang F, Li J, Xing T, Xie Y, Wang N. Serum renalase is related to catecholamine levels and renal function. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(1):92-8.
21. Flynn J, Zhang Y, Solar-Yohay S, Shi V. Clinical and demographic characteristics of children with hypertension. *Hypertension*. 2012;60(4):1047-54.
22. Luma GB, Spiotta RT. Hypertension in children and adolescents. *Am Fam Physician*. 2006;73(9):1558-68.
23. Litwin M, Michalkiewicz J, Gackowska L. Primary hypertension in children and adolescents is an immuno-metabolic disease with hemodynamic consequences. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(4):331-9.

24. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(6):709-14.
25. Stabouli S, Kotsis V, Rizos Z, Toumanidis S, Karagianni C, Constantopoulos A, et al. Left ventricular mass in normotensive, prehypertensive and hypertensive children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(8):1545-51.
26. Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation.* 1998;97(19):1907-11.
27. Litwin M, Niemirska A, Sladowska-Kozłowska J, Wierzbicka A, Janas R, Wawer ZT, et al. Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(12):2489-99.
28. Richey PA, Disessa TG, Hastings MC, Somes GW, Alpert BS, Jones DP. Ambulatory blood pressure and increased left ventricular mass in children at risk for hypertension. *J Pediatr.* 2008;152(3):343-8.
29. Sladowska-Kozłowska J, Litwin M, Niemirska A, Wierzbicka A, Wawer ZT, Janas R. Change in left ventricular geometry during antihypertensive treatment in children with primary hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(12):2201-9.
30. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
31. Brady TM, Feld LG. Pediatric approach to hypertension. *Semin Nephrol.* 2009;29(4):379-88.
32. Rao G. Diagnosis, Epidemiology, and Management of Hypertension in Children. *Pediatrics.* 2016;138(2).
33. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2009;27(9):1719-42.
34. Patel N, Walker N. Clinical assessment of hypertension in children. *Clin Hypertens.* 2016;22:15.
35. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation.* 2008;117(25):3171-80.

36. Theodore RF, Broadbent J, Nagin D, Ambler A, Hogan S, Ramrakha S, et al. Childhood to Early-Midlife Systolic Blood Pressure Trajectories: Early-Life Predictors, Effect Modifiers, and Adult Cardiovascular Outcomes. *Hypertension*. 2015;66(6):1108-15.
37. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1307-17.
38. Falkner B, Gidding SS, Ramirez-Garnica G, Wiltrout SA, West D, Rappaport EB. The relationship of body mass index and blood pressure in primary care pediatric patients. *J Pediatr*. 2006;148(2):195-200.
39. Parker ED, Sinaiko AR, Kharbanda EO, Margolis KL, Daley MF, Trower NK, et al. Change in Weight Status and Development of Hypertension. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20151662.
40. Au CT, Ho CK, Wing YK, Lam HS, Li AM. Acute and chronic effects of sleep duration on blood pressure. *Pediatrics*. 2014;133(1):e64-72.
41. Archbold KH, Vasquez MM, Goodwin JL, Quan SF. Effects of sleep patterns and obesity on increases in blood pressure in a 5-year period: report from the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. *J Pediatr*. 2012;161(1):26-30.
42. Javaheri S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Redline S. Sleep quality and elevated blood pressure in adolescents. *Circulation*. 2008;118(10):1034-40.
43. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh RS, Furth SL, et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension*. 2008;52(4):631-7.
44. Shatat IF, Flynn JT. Hypertension in children with chronic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2005;12(4):378-84.
45. Halbach SM, Martz K, Mattoo T, Flynn J. Predictors of blood pressure and its control in pediatric patients receiving dialysis. *The Journal of pediatrics*. 2012;160(4):621-5. e1.
46. Chavers BM, Solid CA, Daniels FX, Chen S-C, Collins AJ, Frankenfield DL, et al. Hypertension in pediatric long-term hemodialysis patients in the United States. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(8):1363-9.
47. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ: British Medical Journal*. 1990;301(6761):1111.
48. Edvardsson VO, Steinthorsdottir SD, Eliasdottir SB, Indridason OS, Palsson R. Birth weight and childhood blood pressure. *Current hypertension reports*. 2012;14(6):596-602.

49. Mhanna M, Iqbal A, Kaelber D. Weight gain and hypertension at three years of age and older in extremely low birth weight infants. *Journal of neonatal-perinatal medicine*. 2015;8(4):363-9.
50. Di Salvo G, Castaldi B, Baldini L, Gala S, Del Gaizo F, D'andrea A, et al. Masked hypertension in young patients after successful aortic coarctation repair: impact on left ventricular geometry and function. *Journal of human hypertension*. 2011;25(12):739-45.
51. Bayrakci US, Schaefer F, Duzova A, Yigit S, Bakkaloglu A. Abnormal circadian blood pressure regulation in children born preterm. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(4):399-403.
52. Savoca MR, MacKey ML, Evans CD, Wilson M, Ludwig DA, Harshfield GA. Association of ambulatory blood pressure and dietary caffeine in adolescents. *American journal of hypertension*. 2005;18(1):116-20.
53. Osthega Y, Prineas RJ, Nwankwo T, Zipf G. Assessing blood pressure accuracy of an aneroid sphygmomanometer in a national survey environment. *American journal of hypertension*. 2011;24(3):322-7.
54. Ma Y, Temprosa M, Fowler S, Prineas RJ, Montez MG, Brown-Friday J, et al. Evaluating the accuracy of an aneroid sphygmomanometer in a clinical trial setting. *American journal of hypertension*. 2009;22(3):263-6.
55. Group TS. Alterations in left ventricular, left atrial, and right ventricular structure and function to cardiovascular risk factors in adolescents with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. *Pediatric diabetes*. 2015;16(1):39-47.
56. Maahs DM, Daniels SR, De Ferranti SD, Dichek HL, Flynn J, Goldstein BI, et al. Cardiovascular disease risk factors in youth with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;130(17):1532-58.
57. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh RS, Furth SL, et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension*. 2008;52(4):631-7.
58. Rademacher ER, Jacobs Jr DR, Moran A, Steinberger J, Prineas RJ, Sinaiko A. Relation of blood pressure and body mass index during childhood to cardiovascular risk factor levels in young adults. *Journal of hypertension*. 2009;27(9):1766.
59. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl j Med*. 2011;365:1876-85.

60. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2012;345.
61. D. B. Systemic Hypertension. In: Behrman RE KR, Jenson HB, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th Edition: Philadelphia : W.B. Saunders Co; 2000. p. 1450-5.
62. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;45(1):142-61.
63. Alpert BS, Quinn D, Gallick D. Oscillometric blood pressure: a review for clinicians. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2014;8(12):930-8.
64. Urbina EM, Khoury PR, McCoy CE, Daniels SR, Dolan LM, Kimball TR. Comparison of mercury blood pressure readings to oscillometric and central blood pressure in predicting target organ damage in youth. *Blood pressure monitoring*. 2015;20(3):150.
65. Negroni-Balasuide X, Bell CS, Samuel J, Samuels JA. Is one measurement enough to evaluate blood pressure among adolescents? A blood pressure screening experience in more than 9000 children with a subset comparison of auscultatory to mercury measurements. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016;10(2):95-100.
66. Alpert BS. Oscillometric blood pressure values are algorithm-specific. *American Journal of Cardiology*. 2010;106(10):1524.
67. Podoll A, Grenier M, Croix B, Feig DI. Inaccuracy in pediatric outpatient blood pressure measurement. *Pediatrics*. 2007;119(3):e538-e43.
68. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of Hypertension*. 2013;31(9):1731-68.
69. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008;26(8):1505-26.
70. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2014;63(5):1116-35.
71. Güneş D, Kavukçu S. Çocuklarda kan basıncı ölçümü ve hipertansiyon tanımı T *Klin Pediatr*. 2004;13:50-6.

72. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension*. 2005;45(4):493-8.
73. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887-920.
74. Woroniecki RP, Flynn JT. How are hypertensive children evaluated and managed? A survey of North American pediatric nephrologists. *Pediatric nephrology*. 2005;20(6):791-7.
75. Stergiou GS, Nasothimiou EG, Giovas PP, Rarra VC. Long-term reproducibility of home vs. office blood pressure in children and adolescents: the Arsakeion school study. *Hypertension Research*. 2009;32(4):311-5.
76. Furusawa ÉA, Koch V. Home blood pressure monitoring in paediatric chronic hypertension. *Journal of human hypertension*. 2009;23(7):464-9.
77. Stergiou GS, Alamara CV, Salgami EV, Vaindirlis IN, Dacou-Voutetakis C, Mountokalakis TD. Reproducibility of home and ambulatory blood pressure in children and adolescents. *Blood pressure monitoring*. 2005;10(3):143-7.
78. Stergiou GS, Alamara CV, Kalkana CB, Vaindirlis IN, Stefanidis CJ, Dacou-Voutetakis C, et al. Out-of-office blood pressure in children and adolescents: disparate findings by using home or ambulatory monitoring. *American journal of hypertension*. 2004;17(10):869-75.
79. Wühl E, Hadtstein C, Mehls O, Schaefer F. Home, clinic, and ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic renal failure. *Pediatric research*. 2004;55(3):492-7.
80. Stergiou GS, Nasothimiou E, Giovas P, Kapoyiannis A, Vazeou A. Diagnosis of hypertension in children and adolescents based on home versus ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of hypertension*. 2008;26(8):1556-62.
81. Staley JR, Bradley J, Silverwood RJ, Howe LD, Tilling K, Lawlor DA, et al. Associations of blood pressure in pregnancy with offspring blood pressure trajectories during childhood and adolescence: findings from a prospective study. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(5):e001422.
82. Flynn JT. Evaluation and management of hypertension in childhood. *Progress in pediatric cardiology*. 2001;12(2):177-88.

83. Wang M, Kelishadi R, Khadilkar A, Mi Hong Y, Nawarycz T, Krzywińska-Wiewiorowska M, et al. Body mass index percentiles and elevated blood pressure among children and adolescents. *Journal of human hypertension*. 2020;34(4):319-25.
84. Brown DW, Giles WH, Croft JB. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *American heart journal*. 2000;140(6):848-56.
85. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. *Annals of internal medicine*. 1969;71(1):89-105.
86. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *American heart journal*. 2001;141(3):334-41.
87. Theodore RF, Broadbent J, Nagin D, Ambler A, Hogan S, Ramrakha S, et al. Childhood to early-midlife systolic blood pressure trajectories: early-life predictors, effect modifiers, and adult cardiovascular outcomes. *Hypertension*. 2015;66(6):1108-15.
88. Yoon EY, Cohn L, Rocchini A, Kershaw D, Freed G, Ascione F, et al. Use of diagnostic tests in adolescents with essential hypertension. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2012;166(9):857-62.
89. Grossman A, Prokupetz A, Koren-Morag N, Grossman E, Shamiss A. Comparison of usefulness of Sokolow and Cornell criteria for left ventricular hypertrophy in subjects aged < 20 years versus > 30 years. *The American journal of cardiology*. 2012;110(3):440-4.
90. Rijnbeek PR, Van Herpen G, Kapusta L, ten Harkel A, Witsenburg M, Kors JA. Electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy in children. *Pediatric cardiology*. 2008;29(5):923-8.
91. Killian L, Simpson JM, Savis A, Rawlins D, Sinha MD. Electrocardiography is a poor screening test to detect left ventricular hypertrophy in children. *Archives of disease in childhood*. 2010;95(10):832-6.
92. Sinha MD, Azukaitis K, Sladowska-Kozłowska J, Bårdsen T, Merkevicus K, Karlsen Sletten IS, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in children and young people with primary hypertension: Meta-analysis and meta-regression. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:993513.
93. Yildiz M, Oktay AA, Stewart MH, Milani RV, Ventura HO, Lavie CJ. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020;63(1):10-21.
94. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(8):543-51.

95. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiological reviews*. 1999;79(1):215-62.
96. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16(6):577-605.
97. Kamo T, Akazawa H, Komuro I. Cardiac nonmyocytes in the hub of cardiac hypertrophy. *Circulation research*. 2015;117(1):89-98.
98. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Witt S, Meyer RA. Effect of lean body mass, fat mass, blood pressure, and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents: statistical, biological, and clinical significance. *Circulation*. 1995;92(11):3249-54.
99. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. GUIDELINES AND STANDARDS. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.
100. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(5):465-95.
101. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Pickoff AS, Berdusis K, Berenson GS. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1995;91(9):2400-6.
102. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(22):1561-6.
103. Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Influence of contemporary versus 30-year blood pressure levels on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;18(5):1287-94.
104. Daniels SR, Meyer RA, Liang Y, Bove KE. Echocardiographically determined left ventricular mass index in normal children, adolescents and young adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;12(3):703-8.

105. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(5):1251-60.
106. Kavey R-EW. Left ventricular hypertrophy in hypertensive children and adolescents: predictors and prevalence. *Current hypertension reports*. 2013;15(5):453-7.
107. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(6):709-14.
108. Program NHBPE. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
109. Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *American journal of hypertension*. 1995;8(7):657-65.
110. Woroniecki RP, Kahnauth A, Panesar LE, Supe-Markovina K. Left ventricular hypertrophy in pediatric hypertension: a mini review. *Frontiers in Pediatrics*. 2017;5:101.
111. Khoury M, Urbina EM. Cardiac and vascular target organ damage in pediatric hypertension. *Frontiers in pediatrics*. 2018;6:148.
112. Schieken RM, Schwartz PF, Goble MM. Tracking of left ventricular mass in children: race and sex comparisons: the MCV Twin Study. *Circulation*. 1998;97(19):1901-6.
113. Paudel S, Gautam MP, Baral YN, Poudel R, Adhikari KR, Yadav RK, et al. Prevalence of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Essential Hypertension. *J Nepal Health Res Counc*. 2023;20(3):659-63.
114. Chand V. understanding diastolic dysfunction. *JAAPA*. 2006;19(3):37-42.
115. Doyon A, Haas P, Erdem S, Ranchin B, Kassai B, Mencarelli F, et al. Impaired systolic and diastolic left ventricular function in children with chronic kidney disease- results from the 4C study. *Scientific reports*. 2019;9(1):11462.
116. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263-71.

117. Hieda M, Sarma S, Hearon Jr CM, Dias KA, Martinez J, Samels M, et al. Increased myocardial stiffness in patients with high-risk left ventricular hypertrophy: the hallmark of stage-B heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2020;141(2):115-23.
118. Störk T, Möckel M, Danne O, Völler H, Eichstädt H, Frei U. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction: their relation to coronary heart disease. *Cardiovascular drugs and therapy*. 1995;9:533-7.
119. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2006;19(12):1413-30.
120. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Current opinion in cardiology*. 2002;17(5):526-30.
121. Levent E. Çocuklarda Karotis İntima Media Kalınlığı.
122. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of echocardiography*. 2008;21(2):93-111.
123. El Jalbout R. Intima-Media Thickness Measurement in Children; Techniques and Reference Values. *Am J Biomed Sci Res*. 2020;7:101-3.
124. Lamotte C, Iliescu C, Libersa C, Gottrand F. Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. *European journal of pediatrics*. 2011;170(6):719-29.
125. Savant JD, Furth SL, Meyers KE. Arterial stiffness in children: pediatric measurement and considerations. *Pulse*. 2014;2(1-4):69-80.
126. Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, Schuff-Werner P, Kienast W. Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(9):1865-70.
127. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *Journal of Nephrology*. 2007;20:S45-50.
128. Marlatt KL, Kelly AS, Steinberger J, Dengel DR. The influence of gender on carotid artery compliance and distensibility in children and adults. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2013;41(6):340-6.
129. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(5):932-43.

130. Shirwany NA, Zou M-h. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2010;31(10):1267-76.
131. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005;45(6):1050-5.
132. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006;27(21):2588-605.
133. Luzardo L, Lujambio I, Sottolano M, da Rosa A, Thijs L, Noboa O, et al. 24-h ambulatory recording of aortic pulse wave velocity and central systolic augmentation: a feasibility study. *Hypertension research*. 2012;35(10):980-7.
134. Karakuş M, Akkurt S. Egzersiz ve Arteriyel Sertlik. *Spor Hekimligi Dergisi/Turkish Journal of Sports Medicine*. 2017;52(1).
135. Kupferman JC, Paterno K, Mahgerefteh J, Pagala M, Golden M, Lytrivi ID, et al. Improvement of left ventricular mass with antihypertensive therapy in children with hypertension. *Pediatric Nephrology*. 2010;25(8):1513-8.
136. Niemirska A, Litwin M, Feber J, Jurkiewicz E. Blood pressure rhythmicity and visceral fat in children with hypertension. *Hypertension*. 2013;62(4):782-8.
137. Litwin M, Niemirska A, Śladowska-Kozłowska J, Wierzbicka A, Janas R, Wawer ZT, et al. Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension. *Pediatric Nephrology*. 2010;25(12):2489-99.
138. Stabouli S, Kotsis V, Rizos Z, Toumanidis S, Karagianni C, Constantopoulos A, et al. Left ventricular mass in normotensive, prehypertensive and hypertensive children and adolescents. *Pediatric nephrology*. 2009;24(8):1545-51.
139. Falkner B, DeLoach S, Keith SW, Gidding SS. High risk blood pressure and obesity increase the risk for left ventricular hypertrophy in African-American adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(1):94-100.
140. Tirosh A, Afek A, Rudich A, Percik R, Gordon B, Ayalon N, et al. Progression of normotensive adolescents to hypertensive adults: a study of 26 980 teenagers. *Hypertension*. 2010;56(2):203-9.
141. Juhola J, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Combined effects of child and adult elevated blood pressure on subclinical atherosclerosis: the International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation*. 2013;128(3):217-24.

142. Śladowska-Kozłowska J, Litwin M, Niemirska A, Wierzbicka A, Wawer ZT, Janas R. Change in left ventricular geometry during antihypertensive treatment in children with primary hypertension. *Pediatric nephrology*. 2011;26(12):2201-9.
143. Barnes T, Crandell J, Bell R, Mayer-Davis E, Dabelea D, Liese A. Change in DASH diet score and cardiovascular risk factors in youth with type 1 and type 2 diabetes mellitus: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Nutrition & diabetes*. 2013;3(10):e91-e.
144. Damasceno MM, de Araújo MF, Freire de Freitas RW, de Almeida PC, Zanetti ML. The association between blood pressure in adolescents and the consumption of fruits, vegetables and fruit juice—an exploratory study. *Journal of Clinical Nursing*. 2011;20(11-12):1553-60.
145. Juonala M, Viikari JS, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Hutri-Kähönen N, et al. Life-time risk factors and progression of carotid atherosclerosis in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *European heart journal*. 2010;31(14):1745-51.
146. Yuan WL, Kakinami L, Gray-Donald K, Czernichow S, Lambert M, Paradis G. Influence of dairy product consumption on children's blood pressure: results from the QUALITY cohort. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2013;113(7):936-41.
147. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelau AB, Gérard MJ. Alcohol consumption and blood pressure: Kaiser-Permanente multiphasic health examination data. *New England Journal of Medicine*. 1977;296(21):1194-200.
148. Rebholz CM, Gu D, Chen J, Huang J-F, Cao J, Chen J-C, et al. Physical activity reduces salt sensitivity of blood pressure: the Genetic Epidemiology Network of Salt Sensitivity Study. *American journal of epidemiology*. 2012;176(suppl\_7):S106-S13.
149. Torrance B, McGuire KA, Lewanczuk R, McGavock J. Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature. *Vascular health and risk management*. 2007;3(1):139.
150. Chen H-H. Effects of one-year swimming training on blood pressure and insulin sensitivity in mild hypertensive young patients. *Chinese Journal of Physiology*. 2010;53(3):185-9.
151. Monzavi R, Dreimane D, Geffner ME, Braun S, Conrad B, Klier M, et al. Improvement in risk factors for metabolic syndrome and insulin resistance in overweight youth who are treated with lifestyle intervention. *Pediatrics*. 2006;117(6):e1111-e8.

152. Seeman T, Dostálek L, Gilík J. Control of hypertension in treated children and its association with target organ damage. *American journal of hypertension*. 2012;25(3):389-95.
153. White WB, Turner JR, Sica DA, Bisognano JD, Calhoun DA, Townsend RR, et al. Detection, evaluation, and treatment of severe and resistant hypertension: proceedings from an American Society of Hypertension Interactive forum held in Bethesda, MD, USA, October 10th 2013. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2014;8(10):743-57.
154. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *The Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.
155. Narayan H, Webb DJ. New evidence supporting the use of mineralocorticoid receptor blockers in drug-resistant hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2016;18(5):1-7.
156. Manosroi W, Williams GH. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocrine Reviews*. 2018;40(3):825-56.
157. Lamaze C, Tardif N, Dewulf M, Vassilopoulos S, Blouin CM. The caveolae dress code: structure and signaling. *Current opinion in cell biology*. 2017;47:117-25.
158. Catanzaro DF. Molecular biology of renin and regulation of its gene. *Textbook of Nephro-Endocrinology*: Elsevier; 2018. p. 389-400.
159. Carey RM, Padia SH. Physiology and regulation of the renin–angiotensin–aldosterone system. *Textbook of nephro-endocrinology*: Elsevier; 2018. p. 1-25.
160. Castets F, Rakitina T, Gaillard S, Moqrich A, Mattei M-Gv, Monneron A. Zinedin, SG2NA, and striatin are calmodulin-binding, WD repeat proteins principally expressed in the brain. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(26):19970-7.
161. Garza AE, Rariy CM, Sun B, Williams JS, Lasky-Su J, Baudrand R, et al. Variants in striatin gene are associated with salt-sensitive blood pressure in mice and humans. *Hypertension*. 2015;65(1):211-7.
162. Gupta T, Connors M, Tan JW, Manosroi W, Ahmed N, Ting PY, et al. Striatin gene polymorphic variants are associated with salt sensitive blood pressure in normotensives and hypertensives. *American journal of hypertension*. 2018;31(1):124-31.
163. Fu H, Subramanian RR, Masters SC. 14-3-3 proteins: structure, function, and regulation. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2000;40(1):617-47.

164. Casari G, Barlassina C, Cusi D, Zagato L, Muirhead R, Righetti M, et al. Association of the  $\alpha$ -adducin locus with essential hypertension. *Hypertension*. 1995;25(3):320-6.
165. Konoshita T, Investigators GDOCS. Do Genetic Variants of the Renin-Angiotensin System Predict Blood Pressure Response to Renin-Angiotensin System-Blocking Drugs? A Systematic Review of Pharmacogenomics in the Renin-Angiotensin System. *Current hypertension reports*. 2011;13:356-61.
166. Iwai N, Kajimoto K, Tomoike H, Takashima N. Polymorphism of CYP11B2 determines salt sensitivity in Japanese. *Hypertension*. 2007;49(4):825-31.
167. Rainey WE, Nakamura Y. Regulation of the adrenal androgen biosynthesis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2008;108(3-5):281-6.
168. Baker ME, Nelson DR, Studer RA. Origin of the response to adrenal and sex steroids: Roles of promiscuity and co-evolution of enzymes and steroid receptors. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2015;151:12-24.
169. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *nature*. 1988;332(6163):411-5.
170. Greenberg BH. Endothelin and endothelin receptor antagonists in heart failure. *Congestive Heart Failure*. 2002;8(5):257-61.
171. Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in male physiology. *Physiological reviews*. 2017;97(3):995-1043.
172. Imamov O, Shim G-J, Warner M, Gustafsson J-A. Estrogen receptor beta in health and disease. *Biology of Reproduction*. 2005;73(5):866-71.
173. De Mello WC. Local renin angiotensin aldosterone systems and cardiovascular diseases. *Medical Clinics*. 2017;101(1):117-27.
174. Katori M, Majima M. Pivotal role of renal kallikrein-kinin system in the development of hypertension and approaches to new drugs based on this relationship. *The Japanese journal of pharmacology*. 1996;70(2):95-128.
175. Braun A, Maier E, Kammerer S, Roscher A, Müller B. A novel sequence polymorphism in the promoter region of the human B2-bradykinin receptor gene. *Human genetics*. 1996;97:688-9.
176. Gu D, Zhao Q, Kelly TN, Hixson JE, Rao DC, Cao J, et al. The role of the kallikrein-kinin system genes in the salt sensitivity of blood pressure: the GenSalt Study. *American journal of epidemiology*. 2012;176(suppl\_7):S72-S80.

177. Gainer JV, Brown NJ, Bachvarova M, Bastien L, Maltais I, Marceau F, et al. Altered frequency of a promoter polymorphism of the kinin B2 receptor gene in hypertensive African-Americans. *American journal of hypertension*. 2000;13(12):1268-73.
178. Bhupatiraju C, Patkar S, Pandharpurkar D, Joshi S, Tirunilai P. Association and interaction of -58C> T and ±9 bp polymorphisms of BDKRB2 gene causing susceptibility to essential hypertension. *Clinical and experimental hypertension*. 2012;34(3):230-5.
179. Fu Y, Katsuya T, Matsuo A, Yamamoto K, Akasaka H, Takami Y, et al. Relationship of bradykinin B2 receptor gene polymorphism with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Hypertension Research*. 2004;27(12):933-8.
180. Gildea JJ, Xu P, Kemp BA, Carlson JM, Tran HT, Bigler Wang D, et al. Sodium bicarbonate cotransporter NBCe2 gene variants increase sodium and bicarbonate transport in human renal proximal tubule cells. *PLoS One*. 2018;13(4):e0189464.
181. Carey RM, Schoeffel CD, Gildea JJ, Jones JE, McGrath HE, Gordon LN, et al. Salt sensitivity of blood pressure is associated with polymorphisms in the sodium-bicarbonate cotransporter. *Hypertension*. 2012;60(5):1359-66.
182. Xu B-e, Lee B-h, Min X, Lenertz L, Heise CJ, Stippec S, et al. WNK1: analysis of protein kinase structure, downstream targets, and potential roles in hypertension. *Cell research*. 2005;15(1):6-10.
183. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science*. 2001;293(5532):1107-12.
184. Catt K, Mendelsohn F, Millan M, Aguilera G. The role of angiotensin II receptors in vascular regulation. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1984;6:S575-86.
185. Higuchi S, Ohtsu H, Suzuki H, Shirai H, Frank GD, Eguchi S. Angiotensin II signal transduction through the AT1 receptor: novel insights into mechanisms and pathophysiology. *Clinical science*. 2007;112(8):417-28.
186. Zhan X, Bates B, Hu X, Goldfarb M. The human FGF-5 oncogene encodes a novel protein related to fibroblast growth factors. *Molecular and cellular biology*. 1988.
187. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, Tobin MD, Bochud M, Coin L, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nature genetics*. 2009;41(6):666-76.
188. Nagatomo T, Ohnuki T, Ishiguro M, Ahmed M, Nakamura T. β-adrenoceptors: three-dimensional structures and binding sites for ligands. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 2001;87(1):7-13.

189. Arner P. The  $\beta$ 3-adrenergic receptor—a cause and cure of obesity? : Mass Medical Soc; 1995. p. 382-3.
190. Mason RP, Giles TD, Sowers JR. Evolving mechanisms of action of beta blockers: focus on nebivolol. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2009;54(2):123-8.
191. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, Weber SA, Greene SM, Hodne D, et al. A polymorphism within a conserved  $\beta$ 1-adrenergic receptor motif alters cardiac function and  $\beta$ -blocker response in human heart failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(30):11288-93.
192. Pacanowski M, Gong Y, Cooper-DeHoff R, Schork N, Shriver M, Langae T, et al.  $\beta$ -adrenergic receptor gene polymorphisms and  $\beta$ -blocker treatment outcomes in hypertension. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2008;84(6):715-21.
193. Pacanowski MA, Zineh I, Li H, Johnson BD, Cooper-DeHoff RM, Bittner V, et al. Adrenergic gene polymorphisms and cardiovascular risk in the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Journal of Translational Medicine*. 2008;6:1-11.
194. Lou Y, Liu J, Li Y, Liu Y, Wang Z, Liu K, et al. Association study of the  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene polymorphisms and hypertension in the Northern Han Chinese. *PloS one*. 2011;6(4):e18590.
195. Tang Z, Li X, Liao D. Associations of polymorphisms in the  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene with essential hypertension in Han Chinese population. *Molecular biology reports*. 2012;39:9339-45.
196. Haseler E, Sinha MD. Hypertension in Children and Young Adults. *Pediatr Clin North Am*. 2022;69(6):1165-80.
197. Lou Y, Liu J, Huang Y, Liu J, Wang Z, Liu Y, et al. A46G and C79G polymorphisms in the  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene (ADRB2) and essential hypertension risk: a meta-analysis. *Hypertens Res*. 2010;33(11):1114-23.
198. Timasheva Y, Nasibullin T, Imaeva E, Erdman V, Tuktarova I, Mustafina O. Genetic determinants of essential hypertension in the population of Tatars from Russia. *J Hypertens*. 2017;35 Suppl 1:S16-s23.
199. Mitra SR, Tan PY, Amini F. Association of ADRB2 rs1042713 with Obesity and Obesity-Related Phenotypes and Its Interaction with Dietary Fat in Modulating Glycaemic Indices in Malaysian Adults. *J Nutr Metab*. 2019;2019:8718795.
200. Sorof JM, Cardwell G, Franco K, Portman RJ. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension*. 2002;39(4):903-8.
201. Nadruz W, Shah AM, Solomon SD. Diastolic Dysfunction and Hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):7-17.

202. Border WL, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury P, Daniels SR. Diastolic filling abnormalities in children with essential hypertension. *The Journal of pediatrics*. 2007;150(5):503-9.
203. Zhou D, Yan M, Cheng Q, Feng X, Tang S, Feng Y. Prevalence and prognosis of left ventricular diastolic dysfunction in community hypertension patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):265.
204. Bertacchini F, Agabiti Rosei C, Buso G, Cappellini S, Stassaldi D, Aggiusti C, et al. Subclinical HMOD in Hypertension: Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(6):585-93.

