



T.C. Sğlık BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

ESANSİYEL HİPERTANSİYON TANISI ALAN PEDIATRİK

HASTALARDA KAN BASINCININ PLAZMA

ADRENOMEDULLİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİNİN

DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Rabia KUŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ESANSİYEL HİPERTANSİYON TANISI ALAN PEDIATRİK
HASTALARDA KAN BASINCININ PLAZMA
ADRENOMEDULLİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rabia KUŞ

Doç. Dr. Hüseyin DAĞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez sürecinde akademik desteklerinin yanında manevi desteğini de hiç esirgemeyen, iyi insan, iyi hekim ve iyi eğitimci kimliğiyle kendisinden çok şey öğrendiğim kıymetli tez hocam Doç. Dr. Hüseyin DAĞ’a,

Uzmanlık eğitimim sırasındaki desteklerinin yanı sıra vaka toplama ve yazım sürecinde de koşulsuz destek sağlayan, her zaman ulaşılabilir olduğunu hissettiren çok değerli yardımcı tez hocam Prof. Dr. Hasan DURSUN’a,

Asistanlığım boyunca, meslek hayatıma yön verecek bilgi ve tecrübelerini benimle karşılıksız paylaşan başta klinik şefimiz Prof. Dr. Adem KARBUZ ve idari sorumlumuz Doç. Dr. Emine TÜRKKAN olmak üzere Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi’nin birbirinden kıymetli pediatri hocalarına,

Zorlu asistanlık süreci boyunca birbirimize destek olduğumuz başta Dr. Esmenur Fil, Dr. Hatice Kübra TÖLÜBAŞ ve Dr. Büşra BULUT olmak üzere tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Her mutluluğumda yanımda her zorlukta arkamda olan, iyi insan olmanın tüm diğer ünvanlardan önemli olduğunu öğreten kıymetli babam Mahmut KUŞ ve kıymetli annem Hadice KUŞ ‘a, her zaman önümdeki en iyi örnekler olan ablalarım Ayşe Şule Memiç ve Melike Tuba Tuncer’e

Beni her zaman cesaretlendiren sevgili dedem Hüseyin KUŞ’a, ailemin bir parçası olan dostum Dr. Ayşesena Yüksel’e ve

Mesleğimi anlamlı hale getiren, iyi olduklarına şahit olmanın tüm sıkıntıları unutturduğu, dünyanın neresinde olursa olsun mutlu olmayı hak eden, hizmet etmekten onur duyduğum çocuklara teşekkür ederim.

Dr. Rabia KUŞ
İSTANBUL-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. PEDİATRİK HİPERTANSİYONUN TANIMI VE PREVELANSI.....	2
2.2 HİPERTANSİYONUN PATOGENEZİ VE ETİYOLOJİSİ.....	4
2.2.1. Hipertansiyonun Patogenezi	4
2.2.2.Hipertansiyonun Etiyolojisi	5
2.3. KAN BASINCININ ÖLÇÜMÜ.....	6
2.3.1. Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi	8
2.4. ADRENOMEDULLİN.....	10
2.4.1. Adrenomedullin'in Kimyasal Yapısı	10
2.4.2. Adrenomedullin'in Genetik Yapısı ve Gen Ekspresyonunun Düzenlenmesi	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. ARAŞTIRMA TİPİ VE ARAŞTIRMA POPÜLASYONU VE VERİ TOPLANMASI.....	13
3.2. LABORATUVAR PARAMETRELERİ.....	15
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ.....	15
4. BULGULAR	17
4.1. HASTA GRUBUNUN TEMEL ÖZELLİKLERİ.....	17
4.2. ESANSİYEL HİPERTANSİYONU OLAN HASTA GRUBU İLE SAĞLIKLI KONTROL GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	20
4.3- HASTA VE KONTROL GRUPLARININ SİSTOLİK DİPPER VE NONDİPPER OLMA AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	25
4.4.HASTA VE KONTROL GRUPLARININ DİYASTOLİK DİPPER VE NONDİPPER OLMA AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	30
4.5. ADRENOMEDULLİN DÜZEYİNİN DİĞER PARAMETRELERLE KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ	33
4.6. ADRENOMEDULLİN DÜZEYİNİN HASTA VE KONTROL GRUBUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	39

5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	50
7. KAYNAKLAR.....	52



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Güncellenmiş Kan Basıncı Kategorileri Ve Evreleri	3
Tablo 2. 3 Yaş Altında Kan Basıncı Ölçümü Gereken Riskli Hasta Grubu	8
Tablo 3. Esansiyel Hipertansiyonu Olan Hasta Grubunun Demografik Özellikleri ..	17
Tablo 4. Esansiyel Hipertansiyonu Olan Hasta Grubunun Antropometrik Ölçümleri	18
Tablo 5. Hastaların VKİ Ve VKİ Z Skorlarına Göre Obezite Durumları.....	18
Tablo 6. Hastaların Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi İle Elde Edilen Verileri	19
Tablo 7. Hasta Ve Kontrol Gruplarının Demografik Ve Antropometrik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	21
Tablo 8. Hasta Ve Kontrol Grubunun YİKBİ Parametrelerinin Karşılaştırılması	22
Tablo 9. Hasta Ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Parametrelerine Göre Karşılaştırmaları	24
Tablo 10. Hasta Ve Kontrol Grubunun Sistolik Dipper Ve Nondipper Olma Açısından Karşılaştırılması.....	25
Tablo 11. Hasta Ve Kontrol Grubunda Sistolik Dipper Ve Non-Dipper Olanların Kan Basıncı Ölçümlerinin Karşılaştırılması	27
Tablo 12. Hasta Ve Kontrol Grubunda Sistolik Dipper Ve Non-Dipper Olanların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	28
Tablo 13. Hasta Ve Kontrol Grubunun Diyastolik Dipper Ve Nondipper Olma Açısından Karşılaştırılması	30
Tablo 14. Hasta Ve Kontrol Grubunda Diyastolik Dipper Ve Non-Dipper Olanların Kan Basıncı Ölçümlerinin Karşılaştırılması	31
Tablo 15. Hasta Ve Kontrol Grubunda Diyastolik Dipper Ve Non-Dipper Olanların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	32
Tablo 16. Adrenomedullin Düzeyi İle Kan Basıncı Ve İlişkili Parametreler Arasında Korelasyonel Değerlendirme Sonuçları	34
Tablo 17. Adrenomedullin Düzeyi İle Kan Ve İdrar Biyokimyasal Parametreleri Arasında Korelasyonel Değerlendirme Sonuçları	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi	5
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun antropometrik özelliklerine göre dağılımları (%)	20
Şekil 3. Hasta Grubunda Sistolik Dipper Ve Nondipper Olanların Kan Basıncı Yükü(%) Dağılımları	26
Şekil 4. Kontrol Grubunda Sistolik Dipper Ve Nondipper Olanların Gündüz OSKB Dağılımları.....	26
Şekil 5. Kontrol Grubunda Sistolik Dipper Ve Nondipper Çocukların Kan Renin (ng/ml/sa) Düzeylerinin Dağılımları (üç çocuğa ait aşırı uç değerler grafik çizimine dâhil edilmemiştir).....	30
Şekil 6. Hasta Grubunda Adrenomedulin İle Ortalama Nabız Arasındaki Korelasyon Grafiği	35
Şekil 7. Hasta Grubunda Adrenomedullin İle Gece Ortalama Nabız Arasındaki Korelasyon Grafiği	35
Şekil 8. Hasta grubunda Adrenomedullin ile Total Bilirubin (mg/dl) arasındaki korelasyon	37
Şekil 9. Hasta grubunda Adrenomedullin ile LDH (IU/L) arasındaki korelasyon	38
Şekil 10. Hasta grubunda Adrenomedullin ile LDL (mg/dl) arasındaki korelasyon ..	38
Şekil 11. Kontrol grubunda Adrenomedullin ile LDL(mg/dl) korelasyon	38
Şekil 12. Hasta grubunda Adrenomedullin ile Total Kolesterol (mg/dl) arasındaki korelasyon	39
Şekil 13. Kontrol grubunda Adrenomedullin ile Total Kolesterol (mg/dl) arasındaki korelasyon	39
Şekil 14. Hasta grubunda yaş grupları açısından Adrenomedullin düzeyleri	40
Şekil 15. Kontrol grubunda yaş grupları açısından Adrenomedullin düzeyleri	41
Şekil 16. Hasta grubunda VKİ grupları açısından Adrenomedullin düzeyleri.....	41
Şekil 17. Kontrol grubunda VKİ grupları açısından Adrenomedullin düzeyleri	41

KISALTMALAR

ACC:Amerikan Kardiyoloji Koleji

ADM:Adrenomedullin

AHA:Amerikan Kalp Birliği

ALT: Alanin Aminotransferaz

ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease (Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık)

AST: Aspartat Aminotransferaz

cRLR:Kalsitonin Reseptör Benzeri Reseptör

DKB:Diyastolik Kan Basıncı

DSÖ:Dünya Sağlık Örgütü

Gec.DKB.az(%):Gece Diastolik Kan Basıncı Azalması

Gec.ODKB:Gece Ortalama Diastolik Kan Basıncı

Gec.OKB:Gece Ortalama Kan Basıncı

Gec.ONb:Gece Ortalama Nabız

Gec.OSKB:Gece Ortalama Sistolik Kan Basıncı

Gec.SKB.az(%):Gece Sistolik Kan Basıncı Azalması

GGT: Gama-Glutamil Transferaz

Gün.OAB:Gündüz Ortalama Arter Basıncı

Gün.ODKB:Gündüz Ortalama Diyastolik Kan Basıncı

Gün.ONb:Gündüz Ortalama Nabız

Gün.OSKB :Gündüz Ortalama Sistolik Kan Basıncı

HB :Hemoglobin

HDL: High Density Lipoprotein

HsCRP:Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein

IL:İnterlökin

KAH:Kalp Atım Hızı

KB:Kan Basıncı

KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LDL: Low Density Lipoprotein

MCV: Mean Corpuscular Volume

mmHg: Milimetre Civa

MPV: Mean Platelet Volume

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey (Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması)

OAB:Ortalama Arter Basıncı

ODKB:Ortalama Diyastolik Kan Basıncı

OKB:Ortalama Kan Basıncı

ONb:Ortalama Nabız

OSAS:Obstruktif Uyku Apne Sendromu

OSKB:Ortalama Sistolik Kan Basıncı

P:Persentil

PLT: Platelet

RAAS:Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

RAMP:Reseptör Aktivite Düzenleyici Protein

SKB:Sistolik Kan Basıncı

SPSS : Statistical Package for Social Sciences

TİT :Tam İdrar Tetkiki

TNF:Tümör Nekroze Edici Faktör

VKİ:Vücut Kitle İndeksi

WBC : White Blood Cell

YİKBİ:Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi



ÖZET

Giriş Ve Amaç: Hipertansiyon, küresel düzeyde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çocukluk ve ergenlik dönemindeki bireylerde yüksek kan basıncının erken teşhis edilmesi ve müdahale edilmesi, ileride gelişebilecek kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin azaltılması bakımından son derece önem taşımaktadır. Bu bağlamda kan basıncı düzeyi ile ilişkili biyomarkerlar da giderek önem kazanmaktadır. Bu çalışmada amacımız, arteriyel hipertansiyon, kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, böbrek hastalıkları ve septik şok gibi patofizyolojik durumlarda seviyelerinin yükseldiği daha önceki çalışmalar ile tespit edilen plazma adrenomedullin(ADM) düzeyinin çocuklarda hipertansiyonun şiddetinin belirlenmesinde ve klinik evrelemesinde kullanılabilirliğini değerlendirmek ve literatüre katkı sağlamaktır.

Gereç Ve Yöntem: Prospektif kesitsel olgu kontrol olarak yapılan bu çalışma, hastanemiz çocuk nefroloji polikliniğine hipertansiyon nedeniyle başvuran 60 hasta ile herhangi bir şikayeti ve kronik bir hastalığı bulunmayan rutin izlem amaçlı çocuk polikliniklerine başvuran sağlıklı 60 kontrol olgudan oluşturuldu. Tüm olguların demografik ,antropometrik , biyokimyasal tetkikleri ve yaşam içi kan basıncı izlemi verileri kaydedildi. Tüm olgulardan rutin tetkiklerine ek olarak 1 tüp de plazma adrenomedullin değeri için kan alınıp santrifüj uygulandı ardından -80°C 'deki dondurucuda analiz edilene kadar uygun koşullarda saklandı ve sonrasında ELISA yöntemi ile çalışıldı. Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (Version 22 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı.

Bulgular: Adrenomedullin düzeyi ortancası hipertansif grupta 5,90 (2,79-56,89) ng/L iken kontrol grubunda 5,79 (2,92-34,6) ng/L ölçüldü. İki grup arasında adrenomedullin açısından farkın istatistiksel düzeyde anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0,294$). Hipertansif grupta adrenomedullin ile kalp atım hızı, LDH, LDL ve total kolesterol ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Hipertansif grupta adrenomedullin ile total bilirubin arasında ise negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: Hipertansif grupta adrenomedullin ortanca değeri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olsa da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Hipertansiyonun şiddetinin öngörülmesinde biyomarker olarak adrenomedullin kullanımı için daha fazla literatür desteğine ve çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte adrenomedullinin kalp atım hızı, LDL ve total kolesterol ile pozitif korelasyonu tespit edilmiş olup hipertansiyon ile beraber kardiyovasküler hastalıkların etyopatogenezinde rol alabileceği ngrlmektedir.

Anahtar Kelimeler: ocuk, hipertansiyon, adrenomedullin



Evaluation Of The Effect Of Blood Pressure On Plasma Adrenomedullin Levels In Pediatric Patients Diagnosed With Essential Hypertension

ABSTRACT

Introduction And Objectives: Hypertension poses a significant global public health challenge. Early diagnosis and intervention for elevated blood pressure in individuals during childhood and adolescence are crucial for reducing the future risk of cardiovascular morbidity and mortality. In this context, biomarkers associated with blood pressure levels are gaining increasing importance. The aim of this study is to assess the utility of plasma adrenomedullin (ADM), identified in studies demonstrating elevated levels in pathophysiological conditions such as arterial hypertension, acute coronary syndrome, heart failure, renal diseases, and septic shock, in determining the severity and clinical staging of hypertension in children and contribute to the literature.

Materials And Methods: This prospective cross-sectional case-control study comprised 60 patients presenting to our pediatric nephrology clinic with hypertension and 60 healthy control cases without any complaints or chronic illnesses attending routine pediatric clinics for follow-up. Demographic, anthropometric, biochemical examinations, and ambulatory blood pressure monitoring records were documented for all cases. In addition to routine tests, blood was collected for plasma adrenomedullin measurement in a tube, centrifuged, stored under appropriate conditions at -80°C until analysis, and later analyzed using the ELISA method. After encoding the data obtained from the research, the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (Version 22 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) package program was used for analysis.

Results: The median ADM level in the hypertensive group was 5.90 (2.79-56.89) ng/L, while in the control group, it measured 5.79 (2.92-34.6) ng/L. It was determined that there was no statistically significant difference in terms of ADM between the two groups ($p=0.294$). In the hypertensive group, statistically significant

positive correlations were found between ADM and heart rate, LDH, LDL, and total cholesterol. A negative correlation was observed between adrenomedullin and total bilirubin in the hypertensive group.

Conclusion: Although the median value of adrenomedullin was higher in the hypertensive group compared to the control group, it was not statistically significant. More literature support and studies are needed for the use of adrenomedullin as a biomarker in predicting the severity of hypertension. However, the positive correlation of ADM with LDL and total cholesterol suggests its potential role in the etiopathogenesis of cardiovascular diseases in conjunction with hypertension.

Keywords: child, hypertension, adrenomedullin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon, küresel düzeyde önemli bir halk sağlığı sorununu teşkil etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kardiyovasküler hastalıkların (KVH) morbiditesi ve mortalitesi üzerinde etkili olan temel değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Hipertansif kardiyovasküler hastalığın kökenleri, bireyin erken çocukluk döneminden itibaren izlenebilmekte olup, ergenlik döneminde gözlenen yüksek kan basıncı (KB) düzeyleri, yetişkinlikte hipertansiyon riskinin artacağını öngörmektedir (1). Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi (YİKBİ), çocukluk ve ergenlik döneminde hipertansiyonun tanı, tedavi ve yönetiminde giderek artan bir öneme sahiptir. Çocukluk dönemi hipertansiyonunun potansiyel ciddi sonuçları göz önüne alındığında, kan basıncının doğru bir şekilde değerlendirilmesi son derece kritiktir (2). Bu bağlamda kan basıncı düzeyi ile ilişkili parametreler de giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Adrenomedullin (ADM), ilk kez 1993 yılında feokromasitoma dokusundan izole edilmiş, 52 amino asit içeren vazodilatatör bir peptiddir. ADM, başlıca adrenal medulla olmak üzere miyokard, akciğerler, endotel, santral sinir sistemi ve vasküler düz kas hücreleri gibi birçok dokuda sentezlenir. Özel bir reseptör olan kalsitonin reseptör benzeri reseptör (cRLR), hücre membranında etkili olabilmek için reseptör aktivite düzenleyici protein (RAMP) adı verilen bir proteine ihtiyaç duyar. ADM, çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olup, etkileri birçok sistem üzerinde detaylı olarak incelenmiştir. Temel karakteristik etkisi sistemik arteriyel basıncı düşürmesidir. Arteriyel hipertansiyon, kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, böbrek hastalıkları ve septik şok gibi patofizyolojik durumlarda plazma ADM seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir (3). Bu çalışma, çocuklarda hipertansiyonun şiddetinin belirlenmesinde ve klinik evrelemede plazma adrenomedullin düzeyinin kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçlamakta ve literatüre katkı sağlamayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PEDIATRİK HİPERTANSİYONUN TANIMI VE PREVELANSI

Çocuk ve ergen dönemindeki bireylerde kan basıncının anormal değerler aldığı durumların erken teşhis edilmesi ve müdahale edilmesi, ileride gelişebilecek kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin azaltılması bakımından son derece önem taşımaktadır. Giderek artan obezitenin de etkisiyle hipertansiyon sıklığının da arttığı görülmüş ve yapılan çalışmalarda çocuklarda hipertansiyon prevalansı %3,5-5, yükselmiş kan basıncı prevalansı ise %2,2-%3,5 arasında bulunmuştur (4). 2017 yılında Amerikan Kalp Birliği tarafından yayınlanan klavuzda da çocuklarda ve ergenlerde klinik hipertansiyonun gerçek prevalansı ~%3,5 olarak bildirilmiştir (5). Kan basıncı değerleri yaşa ve vücut büyüklüğüne paralel olarak artış gösterdiğinden, yetişkinler için kullanılan hipertansiyon tanım kriterleri çocuk hastalarda geçerli değildir. Çocukluk ve ergenlik dönemindeki kan basıncı değerlerinin, bireyin yaşı, cinsiyeti, boy uzunluğu ve vücut kitle indeksi gibi değişkenler göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi gerekmektedir. Böylelikle sağlıklı ve riskli değer aralıkları daha doğru belirlenerek, erken teşhis imkanı artacaktır. Bu sayede kardiyovasküler hastalık gelişim riski azaltılabilecektir (6). Çocuklarda 3 yaş ve üzerinde, düzenli olarak kan basıncı ölçümleri yapılması önerilmektedir. Özellikle obezite, kan basıncını artıran ilaçlar, aort koarktasyonu, renal hastalıklar, diyabet, arkus aortanın obstrüksiyonu gibi durumlar söz konusu ise, 3 yaş altındaki hastaların da her muayenede kan basıncı düzenli olarak takip edilmelidir. Çocuk ve ergenlerde, üç farklı zaman diliminde yapılan ölçümlerde oskültasyonla belirlenen kan basıncının 95. persentilin üzerinde olması durumunda, hipertansiyon teşhisi konulmalıdır (6).

Çocuklarda, SKB ve DKB değerlerinin cinsiyet, boy ve yaş persentillerine göre 90'ın altında olması, normal kan basıncı olarak değerlendirilir. Ergenlik öncesinde, prehipertansiyon durumu, SKB ve DKB'nin cinsiyet, boy ve yaş persentillerine göre 90. persentil değerinin üzerinde veya 95. persentil değerinin altında olması olarak tanımlanır. Ergen yaş grubunda ise prehipertansiyon, SKB'nin 120 mmHg üzerinde veya DKB'nin 80 mmHg üzerinde olmasıyla

birlikte, aynı zamanda 90. persentilin üzerinde ve 95. persentilin altında bulunmasıyla tanımlanmaktadır (5,6).

Hipertansiyonun tanımı, en uygun teknik ve manşon kullanımıyla en az üç kez yapılan hastane ölçümlerinde, SKB'nin veya DKB'nin cinsiyet, yaş ve boy persentillerine göre 95. persentil değerlerinin üzerinde olmasıyla yapılır (5,7).

Hipertansiyon tanımında YİKBİ ölçümleri önemli bir rol oynar; sistolik ve diyastolik yük ya da 24 saatlik ölçümlerde ortalama kan basıncı yükünün %25 üzerinde olması veya SDS'lerinin +1,6 SDS üzerinde olması durumunda, ambulatuvar hipertansiyon tanısı konulur. 2017'de yayınlanan "Pediatrik Hastaların Yüksek Kan Basıncı Taraması ve Tedavisi İçin Klinik Uygulanma Rehberi'nde, "prehipertansiyon" terimi, Amerikan Kalp Birliği (AHA) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) kılavuzlarıyla uyumlu hale getirilerek, hipertansiyonun önlenmesi ve yaşam tarzı değişikliklerinin vurgulanması amacıyla "yüksek kan basıncı (tansiyon)" ifadesiyle değiştirilmiştir. Ergen yaş grubu için yapılan sınıflandırma, erişkinlerdeki hipertansiyon kılavuzuyla benzer bir yapıya getirilmiş, bu sayede Pediatri polikliniklerinde yaş, kilo, boy gibi faktörlere göre hipertansif olarak takip edilen ergenlerin ilerleyen dönemde erişkin takibinde yüksek veya normal tansiyon olarak belirlenmesi gibi klinik sorunların önüne geçilmiştir (5).

Tablo 1. Güncellenmiş Kan Basıncı Kategorileri Ve Evreleri (5).

1-13 Yaş arası çocuklar	>13 Yaş çocuklar
Normal Kan Basıncı: <90P	Normal Kan Basıncı: <120/<80 mmHg
Yüksek Kan Basıncı: $\geq 90P$ ve <95P veya 120/80 mmHg ile <95P (hangisi daha düşükse)	Yüksek Kan Basıncı: 120/<80 ile 129/<80 mm Hg aralığı
Evre 1 Hipertansiyon: $\geq 95P$ ve <95P + 12 mmHg'e veya 130/80 ila 139/89 mm Hg aralığına (hangisi daha düşükse)	Evre 1 Hipertansiyon: 130/80 ile 139/89 mm Hg aralığı
Evre 2 Hipertansiyon: $\geq 95P$ + 12 mm Hg ya da $\geq 140/90$ mmHg (hangisi daha düşükse)	Evre 2 Hipertansiyon: $\geq 140/90$ mm Hg

Hastanın KB >120/80 mmHg ve bu değer hasta için < 90 P de olsa yüksek KB olarak sınıflandırılır. P:PERSENTİL mmHg: milimetre civa

Beyaz Önlük Hipertansiyonu: Bireyin tansiyonunun doktor, hemşire veya sağlık memuru tarafından ölçüldüğünde yüksek, ancak YİKBİ ile değerlendirildiğinde normal bulunması durumunu ifade eder. Beyaz önlük hipertansiyonu tanımında, 24 saatlik ölçümlerin ortalama SKB ve DKB değerlerinin normal sınırlar içinde olması ve kan basıncı yükünün %25'in altında olması gerekmektedir. Standart ölçümlerde hipertansiyon tanısı konulan çocuklarda yapılan YİKBİ ölçümlerinde normotansif olduğu gözlemlenmiştir (6).

Maskeli Hipertansiyon: Klinik ortamlarda yapılan kan basıncı ölçümlerinde normotansif sonuç alınmasına rağmen, 24 saatlik YİKBİ veya evde yapılan kan basıncı ölçümlerinde yüksek değerlerin saptandığı bir hipertansiyon durumunu ifade eder (6).

2.2 HİPERTANSİYONUN PATOGENEZİ VE ETİYOLOJİSİ

2.2.1. Hipertansiyonun Patogenezi

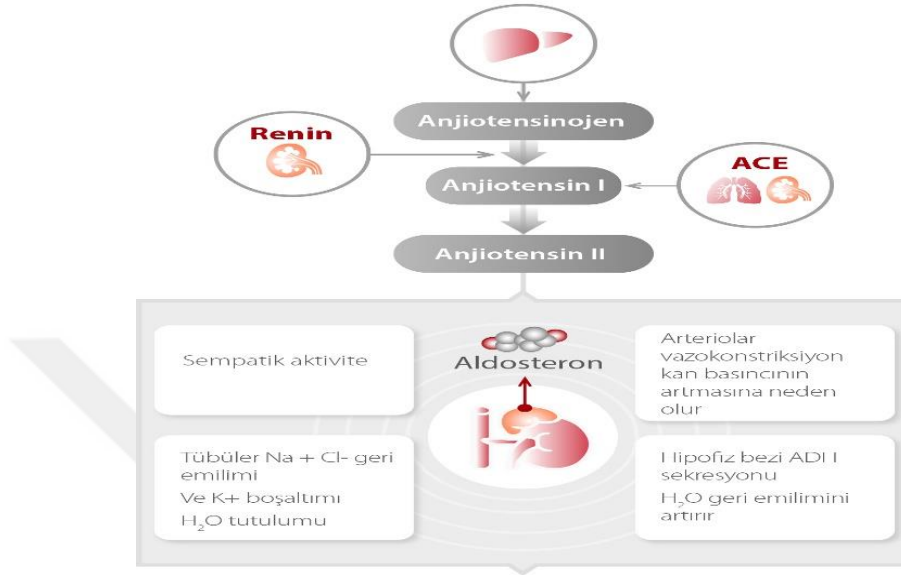
Kan basıncı, kanın damar çeperine uyguladığı basıncı tanımlar ve genellikle 'mmHg' birimi ile ifade edilir. Bu basınç, kardiyak atım hacmi ile periferik vasküler rezistansın çarpımına eşittir. Dolayısıyla, kardiyak atım hacmi veya periferik vasküler direncin arttığı durumlarda, kan basıncının da artması beklenir (8).

Kan basıncının düzenlenmesinde birçok mekanizma etkilidir. Fizyolojik şartlarda bu mekanizmaların dengesini bozan herhangi bir değişikliğin diğer sistemler tarafından telafi edilmesi sayesinde kan basıncı homeostazisi korunur. Primer hipertansiyon etiyolojisinde çeşitli faktörler rol oynar. Bazı gen mutasyonlarının hipertansiyona yol açtığı, bunun sonucunda sempatik sinir sisteminde uyarı artışı, sodyum atılımında azalma ve hücre zarı sodyum taşınmasındaki bozuklukların hipertansiyon gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (9).

Kan basıncındaki yükselmeye bağlı olarak damarlar gerilir ve buna bağlı olarak arteriyal baroreseptörler uyarılır. Bu durum sempatik sinir sisteminde inhibisyona, vazal aktivasyona, damar gevşemesine, kalp atım hızındaki düşüşe ve miyokard kontraktilitesinde azalmaya yol açar. Hipertansif hastalarda bu geri besleme mekanizmalarının yetersiz olduğu ileri sürülmektedir (10-12).

Hipertansiyon etiyolojisinde sorumlu tutulan diğer faktörlerden biri renin-anjiyotensin-aldosteron sistemidir. Aferent arteriol basıncının düşmesiyle böbrek üstü

bezinde sentezlenip depolanan renin salgılanır. Renin, anjiyotensin-I'in oluşumuna yol açar. Anjiyotensin-I akciğerlerde anjiyotensin dönüştürücü enzim aracılığıyla anjiyotensin-II'ye dönüşür. Bu, doğrudan böbrekleri etkileyerek sıvı ve tuz tutulumunu artırır, aldosteron salınımını uyararak da aynı etkiyi gösterir (10,13).



Şekil 1. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

2.2.2.Hipertansiyonun Etiyolojisi

Primer Hipertansiyon Etiyolojisi

Etiyolojinin net olarak belirlenemediği primer HT, büyük çocuklarda HT'nun en sık görülen tipidir ve bir dışlama tanısıdır (14). Yapılan Kanada merkezli bir kohort çalışmada Primer HT'nin erkeklerde kızlardan daha sık görüldüğü saptanmıştır (15). Primer hipertansiyonlu çocuklar genellikle 6 yaş ve üzerindedir, ailesinde hipertansiyon öyküsü bulunan, fazla kilolu veya obez çocuklardır. Primer hipertansiyonu olan çocukların %50'sinde aile öyküsü pozitifdir ve hipertansiyon seviyelerindeki varyasyonların %30'u genetik faktörlere bağlanmaktadır (16,17). Prenatal faktörler ve emzirmenin de primer HT gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Düşük doğum ağırlığı da primer HT ile ilişkilendirilir (18,19). Diyastolik kan basıncının yüksekliğinin, sekonder hipertansiyon ile sistolik kan basıncının yüksekliğinin ise primer hipertansiyonla arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir (6).

Sekonder Hipertansiyon Etiyolojisi

Vasküler ve Renovasküler Nedenler: Yenidoğan yoğun bakım sürecinde kullanılan göbek arter kateterinin neden olduğu arter tıkanıklığı, sonrasında bu tıkanıklığa bağlı olarak hipertansiyon gelişebilmekte, aort koarktasyonu, süt çocukluğu dönemindeki hipertansiyonun üçte birini oluşturmakta ve böbrek arterlerindeki proksimal ve distal darlık nedeniyle gelişen fibromusküler displazi hastalığı, çocuklarda renovasküler hipertansiyonun sık görülen nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Takayasu arteriti ise çocuklarda nadir görülen vasküler nedenlerden biridir (20,21).

İlaç Kaynaklı Nedenler: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, teofilin, siklosporin, sempatomimetik damlalar, nikotin gibi hipertansiyona yol açabilen ilaçlardır. Antihipertansif tedavinin kesilmesi sonucunda hipertansiyon gelişebilir (20,21).

Endokrin Nedenler: Ketakolamin salınımına neden olan feokromasitoma gibi tümörler, hipertansif krizlere yol açabilir. Adrenokortikal bozukluklar, fazla miktarda glukokortikoid ve mineralokortikoid salınımına neden olarak hipertansiyona yol açabilir. Cushing sendromunda aşırı miktarda salgılanan glukokortikoid, hipertansiyona neden olabilir. Konjenital adrenal hiperplazi hastalarında, 11-hidroksilaz ve 17-hidroksilaz eksikliği nedeniyle steroid metabolitlerinde artış görülerek hipertansiyon ortaya çıkabilir. Hipertiroidi, kardiyak atımlarda artışa neden olarak hipertansiyona yol açabilir (20,22).

Diğer Nedenler: Ağrı, travma, sıvı yüklemesi gibi durumlar, dolaylı yoldan hipertansiyona sebep olabilir. Kafa içi basınç artışı da hipertansiyona neden olabilir (23).

2.3. KAN BASINCININ ÖLÇÜMÜ

Kan basıncı ölçümü, tanı koyma ve izlemede rehberlik sağladığı için doğru ölçüm büyük önem taşımaktadır. Bu ölçüm, hastanın muayene sırasındaki stres

seviyesinden, yakın zamandaki beslenme durumundan ve egzersiz gibi faktörlerden etkilenebilir. Bu nedenle, kan basıncı ölçümünün sakın bir ortamda, hasta en az 5 dakika dinlenmişken ve oturur pozisyonda gerçekleştirilmesi önerilir. Manşon boyu seçimi de kritiktir. Uygun manşon seçilirken, manşonun kaf boyunun kol çevresinin %80-100'ü kadar olması ve kaf eninin kol çevresinin %45-55'i kadar olmasına özen gösterilmelidir. İlk kan basıncı ölçümü ossilometrik veya oskültatuar yöntemle gerçekleştirilebilir. Atipik aortik ark anomalisi (sağ aortik ark, aort koarktasyonu, aberran sağ subklavian arter ile birlikte olan sol aortik ark anomalisi) bulunmadığı durumlarda, kan basıncı ölçümü sağ koldan yapılmalıdır. Yenidoğanlarda kan basıncı ölçümünde, eğer hasta hastanede yatıyorsa intra-arteriyal yolla direkt ölçüm mümkündür; ayrıca indirekt olarak manşonla yapılan ölçüm de kullanılabilir. Bu ölçümler sağ üst kol ve sırtüstü pozisyonunda yapılarak değerlendirilir (6). Kan basıncı ölçümü için kullanılan cihazlar genellikle ossilometrik ve/veya oskültatuar tip cihazlardır. Çocuk yaş grubunda normal kan basıncı verileri genellikle oskültatuar ölçümler aracılığıyla elde edilmektedir. Ossilometrik ölçüm yöntemi, kullanım kolaylığı ve ortalama arter basıncını hesaplayabilme yeteneği nedeniyle tercih edilmektedir. Bu yöntem, sistolik ve diyastolik kan basınçlarını, ölçtüğü ortalama arter basıncı üzerinden bir algoritma kullanarak tahmin eder. Ossilometrik ve oskültasyonla ölçüm arasında korelasyon olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (24). Eğer ossilometrik cihaz kullanılarak ölçülen değerler yüksekse, bunun oskültatuar yöntemle doğrulanması önerilir.

El bileği veya önkol kan basıncı ölçüm cihazları da kullanılmaktadır. Bilek çapı VKİ'den daha az etkilendiği için obez hastalarda modifiye edilmelerine gerek yoktur. Ayrıca daha küçük boyutta olmaları ve kolay kullanılabilir olmaları gibi kol cihazlarına kıyasla birçok avantajları vardır. Ancak çocuklarda bilek monitörleriyle ilgili büyük karşılaştırmalı, doğrulanmış çalışmalar yapılmamıştır. Sınırlı veriler nedeniyle, şu an için çocuklarda ve ergenlerde hipertansiyonun tanısında ve takibinde bilek ve/veya önkol monitörlerinin kullanılması önerilmemektedir (6).

Sağlıklı, 3 yaş ve üzeri çocuklar için yılda bir kez kan basıncı ölçümü önerilmektedir. Ancak, diyabet tanısı alan bireyler, vücut kitle indeksi 95 persantil üzerinde olan obez hastalar, kronik böbrek hastalığına sahip olanlar, aortik ark

problemi olanlar ve hipertansiyon tedavisi alan kişiler, her muayene esnasında kan basıncı ölçümü yapılması gereken gruplara örnektir (25,26). 3 yaşın altındaki çocuklarda ise hipertansiyon riski bulunan her çocuğa, sağlık izlemi sırasında düzenli olarak kan basıncı ölçümü yapılmalıdır (5,6). Risk faktörü olan gruplar Tablo 2’de belirtilmiştir (5).

Tablo 2. 3 Yaş Altında Kan Basıncı Ölçümü Gereken Riskli Hasta Grubu (5).

- 32. gestasyonel haftadan küçük prematür teler, çok düşük doğum ağırlıklı doğanlar, umbilikal arter kateterizasyonu yapılanlar veya Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi’nde diğer komplikasyonlarla karşılaşanlar
 - Konjenital kalp hastalığı olanlar
 - Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, hematüri, proteinürisi olanlar
 - Bilinen renal hastalığı olanlar veya ürolojik malformasyonu olanlar
 - Konjenital renal hastalıklar açısından aile öyküsü olanlar
 - Solid organ nakli yapılmış olanlar
 - Malignite veya kemik iliği nakli olanlar
 - Kan basıncını yükselteceği bilinen ilaç kullanan olgular
 - Hipertansiyona neden olabilecek sistemik hastalığı bulunanlar
 - İntrakraniyal basınç artışı bulgusu olanlar

2.3.1. Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi

Son zamanlarda çocuklarda giderek yaygınlaşan bir uygulama olan YİKBİ cihazları, günlük yaşam sırasında taşınarak kan basıncı ölçümlerini gerçekleştiren cihazlardır. Bu cihazlar, kardiyovasküler hasarı ofis ölçümlerine göre daha iyi öngörebilir. YİKBİ uygulaması için cihazın kullanımını bilen ve sonuçları doğru bir şekilde değerlendirebilecek uzman bir kişi gerekmektedir. Cihazın kurulumu ve başlatılması genellikle bu konuda eğitim almış hemşireler tarafından gerçekleştirilir. Uygun boyutta manşonun doğru bir şekilde kol çevresine takılması ve aileye cihaz hakkında eğitim verilmesi önemlidir. Cihaz takılı olduğu sürece, ağır fiziksel

aktiviteler dışında, normal yaşantının devam etmesi önerilir. Genellikle 6-7 yaş ve üzeri çocuklara uygulanabilen YİKBİ, iş birliği yapabilecek çocuklarda tercih edilir (27).

YİKBİ cihazları ile ossilometrik ölçümler yapılır. Hastanın dominant olmayan koluna cihaz takılarak gece 30 dakika, gündüz ise 15-20 dakika aralıklarla ölçüm yapılır. Anlamlı değerlendirme için minimum 8 gece ölçümü olmak üzere toplamda en az 40 ölçüm alınması gerekir. Gece kan basıncı ölçümleri 00.00-06.00 arasında, gündüz kan basıncı ölçümleri ise saat 8.00-20.00 arasında yapılmalıdır. Sonuçlar değerlendirilerek gece, gündüz ve bir günlük ortalama SKB, DKB ve ortalama kan basıncı (OKB) değerleri elde edilir. OKB, boy, yaş ve cinsiyete göre oluşturulan persentil eğrilerine göre değerlendirilir. Ortalama değerleri %95'in üzerinde olanlara hipertansiyon tanısı konulmuş olur, cihazın kullanımı genellikle 5 yaş ve üzerinde önerilmektedir (28).

Hedef organ hasarlarını belirlemede YİKBİ sonuçları, diğer yöntemlere göre daha başarılıdır (27,29). Bir yıldan uzun süredir hipertansiyon tanısı alan bireylere, üç kez evre 1 hipertansif ölçüm sonrasında, ciddi hipertansiyon riski taşıyan olgularda (sekonder HT, kronik/yapısal böbrek hastalığı, diyabet, solid organ transplantasyonu, obezite, OSAS, aort koarktasyonu, hipertansiyon yaratabilecek genetik sendromlar, hipertansiyon tedavisi alan olgular) ve anormal sirkadiyen kan basıncının neden olabileceği hedef organ hasarı durumlarında YİKBİ ile değerlendirme önerilmektedir (6).

Maskeli hipertansiyon YİKBİ ile değerlendirilmesi gereken diğer bir durumdur. Maskeli hipertansiyonda poliklinik şartlarında ölçülen değerler normotansif iken, YİKBİ ölçümlerinde yüksek kan basıncı değerleri saptanır. YİKBİ ile yapılan bir çalışmada prevalans %5,8 olarak bulunmuştur. Obezite, aile öyküsünde hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, kronik böbrek hastalığı, diyabet ve/veya opere aort koarktasyonu olan hastalarda maskeli hipertansiyon ve buna bağlı hedef organ hasarı riski daha fazladır, bu nedenle bu grupta YİKBİ ile değerlendirme önerilmektedir (30).

Beyaz önlük hipertansiyonu da YİKBİ ile değerlendirilmesi gereken bir durumdur. Beyaz önlük hipertansiyonu, poliklinik izlemi sırasında hipertansif değerlerin görülmesine rağmen, muayene dışındaki ölçümlerde normotansif değerlerin bulunması durumudur. Genel kanı, beyaz önlük hipertansiyonunun hedef organ hasarı yaratmadığı yönündedir. Tanı konulabilirse, gereksiz antihipertansif kullanımından kaçınılabilir. Poliklinik ortamında yüksek kan basıncına sahip çocukların yaklaşık %50'sinin beyaz önlük hipertansiyon tanısına sahip olduğu tahmin edilmektedir. Beyaz önlük hipertansiyon tanısı ile takip edilen hastaların 1-2 yıl boyunca düzenli ve tekrarlayan YİKBİ ile yakından takip edilmesi önerilir (31).

2.4. ADRENOMEDULLİN

ADM, siklik yapıda 52 amino asitten oluşan bir peptittir ve ilk olarak insan feokromositoma hücrelerinden izole edilmiştir. ADM, adenozin 3'-5'-monofosfat (cAMP) habercisi, nitrik oksit ve renal prostaglandin sistemi aracılığıyla vazodilatör ve natriüretik etkiler yapar. ADM genleri ve immün aktivitesi, başta kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler, sindirim sistemi, merkezi sinir sistemi ve endokrin sistem olmak üzere vücuttaki birçok dokuya dağılmıştır. ADM ayrıca vasküler endotel ve düz kas hücreleri tarafından da sentezlenir ve salgılanır. ADM'nin sıvı-elektrolit dengesi, kardiyovasküler sistem ve böbrek alanlarında düzenleyici etkileri son zamanlarda gösterilmiş olsa da, farklı fizyolojik ve patofizyolojik koşullarda önemini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (32).

2.4.1. Adrenomedullin'in Kimyasal Yapısı

İnsan ADM'si karboksi terminalinde aminlenmiş tirozin içeren, 16 ve 21. sistein rezidüleri arasında tek bir disülfid köprüsü bulunan 52 aminoasitten oluşan peptid yapısında bir moleküldür. Kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) ve amilin ile yapısal olarak homolog olduğu için kalsitonin/CGRP/amilin peptit ailesine aittir. Bu peptitlerin kimyasal benzerliği, altı amino asit halkası içermeleri ve karboksil ucunda amino tirozini taşımalarıdır. ADM molekülündeki disülfid köprüsü ve C-

terminalindeki amidasyon, sAMP üretimi ve reseptör bağlanması için gereklidir. İnsan ADM'si, diğer türlerin ADM'si ile önemli benzerlik gösterir (33).

2.4.2. Adrenomedullin'in Genetik Yapısı ve Gen Ekspresyonunun Düzenlenmesi

ADM'nin keşfinden sonra, önce farelerde sonra insanlarda tamamlayıcı DNA dizileri tanımlandı. İnsan ADM geni 11. kromozom üzerinde yer alır. Dört ekzon bölgesi ve 3 intron bölgesi vardır. ADM sentezinden önce ADM prekürsörü olan ve 185 aminoasit içeren “preproadrenomedullin” oluşmakta, bu molekülün terminalinden aminoasitlerin ayrışması ile önce 164 aminoasit içeren proadrenomedullin (proADM) peptidi, proADM'den ise immatur ve inaktif ADMGly molekülü sentezlenmektedir. Bu şekilde oluşan olgunlaşmamış ADM-Gly ile olgun ADM arasındaki fark, amino asit olarak glisin içermesidir. 52 amino asit içeren ve biyolojik olarak aktif olan ADM, ADM-Gly'den enzimatik oksidasyon ile üretilir. Ayrıca, prepro ADM'den proadrenomedullin N-terminal 20 peptid (PAMP) üretilmektedir. PAMP biyoaktif bir peptit olmasına rağmen, potansi ADM'ninkinden daha düşüktür (34).

Adrenomedullin biyosentezi, salgılanması ve dağılımı, ADM sentezi ve salgılanmasında yer alan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır. ADM üretiminin farklı dokularda çeşitli mekanik ve hümorale faktörler tarafından lokal olarak kontrol edildiği düşünülmektedir. Çok hızlı üretilen ADM depolanmaz, sentezden hemen sonra salgılanır. Ancak pankreas, endokrin hücreler ve adrenal medulla gibi belirli alanlarda biriktiği düşünülmektedir (35). ADM birçok dokuda yaygındır. Adrenal bezler, hipotalamus ve ön hipofiz, en yüksek ADM konsantrasyonlarına sahip dokulardır. ADM ayrıca böbrekler, akciğerler, mide, bağırsaklar, yemek borusu, pankreas, rahim, damarlar ve kalpte bol miktarda eksprese edilir. ADM ayrıca immün boyama yoluyla kardiyovasküler, solunum, böbrek, üreme, endokrin, sinir, bağırsak ve bağışıklık sistemlerinde de tespit edilmiştir (36).

ADM'nin Çoğu vücut dokusunda sentezlenebilmesi, birçok biyolojik aktivitede rol oynayabileceğini ve ADM'nin ekspresyonunun kontrolü için sıkı bir düzenleyici sistemin gerekli olduğunu düşündürmektedir. Kardiyovasküler sistemde ADM atrium, ventriküller ve kan damarlarında üretilir. Artmış basınç/hacim, mekanik stres ve hipoksinin kardiyomiyositlerden ADM salınımını uyarabildiği bildirilmiştir. Atriyumlarda ventriküllerden daha fazla ADM gözlenmiştir. Vasküler dokularda ADM, endotel hücreleri ve düz kas tarafından sentezlenir ve salgılanır (37).

Adrenal bez dokusunda yüksek ADM konsantrasyonuna sahip olmasına rağmen, endotel hücreleri adrenal bez dokusundan 20 kat daha fazla ADM mRNA eksprese eder (38). ADM'nin kardiyovasküler dokuların yanı sıra akciğerde (endotel hücreleri, kondrositler, alveolar makrofajlar), düz kas hücrelerinde ve böbreklerde (glomerüller, tübüller, mezodermal hücreler) sentezlendiği gösterilmiştir. ADM ekspresyonu geniş dağılımı, hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde farklı roller oynayabileceğini gösterir. ADM'nin esas olarak vasküler düz kas ve endotelial hücreler tarafından üretildiğinin keşfedilmesiyle, ADM'nin vasküler tonus üzerindeki düzenleyici işlevleri önemli bir araştırma hedefi haline geldi (39). ADM üretimi çeşitli fiziksel ve humoral faktörler tarafından kontrol edilir. Tümör nekroze edici faktör alfa (TNF- α), TNF- β , interlökin (IL)-1 α ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini ve salgılanmasını uyardığı bilinmektedir. Shear stres (kayma gerilimi) ve hipoksi gibi mekanik faktörlerin de vasküler ADM mRNA ekspresyonunu düzenlediği rapor edilmiştir (40). Sağlıklı kişilerde ADM plazma konsantrasyonunun 1-10 pM arasında olduğu cinsiyete veya yaşa bağlı değişiklikler göstermemiştir. ADM düzeyleri vazokonstriktör etkilere kompensatuar olarak farklılık göstermektedir. Çeşitli patolojik durumlarda plazma ADM düzeylerindeki artmanın hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. . Örneğin artmış plazma ADM düzeylerinin kalp yetmezliği, hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (41).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA TİPİ VE ARAŞTIRMA POPÜLASYONU VE VERİ TOPLANMASI

T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Nefroloji polikliniğine 7 Ağustos-7 Kasım 2023 tarihleri arasında hipertansiyon şüphesi ile yönlendirilen ve YİKBİ değerlendirmesi, muayene ve tetkik sonuçlarıyla primer hipertansiyon tanısı konulan 6-18 yaş arası çocuk hastalar dahil edilerek yapıldı. Çalışmanın kontrol grubu için sağlam çocuk ve adolesan sağlığı polikliniklerine veya çocuk polikliniklerine rutin izlem amaçlı başvuran ve izlemde rutin tetkikleri istenmiş olan akut veya kronik hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, 6-18 yaş arası 60 sağlıklı çocuk alındı. Prospektif ve kesitsel olgu kontrol tipinde olan bu çalışma için 31.07.2023 tarihli 110 nolu kararı ile etik kurul onayı İstanbul Prof. Dr.Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan alındı (Ek-1).

Çalışmaya 60 primer hipertansiyon hastası ve 60 sağlıklı çocuk dahil edildi. Çalışmada yer alan gönüllü tüm hastalar ve sağlam kontrol grubundan yaşlarına uygun şekilde kendilerinden sözlü ve yazılı onamları ve ailelerinden de yazılı onamları alındı. Olgu ve kontrol gruplarının demografik özellikleri, rutin alınan kan tetkikleri ve YİKBİ'de elde edilen sonuçlar kayıt altına alındı.

Hasta ve kontrol olguları, kan alımı yapıldıktan ve sabah ilk öğün yendikten sonra 24 saatlik YİKBİ ölçümü için 24 saatlik KB monitörü Mobil-O-Graph® PWA'ya (IEM GmbH, Stolberg Germany) hastanın yaşına ve kol uzunluğuna uygun tansiyon manşonu kullanılarak bağlandı. Hastaların 24 saatlik kayıt süresince rutin beslenme alışkanlıklarına, günlük aktivitelerine devamı ve hastaların gece-gündüz değerlerinin saptanması için uyku ve uyanıklık saatlerini baz alan bir günlük tutmaları istendi. 24 saatlik YİKBİ cihazı saat 08:00-23.00 arası her otuz dakikada bir, 23:00-08:00 arası ise her altmış dakikada bir ölçüm yapacak şekilde ayarlandı ve sistolik KB, diyastolik KB, OAKB; 24 saat, gece ve gündüz için ayrı ayrı kayıt altına alındı. Yapılan toplam ölçümlerin %70'inden azında yeterli veri alınamayan YİKBİ ölçümleri tekrar edildi. Hastaların gece ve gündüz değerleri tuttukları günlüğe dayanarak belirlendi.

Sistolik KB ya da diyastolik KB yükü; 24 saatlik, gündüz ve gece ölçümlerinin her biri için, hastanın boyuna ve cinsiyetine göre oluşturulmuş YİKBİ çizelgelerinde >95p üzerindeki verilerin kendi kategorisindeki toplam ölçüm sayısına oranına göre belirlendi. Yüzde 25 üzerindeki KB yükü anlamlı kabul edildi. KB yükleri >%25 olan hastalar hipertansif gruba dahil edildi.

Olgu ve kontrol gruplarından rutin tetkiklerine ek olarak bir adet edtalı mor tüpe ayrılan 3 ml kan, 1 saat içerisinde buz aküsü ile transferi sağlanarak ,hastanemiz biyokimya laboratuvarında bulunan NUVE NF1200R markalı soğuk santrifüj cihazlarında 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Numunelerin serumları kilitli mikro santrifüj tüplerine aktarılarak bekletilmeden hastanemiz İSLAB laboratuvarı soğuk hava deposundaki NUVE FR490 markalı -80°C derecedeki dondurucuda analiz edilene kadar uygun koşullarda saklandı.

Toplanan tüm numuneler eş zamanlı olarak tek seferde ADM ELİSA KİT 96 Test kiti ile Opakgen Tıbbi ve Kimyevi Ürünler san. Ve Dış Tic.Ltd.Şti’de çalışılarak sonuçlar kayıt altına alındı ve ng/L cinsinden kaydedildi.

Çalışma Grubundaki Gönüllülerin Dahil Edilme Kriterleri:

- Aile onamı olması
- 6 yaşından büyük olması
- 18 yaşından küçük olması
- Hipertansiyon sebep olan herhangi bir kronik hastalığın olmaması
- Herhangi bir antihipertansif ilaç almaması
- Tansiyon Holter ile konfirme edilmiş, hipertansiyon tanısı olması

Çalışma Grubundaki Gönüllülerin Dahil Edilmeme Kriterleri:

- Aile onamı olmaması
- 6 yaşından küçük olması
- 18 yaşından büyük olması
- Hipertansiyon sebep olan herhangi bir kronik hastalığının olması
- Hipertansiyon nedeniyle ilaç alıyor olmak

Kontrol Grubundaki Gönüllülerin Dahil Edilme Kriterleri:

- Aile onamı olması

- 6 yaşından büyük olması
- 18 yaşından küçük olması
- Sağlam çocuk ve adölesan sağlığı polikliniklerine veya çocuk polikliniklerine rutin kontrol amacıyla başvuru

Kontrol Grubundaki Gönüllülerin Dahil Edilmeme Kriterleri:

- Aile onamı olmaması
- 6 yaşından küçük olması
- 18 yaşından büyük olması
- Herhangi bir kronik hastalığı olması
- Herhangi bir ilaç kullanıyor olmak

3.2. LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Çalışmada değerlendirilecek parametreler: Çalışmamızda hastaların tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolit düzeylerine ek renin ve aldosteron düzeyleri, lipid profilleri, tam idrar tetkikleri ve plazma adrenomedullin düzeyleri değerlendirildi.

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (Version 22 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programında bilgisayara aktarıldı. İstatistiksel analizlerde tüm sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov Simirnov Testi” ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma ile normal dağılım göstermeyenler ise ortanca (en küçük değer/minimum - en büyük değer/maksimum) ile ifade edilirken, kategorik veriler sayı (%) kullanılarak tanımlandı. Gruplar arasında kategorik veriler beklenen değer kuralına uygun olarak “Pearson ki-kare” veya “Fisher’in Kesin Testi” kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli verilerin iki grup arasındaki karşılaştırılması “Bağımsız gruplar T Testi” ile yapıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında ise non-parametrik test olan “Mann-Whitney U Testi” kullanıldı. Adrenomedullin

ile diğerk sürekli değişkenler arasındakiki doğrusal ilişkinin varlığı nonparametrik bir test olan “Spearman Korelasyon Testi” ile değerlendirildi. Elde edilen korelasyon katsayısı (r)’nın değerine göre ilişkinin gücü $r=0,00-0,24$ ise “zayıf” , $r=0,25-0,49$ ise “orta”, $r=0,50-0,74$ ise gcl ve $r=0,75-1,00$ ise cok gcl olarak kabul edildi. İlişkinin yönü bir değişken artarken diğeri de artış gösteriyorsa “pozitif” ve biri artarken diğeri azalıyorsa “negatif” yön olarak ifade edildi. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi..



4. BULGULAR

4.1. HASTA GRUBUNUN TEMEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmada esansiyel hipertansiyon tanısı almış olan 60 hastanın yaş ortalaması $13,6 \pm 3,0$ (min:6,2-maks:18,0) yılıdır. Hastaların 32'si (%53,3) erkek, 28'i (%46,7) kızıdır. Yaş gruplarına göre dağılımları incelendiğinde 26'sının (%43,3) "13-15 yıl" ve 13'ünün (%21,7) "16-17 yıl" yaş grubunda olduğu belirlendi. Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımları Tablo 3'de sunuldu.

Tablo 3. Esansiyel Hipertansiyonu Olan Hasta Grubunun Demografik Özellikleri

Değişkenler		Hasta Grubu (n:60)
Yaş (yıl), ort $\pm$ SS*		13,6 $\pm$ 3,0
ortan(min-maks)**		13,9 (6,2-18,0)
Kategorik değişkenler		n (%)
Yaş grubu (yıl)	6-12	21 (35,0)
	13-15	26 (43,3)
	16-17	13 (21,7)
Cinsiyet	Erkek	32 (53,3)
	Kız	28 (46,7)

*ortalama $\pm$ standart sapma ; ** ortanca (minumum-maksimum)

Ortalama vücut ağırlıkları $63,2 \pm 23,0$ kg ve ortalama boy uzunlukları $160,9 \pm 15,4$ cm olan hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $24,0 \pm 5,7$ kg/m² olarak hesaplandı. VKİ Z skoru ortalaması $0,7 \pm 1,60$ ve ortanca değeri ise 1,5 (-1,8– 3,2) olarak belirlendi. Hastaların vücut kitle indeksi ve ilişkili parametreleri Tablo 4'de sunuldu.

Tablo 4. Esansiyel Hipertansiyonu Olan Hasta Grubunun Antropometrik Ölçümleri

Değişkenler	Ort $\pm$ SS*	Ortan(min-maks)**
Boy (cm),	160,9 $\pm$ 15,4	160 (110-190)
Kilo (kg) ,	63,2 $\pm$ 23,0	64,5 (19-125)
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)	24,0 $\pm$ 5,7	24,1 (18,5-44,3)
VKİ Z skoru	0,7 $\pm$ 1,60	1,5 (-1,8– 3,2)

*ortalama $\pm$ standart sapma ; ** ortanca (minimum-maksimum)

VKİ değerleri dikkate alınarak yapılan sınıflamada hastaların %51,7'sinin normal kilolu, %25,0'inin fazla kilolu ve %23,3'ü ise obezdi. VKİ Z skoru değerlerine göre ise hastaların %28,3'ü fazla kilolu iken, %31,7'si obez olarak değerlendirildi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların VKİ Ve VKİ Z Skorlarına Göre Obezite Durumları

Değişkenler	n (%)
VKİ grubu	Normal 31 (51,7)
	Fazla kilolu 15 (25,0)
	Obez 14 (23,3)
VKİ Z skoru grubu	Normal 24 (40,0)
	Fazla Kilolu 17 (28,3)
	Obez 19 (31,7)

Hastaların kan basıncı yükü ortalaması 53,2 $\pm$ 17,5 mmHg, ortalama sistolik kan basıncı (OSKB) 119,8 $\pm$ 9,3 mmHg. ve ortalama diyastolik kan basıncı (ODKB) 69,1 $\pm$ 7,1 mmHg, ortalama nabız 82,5 $\pm$ 9,9 /dk, gündüz SKB ve DKB sırasıyla 121,8 $\pm$ 9,6 ve 71,7 $\pm$ 6,9 mmHg, gece SKB ve DKB ise 112,5 $\pm$ 11,1 ve 61,2 $\pm$ 7,6 mmHg bulundu. Gece SKB azalması % 8,7 $\pm$ 13,8 iken, gece DKB azalması %15,3 $\pm$ 13,6 olarak hesaplandı. Hastaların kan basıncı ve ilişkili diğer ölçümleri Tablo 6'te sunuldu.

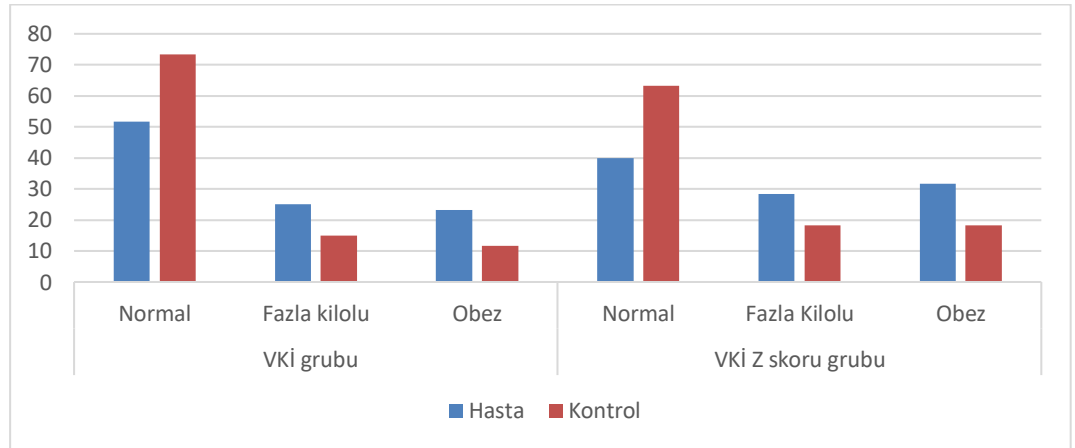
Tablo 6. Hastaların Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi İle Elde Edilen Verileri

Değişkenler	Ort $\pm$ SS*	Ortan(min-maks)**
Kan basıncı yükü (%)	53,2 $\pm$ 17,5	51,3 (27-96)
Ortalama sistolik kan basıncı (mmHg)	119,8 $\pm$ 9,3	119 (106-151)
Ortalama diyastolik kan basıncı (mmHg)	69,1 $\pm$ 7,1	68,5 (55-87)
Ortalama arter basıncı (mmHg)	92,4 $\pm$ 7,1	90,5 (78-117)
Ortalama nabız (atım/dakika)	82,5 $\pm$ 9,9	83 (65-111)
Gündüz ortalama sistolik kan basıncı (mmHg)	121,8 $\pm$ 9,6	122 (105-151)
Gündüz ortalama diyastolik kan basıncı (mmHg)	71,7 $\pm$ 6,9	71 (59-89)
Gündüz ortalama arter basıncı (mmHg)	94,6 $\pm$ 6,9	93 (83-117)
Gündüz ortalama nabız (mmHg)	86,5 $\pm$ 10,4	87 (68-114)
Gece ortalama sistolik kan basıncı (mmHg)	112,5 $\pm$ 11,1	112 (88-152)
Gece ortalama diyastolik kan basıncı (mmHg)	61,2 $\pm$ 7,6	60,5 (44-82)
Gece ortalama kan basıncı (mmHg)	84,4 $\pm$ 8,7	85 (63-114)
Gece ortalama nabız (atım/dakika)	69,9 $\pm$ 10,1	68 (52-107)
Gece Sistolik Kan Basıncı Azalması (%)	8,7 $\pm$ 13,8	6,7 (-7,6-100,0)
Gece Diastolik Kan Basıncı Azalması (%)	15,3 $\pm$ 13,6	14,7(-10,6-100,0)

*ortalama $\pm$ standart sapma ; ** ortanca (minimum-maksimum)

4.2. ESANSİYEL HİPERTANSİYONU OLAN HASTA GRUBU İLE SAĞLIKLI KONTROL GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 7’te karşılaştırıldı. Kontrol grubunun yaş ortalaması $14,5 \pm 2,6$ yılı ve %6,7’si erkekti. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu (sırasıyla $p= 0,080$; $p=0,714$). Hastaların VKİ ortancası [24,1 (13,2-44,3)] kontrol grubuna göre [21,2 (14,1-33,7)] istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,005$). VKİ Z skor ortancaları açısından da iki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,001$). VKİ değerlerine göre yapılan sınıflamada, hastalarda fazla kilolu ve obez olanların sıklığı (sırasıyla %25 ve %23,3) kontrol grubundaki sıklıklardan (sırasıyla %15,0 ve %11,7) daha yüksekti ve iki grup arasında VKİ grupları açısından fark istatistiksel anlamlı düzeydeydi ($p=0,048$). VKİ Z skoru grupları açısından da benzer şekilde hasta grubunda fazla kilolu ve obez olanların sıklığı (sırasıyla %28,3 ve %37,1) kontrol grubundan (sırasıyla %18,3 ve %18,3) daha yüksekti fark istatistiksel anlamlı bulundu ($p= 0,037$). (Tablo 7). Hasta ve kontrol grubunun VKİ skoru ve VKİ Z skoru değerlerine göre obezite durumlarının dağılımları Şekil 2’de gösterildi.



Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun antropometrik özelliklerine göre dağılımları (%)

Tablo 7. Hasta Ve Kontrol Gruplarının Demografik Ve Antropometrik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişkenler		Hasta Grubu (n:60)	Kontrol Grubu (n:60)	P
Yaş (yıl); Ortalama ± SS		13,6 ±3,0	14,5±2,6	0,080*
Boy (cm); ortanca (min-maks)		160 (110-190)	165 (128-186)	0,102**
Kilo (kg), ortanca (min-maks)		64,5 (19-125)	57 (23-115)	0,233**
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²), ortanca (min-maks)		24,1 (13,2-44,3)	21,2 (14,1-33,7)	0,005**
VKİ Z skoru, ortanca (min-maks)		1,5 (-5,6– 5,6)	0,5(-3,4-3,1)	<0,001**
Frekans Değişkenler, n (%)				
Yaş grubu (yıl)	6-12	21 (35,0)	14 (23,3)	0,192
	13-15	26 (43,3)	25 (41,7)	
	16–17	13 (21,7)	21 (35,0)	
Cinsiyet	Erkek	32 (53,3)	34 (56,7)	0,714***
	Kız	28 (46,7)	26 (43,3)	
VKİ grubu	Normal	31 (51,7)	44 (73,3)	0,048***
	Fazla kilolu	15 (25,0)	9 (15,0)	
	Obez	14 (23,3)	7 (11,7)	
VKİ Z skoru grubu	Normal	24 (40,0)	38 (63,3)	0,037***
	Fazla Kilolu	17 (28,3)	11 (18,3)	
	Obez	19 (31,7)	11 (18,3)	

*Bağımsız gruplar T testi; **Mann Whitney U testi; ***Pearson ki kare Testi,

SS:Standart sapma

Kan basınçları (SKB ve DKB ölçümleri) ve nabızlar açısından iki grubun karşılaştırılması Tablo 8’da sunuldu. Tüm ölçülen değerlerinin ortancası hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (tüm parametrelerde $p < 0,05$). Ancak gece SKB azalması yüzdesi ve gece DKB azalması yüzdesi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($p = 0,480$ ve $p = 0,567$) (Tablo 8)

Tablo 8. Hasta Ve Kontrol Grubunun YİKBİ Parametrelerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta grubu (n:60) ortan (min-maks)**	Kontrol grubu (n:60) ortan (min-maks)	P değeri*
Kan Basıncı Yüğü (%)	51,3 (27-96)	11,4 (0-24,5)	<0,001
OSKB	119 (106-151)	107 (90-124)	<0,001
ODKB	68,5 (55-87)	62 (54-74)	<0,001
OAB	90,5 (78-117)	83 (69-95)	<0,001
ONb	83 (65-111)	79 (62-113)	0,017
Gün.OSKB	122 (105-151)	109,5 (91-127)	<0,001
Gün.ODKB	71 (59-89)	64,5 (55-76)	<0,001
Gün.OAB	93 (83-117)	85 (72-97)	<0,001
Gün.ONb	87 (68-114)	83,5 (65-120)	0,043
Gec.OSKB	112 (88-152)	101 (86-129)	<0,001
Gec.ODKB	60,5 (44-82)	55,5 (48-70)	<0,001
Gec.OAB	85 (63-114)	77 (68-92)	<0,001
Gec.ONb	68 (52-107)	66 (49-100)	0,038
Gec.SKB.az.(%)	6,7 (-7,6-100,0)	6,1 (-8,6-18,2)	0,480
Gec.DKB.az(%)	14,7 (-10,6-100,0)	13,3 (-8,6-30,3)	0,567

*Mann Whitney U testi; **OSKB**: Ortalama sistolik kan basıncı; **ODKB**: Ortalama diyastolik kan basıncı; **OAB**: Ortalama arter basıncı; **ONb**: Ortalama nabız ; **Gün.OSKB**: Gündüz ortalama sistolik kan basıncı; **Gün.ODKB**: Gündüz ortalama diyastolik kan basıncı; **Gün.OAB**: Gündüz ortalama arter basıncı; **Gün.ONb**: Gündüz ortalama nabız; **Gec.OSKB**: Gece ortalama sistolik kan basıncı; **Gec.ODKB**: Gece ortalama diyastolik kan basıncı; **Gec.OAB**: Gece ortalama kan basıncı; **Gec.ONb**: Gece ortalama nabız; **Gec.SKB.az.(%)**:Gece Sistolik kan basıncı azalma yüzdesi ; **Gec.DKB.az(%)**: Gece diastolik kan basıncı azalma yüzdesi ** ortanca (minimum-maksimum)

Tablo 9’de hasta ve kontrol grubunun bazı kan ve idrar laboratuvar değerlerine göre karşılaştırmaları sunuldu. Hastaların hemoglobin (HB) ortanca değeri [13,2 (10,3-16,9) g/L] ile kontrol grubunun HB değeri [13,5(11,6-16,4) g/L] arasında anlamlı düzeyde fark yoktu (p=0,312). Ancak hastaların 81,2 ±3,9 fL olarak

hesaplanan MCV ortalaması değerinin istatistiksel anlamlı düzeyde kontrol grubu MCV ortalamasından ($83,4 \pm 5,1$ fL) düşük olduğu belirlendi ($p=0,009$). Hasta ve kontrol grubu arasında diğer tam kan değerleri (WBC, HB, MPV ve PLT) açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Kan biyokimyasal değerlerinden LDH ortanca düzeyi hastalarda 200 (132-352) U/L iken, kontrol grubunda LDH ortancası 76 (102-283) U/L idi ve iki grup arasında farkın istatistiksel düzeyde anlamlı olduğu belirlendi ($p=0,006$). Benzer şekilde TG ortancası hasta grubunda 96 (26-366) mg/dl, kontrol grubunda ise 75 (23-316) mg/dl olarak hesaplandı ve iki grup arasındaki fark anlamlı düzeydeydi ($p=0,002$). Hastalardaki renin düzeyinin ortanca değeri $[3,91 (0,9-70,5 \text{ ng/ml/sa})]$ kontrol grubundan $[3,68(1,0-224,4) \text{ ng/ml/sa}]$ daha yüksek olmakla beraber, aralarındaki fark anlamlı düzeyde değildi ($p=0,627$). Aldosteron ise kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek ortanca değere sahipti $[sırasıyla 29 (6,2-181) \text{ ng/dl}$ ve $23,6 (3,5-152) \text{ ng/dl}]$, ancak anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p=0,189$). Sodyum, potasyum ve kalsiyum ortanca değerleri her iki grupta benzerdi ($p>0,05$). İdrar dansitesi ortancası hasta grubunda 1018 (1002-1036) ve kontrol grubunda 1021 (1010-1036) olarak belirlenirken, aralarındaki farkın anlamlı düzeyde olduğu tespit edildi ($p=0,030$) (Tablo 9).

Adrenomedullin düzeyi ortancası hasta grubunda 5,90 (2,79-56,89) ng/L iken kontrol grubunda 5,79 (2,92-34,6) ng/L ölçüldü. İki grup arasında adrenomedullin açısından farkın istatistiksel düzeyde anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0,294$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta Ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Parametrelerine Göre Karşılaştırmaları

Değişkenler	Hasta grubu (n:60) Ortan (min-maks) ort $\pm$ SS*	Kontrol grubu (n:60) Ortan (min-maks) ort $\pm$ SS*	p değeri**
WBC (10^3 /uL)	6,9 (3,4-18,3)	6,9 (3,5-12,8)	0,937
HB (g/L)	13,2 (10,3-16,9)	13,5 (11,6-16,4)	0,312
MCV (fL)	81,2 $\pm$ 3,9	83,4 $\pm$ 5,1	0,009***
MPV (fL)	9 (7,1-11,2)	8,8 (7,2-11,3)	0,459
PLT (10^3 /uL)	303,8 $\pm$ 67,1	282,6 $\pm$ 66,4	0,085***
Glukoz (mg/dl)	87 (73-116)	88 (69-114)	0,937
Üre (mg/dl)	21,9 $\pm$ 5,7	22,9 $\pm$ 6,5	0,355***
Kreatinin (mg/dl)	0,60 $\pm$ 0,14	0,63 $\pm$ 0,15	0,239***
Albumin (g/L)	45,5 $\pm$ 3,0	45,2 $\pm$ 3,1	0,608***
ALT (U/L)	14,5 (5-76)	13 (5-71)	0,455
AST (U/L)	18 (10-39)	17 (9-111)	0,433
Ürik Asit (mg/dl)	4,7 (2,3-7,6)	4,2 (2,4-8,4)	0,263
Total Bilirübin (mg/dl)	0,33 (0,07-1,35)	0,34 (0,12-2,48)	0,971
GGT (U/L)	14,5 (5-67)	15 (6-48)	0,668
LDH (U/L)	200 (132-352)	176 (102-283)	0,006
LDL (mg/dl)	83 (23-190)	76,5 (35-160)	0,125
HDL (mg/dl)	47 (32-77)	51 (25-102)	0,114
T. Kolesterol (mg/dl)	146,5 (100-225)	145 (100-236)	0,343
Trigliserid (mg/dl)	96 (26-366)	75 (23-316)	0,002
Renin (ng/ml/sa)	3,91 (0,9-70,5)	3,68 (1,0-224,4)	0,627
Aldosteron (ng/dl)	23,6 (3,5-152)	29 (6,2-181)	0,189
Sodyum (mmol/L)	139 (134-145)	139 (135-142)	0,818

Potasyum (mmol/L)	4,5 (4-5,3)	4,5 (3,6-5,3)	0,711
Kalsiyum(mg/dl)	9,5 (8,9-11)	9,5 (8,9-10,2)	0,665
TİT Dansite	1018 (1002-1036)	1021 (1010-1036)	0,030
TİT pH	6 (5,5-7,5)	6 (6-7,5)	0,736
Adrenomedullin (ng/L)	5,90 (2,79-56,89)	5,79 (2,92-34,6)	0,294

* **ort** ±SS: ortalama ±standart sapma; ** MannWhitney U testi; ***Bağımsız gruplar T testi

4.3- HASTA VE KONTROL GRUPLARININ SİSTOLİK DİPPER VE NONDİPPER OLMA AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasta ve kontrol grubunda gece sistolik kan basıncı azalması <%10 olanlar “sistolik non-dipper” ve gece sistolik kan basıncı azalması ≥%10 olanlar ise “sistolik dipper” olarak tanımlandı. Buna göre hastaların %35’i sistolik dipper ve %65’i ise sistolik non-dipperdi. Kontrol grubunda ise bu sıklıklar sırasıyla %26,7 ve %73,3 olarak bulundu. İki grup arasında sistolik dipper ve nondipper olma sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,323) (Tablo 10)

Tablo 10. Hasta Ve Kontrol Grubunun Sistolik Dipper Ve Nondipper Olma Açısından Karşılaştırılması

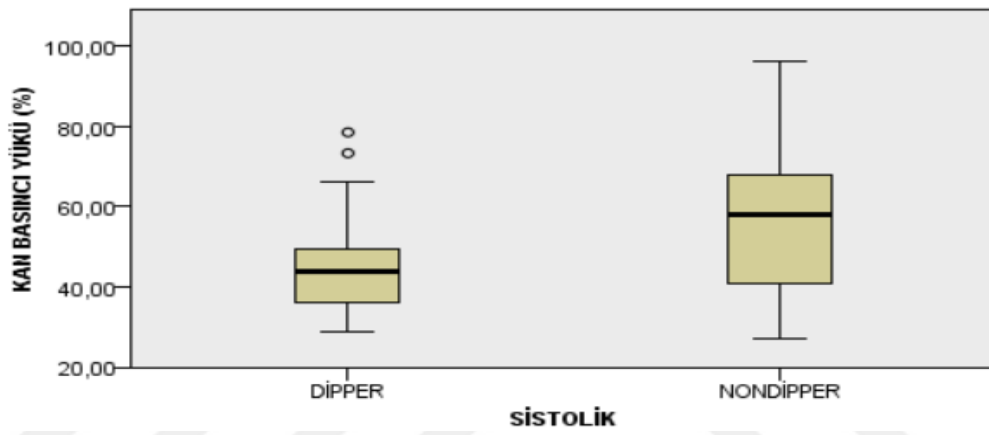
Değişkenler	Hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p*
Sistolik Dipper	21 (35,0)	16 (26,7)	0,323
Sistolik Non-dipper	39 (65,0)	44 (73,3)	
Toplam	60 (100,0)	60 (100,0)	

*Ki kare testi

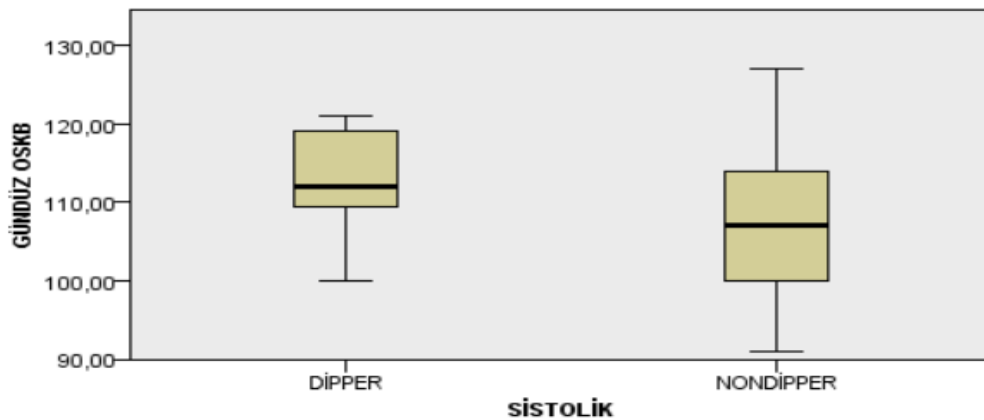
Sistolik dipper ve non-dipper olanların kan basıncı ölçümlerinin gruplarda ayrı ayrı karşılaştırılması Tablo 11’de sunuldu. Hasta grubunda sistolik non-dipper olanların kan basıncı yükü (Şekil 3), Gece OSKB, Gece ODKB ve Gece OAB değerleri dipper olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksekti (sırasıyla

p=0,018 ve diğerlerinde p<0,001). Kontrol grubunda Gündüz OSKB (Şekil 4), Gündüz ODKB ve Gündüz OAB sistolik dipper olanlarda non-dipperlere göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (sırasıyla p=0,022; p=0,008 ve p=0,006). Buna karşılık Gece OSKB, Gece ODKB ve Gece OAB değerleri sistolik non-dipper olanlarda daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,011; p=0,123 ve p=0,005) (Tablo 11).

Hem hasta hem de kontrol grubunda gece DKB azalma yüzdesi dipperlerde non-dipperlerden daha yüksekti ve farklılık istatistiksel anlamlı düzeydeydi (p<0,001) (Tablo 11).



Şekil 3. Hasta Grubunda Sistolik Dipper Ve Nondipper Olanların Kan Basıncı Yükü(%) Dağılımları



Şekil 4. Kontrol Grubunda Sistolik Dipper Ve Nondipper Olanların Gündüz OSKB Dağılımları

Tablo 11. Hasta Ve Kontrol Grubunda Sistolik Dipper Ve Non-Dipper Olanların Kan Basıncı Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta grubu (n:60) ortanca (min-maks)			Kontrol grubu (n:60) ortanca (min-maks)		
	Sistolik Dipper (n:21)	Sistolik Nondipper (n:39)	P*	Sistolik Dipper (n:16)	Sistolik Nondipper (n:44)	P*
Kan Basıncı Yükü (%)	44 (29-78,5)	57,8 (27-96)	0,018	11,6 (4,6 -24,5)	10,7 (0 -24,5)	0,652
OSKB	118 (106-137)	119 (106-151)	0,619	108,5 (97 -119)	106 (90-124)	0,362
ODKB	67 (55-84)	69 (59-87)	0,247	63,5(58-73)	62 (54-74)	0,194
OAB	90 (78-108)	91 (85-117)	0,539	84,5(76-93)	83 (69-95)	0,203
ONb	83 (65-96)	83 (65-111)	0,889	77,5 (62 -90)	79,5 (62-113)	0,487
Gün.OSKB	123 (109-140)	120(105-151)	0,389	112 (100 -121)	107 (91-127)	0,022
Gün.ODKB	70 (59-87)	72(59-89)	0,614	68(59 -76)	63(55-75)	0,008
Gün.OAB	94 (83-111)	92 (86-117)	0,540	88(82 -95)	84(72-97)	0,006
Gün.ONb	87 (68-100)	87 (69-114)	0,963	83,5 (65 -97)	83,5 (65-120)	0,814
Gec.OSKB	10(88-117)	118(100-152)	<0,001	98(89 -108)	105(86-129)	0,011
Gec.ODKB	58 (44-68)	62 (53-82)	<0,001	54 (48 -61)	56 (48-70)	0,123
Gec.OAB	79 (63-90)	87 (77-114)	<0,001	74 (68 -79)	79 (68-92)	0,005
Gec.ONb	67 (53-86)	68 (52-107)	0,402	63 (49 79)	68 (49-100)	0,055
Gec.DKB.az (%)	18,8 (5,6-100)	9,9 (-10,6-25)	<0,001	19,8 (6,8 -30,3)	11,05 (-8,6-22,2)	<0,00 1

*Mann Whitney U testi; **OSKB:** Ortalama sistolik kan basıncı; **ODKB:** Ortalama diyastolik kan basıncı; **OAB:** Ortalama arter basıncı; **ONb:** Ortalama nabız ; **Gün.OSKB:** Gündüz ortalama sistolik kan basıncı; **Gün.ODKB:** Gündüz ortalama diyastolik kan basıncı; **Gün.OAB:** Gündüz ortalama arter basıncı; **Gün.ONb:** Gündüz ortalama nabız; **Gec.OSKB:** Gece ortalama sistolik kan basıncı; **Gec.ODKB:** Gece ortalama diyastolik kan basıncı; **Gec.OAB:** Gece ortalama kan basıncı; **Gec.ONb:** Gece ortalama nabız; **Gec.SKB.az.(%):**Gece Sistolik kan basıncı azalma yüzdesi ; **Gec.DKB.az(%):** Gece diastolik kan basıncı azalma yüzdesi

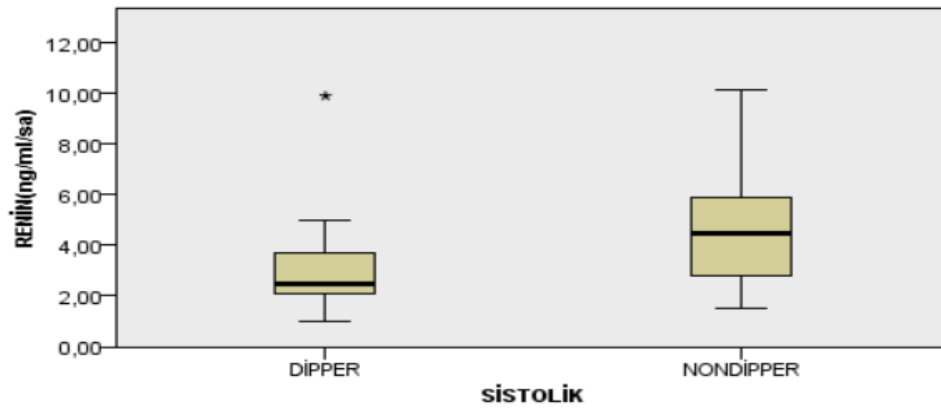
Sistolik dipper ve non-dipper olanların laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 12’de sunuldu. Yapılan değerlendirmede sadece kontrol grubundaki sistolik nondipperlerin dipper olanlara kıyasla daha yüksek renin düzeyine sahip oldukları belirlendi. Sistolik non dipperlerde renin ortanca değeri 4,6 (1,5-224,4) ng/ml/sa iken dipperlerde 2,48 (1,01-9,9) ng/ml/sa idi ve fark istatistiksel düzeyde anlamlıydı (p=0,003) (Şekil 5). Diğer parametrelerde ise gruplar arasında fark anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta Ve Kontrol Grubunda Sistolik Dipper Ve Non-Dipper Olanların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta grubu (n:60) ortanca (min-maks)			Kontrol grubu (n:60) ortanca (min-maks)		
	Sistolik Dipper (n:21)	Sistolik Nondipper (n:39)	P *	Sistolik Dipper (n:16)	Sistolik Nondipper (n:44)	P*
WBC (10 ³ /uL)	7 (3,4-18,3)	6,9 (4,6-12,6)	0,852	6,6 (4,4-11,7)	7 (3,5-12,8)	0,841
HB (g/L)	12,9 (11,4-16,2)	13,2 (10,3-16,9)	0,670	13,4 (11,7-15,3)	13,5 (11,6-16,4)	0,682
MCV (fL)	81,7 (75,9-85,5)	82 (71,5-90)	0,822	81,9 (61,1-90,1)	84,8 (73,1-93)	0,101
MPV (fL)	9 (7,6-11,2)	9 (7,1-11)	0,406	8,6 (7,8-11,3)	8,9 (7,2-11,2)	0,933
PLT (10 ³ /uL)	297 (184-434)	300 (174-526)	0,495	278,5 (162-414)	280,5 (154-406)	0,987
Glukoz (mg/dl)	88 (78-116)	87 (73-112)	0,324	90,5 (76-114)	88 (69-106)	0,052
Üre (mg/dl)	22 (14-33)	21 (11-37)	0,529	21 (12-38)	24 (12-38)	0,075
Kreatinin (mg/dl)	0,6 (0,42-0,89)	0,6 (0,32-0,92)	0,385	0,62 (0,4-0,96)	0,63 (0,35-0,94)	0,987
Albumin (g/L)	45,7 (40,6-53)	45 (37,2-52)	0,938	44,9 (41,2-50,5)	44,7 (40-52,1)	0,664

ALT (U/L)	15(5-24)	14(9-76)	0,870	13(9-71)	12,5(5-50)	0,614
AST (U/L)	20 (12-26)	18 (10-39)	0,555	16,5 (9-41)	17 (12-111)	0,431
Ürik Asit (mg/dl)	(2,6-7,6)	4,3 (2,3-7,4)	0,394	4,5 (2,5-7,9)	4,2 (2,4-8,4)	0,362
T. Bilirubin (mg/dl)	0,3 (0,1-1)	0,39 (0,07-1,35)	0,398	0,36 (0,16-1,49)	0,37 (0,12-2,48)	0,814
GGT (U/L)	15 (5-28)	14 (6-67)	0,883	12,5 (6-48)	16 (7-35)	0,212
LDH (U/L)	187 (132-289)	200 (132-352)	0,271	178 (114-283)	174,5 (102-265)	0,953
LDL (mg/dl)	76 (45-140)	85 (23-190)	0,163	81 (45-127)	75,5 (35-160)	0,828
HDL (mg/dl)	47 (35-75)	47 (32-77)	0,571	48,5 (34-59)	51 (25-102)	0,228
T. Kolesterol (mg/dl)	148 (112-225)	146 (100-209)	0,914	151 (102-236)	145 (100-224)	0,933
Trigliserid (mg/dl)	91 (26-366)	100 (47-299)	0,177	82,5 (36-316)	74,5 (23-243)	0,422
Renin (ng/ml/sa)	4,04 (0,9-20,3)	3,5(1,07-70,5)	0,429	2,48 (1,01-9,9)	4,6 (1,5-224,4)	0,003
Aldosteron (ng/dl)	26,9 (3,4-152)	23,4 (4,6-68,2)	0,636	22,1 (10,4-64,9)	30,1 (6,2-181)	0,139
Sodyum (mmol/L)	139 (134-141)	139 (136-145)	<u>0,060</u>	139 (137-141)	139 (135-142)	0,904
Potasyum (mmol/L)	4,5 (4-5,3)	4,5 (4-5,2)	0,340	4,65 (3,6-5,3)	4,5 (4-5)	0,308
Kalsiyum (mg/dl)	9,6 (8,9-10)	9,5 (8,9-11)	0,426	9,6 (9-10,1)	9,55 (8,9-10,2)	0,404
TİT Dansite	1020 (1002-1036)	1016 (1005-1034)	0,555	1019,5 (1012-1027)	1021,5 (1010-1036)	0,121
TİT pH	6M(6-7,5)	6 (5,5-7,5)	0,925	6 (6-7,5)	6 (6-7,5)	0,150
Adrenomedullin (ng/L)	5,89 (4,32-27,58)	6,13 (2,79-56,89)	0,540	6,19 (4,9-34,6)	5,65 (2,92-27,61)	0,158

* MannWhitney U testi



Şekil 5. Kontrol Grubunda Sistolik Dipper Ve Nondipper Çocukların Kan Renin (ng/ml/sa) Düzeylerinin Dağılımları (üç çocuğa ait aşırı uç değerler grafik çizimine dâhil edilmemiştir)

4.4.HASTA VE KONTROL GRUPLARININ DİYASTOLİK DİPPER VE NONDİPPER OLMA AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasta grubundakilerin %63,3'ünün diyastolik dipper ve %36,7'sinin diyastolik nondipper olduğu belirlendi. Kontrol grubunda ise %61,7'si dipper ve %38,3'ü nondipperdi ve hasta grubu ile istatistiksel açıdan farklılık yoktu ($p=0,850$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta Ve Kontrol Grubunun Diyastolik Dipper Ve Nondipper Olma Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n(%)	P*
Diyastolik Dipper	38 (63,3)	37 (61,7)	0,850
Diyastolik Nondipper	22 (36,7)	23 (38,3)	
Toplam	60 (100,0)	60 (100,0)	

*Ki kare testi

Diyastolik dipper ve non-dipper olanlarda kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 14'de sunuldu. Hasta grubundaki diyastolik nondipperlerin Gece OSKB, Gece ODKB ve Gece OAB ortanca değerleri dipper olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksekti (üç karşılaştırma için $p<0,001$). Kontrol grubunda ise farklı olarak gündüz ODKB ve gündüz OAB ile Gece ODKB ve Gece OAB ölçümlerinin ortancası nondipperlerde dipperlere göre daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,005$; $p=0,001$ ve $p=0,022$).

Tablo 14. Hasta Ve Kontrol Grubunda Diyastolik Dipper Ve Non-Dipper Olanların Kan Basıncı Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta grubu (n:60) ortanca (min-maks)			Kontrol grubu (n:60) ortanca (min-maks)		
	Diyastolik Dipper (n:38)	Diyastolik Nondipper (n:22)	P	Diyastolik Dipper (n:37)	Diyastolik Nondipper (n:23)	P
Kan Basıncı Yükü (%)	45,4 (29-89,3)	56,7 (27-96)	0,279	16 (0 -24,5)	8,1 (0-24,5)	0,155
OSKB	118,5 (106-139)	120,5 (107-151)	0,353	108 (90 -124)	105 (90-121)	0,334
ODKB	68 (55-85)	69,5 (59-87)	0,470	64 (56 -73)	62 (54-74)	0,085
OAB	90,5 (78-108)	90,5 (86-117)	0,623	85 (69 -93)	81 (71-95)	0,196
ONb	83 (65-111)	82,5 (67-104)	0,618	79 (62-113)	78 (62-106)	0,831
Gün.OSKB	122 (108-142)	121,5 (105- 151)	0,878	110 (92 -127)	106 (91-123)	0,081
Gün.ODKB	71,5(59-89)	71 (59-88)	0,470	67 (59 - 76)	62 (54-74)	0,001
Gün.OAB	94 (83-111)	91,5 (86-17)	0,289	87 (76 -95)	82 (72-97)	0,005
Gün.ONb	87,5 (68-114)	86 (70-109)	0,407	84 (65 -120)	82 (65-112)	0,464
Gec.OSKB	108,5 (88-134)	119,5 (107-152)	<0,001	99 (86 -129)	105 (89-126)	0,198
Gec.ODKB	59 (44-73)	66,5 (55-82)	<0,001	53 (48 -62)	59 (51-70)	0,001
Gec.OAB	81 (63-95)	88 (84-114)	<0,001	76 (68 -89)	79 (69-92)	0,022
Gec.ONb	67,5 (53-107)	69,5 (52-87)	0,282	64 (49 - 93)	69 (50-100)	0,247
Gec.SKB.az. (%)	10,15 (0-100)	2,05 (-7,6-10,9)	<0,001	8,2 (-7,5 - 18,2)	2,2 (-8,6-10,2)	<0,001

*Mann Whitney U testi; **OSKB:** Ortalama sistolik kan basıncı; **ODKB:** Ortalama diyastolik kan basıncı; **OAB:** Ortalama arter basıncı; **ONb:** Ortalama nabız ; **Gün.OSKB:** Gündüz ortalama sistolik kan basıncı; **Gün.ODKB:** Gündüz ortalama diyastolik kan basıncı; **Gün.OAB:** Gündüz ortalama arter basıncı; **Gün.ONb:** Gündüz ortalama nabız; **Gec.OSKB:** Gece ortalama sistolik kan basıncı; **Gec.ODKB:** Gece ortalama diyastolik kan basıncı; **Gec.OAB:** Gece ortalama kan basıncı; **Gec.ONb:** Gece ortalama nabız; **Gec.SKB.az.(%):**Gece Sistolik kan basıncı azalma yüzdesi ; **Gec.DKB.az(%):** Gece diastolik kan basıncı azalma yüzdesi

Diyastolik dipper ve non-dipper olanlarda kan ve idrar tetkik sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 15’de sunuldu. Hasta grubunda diyastolik nondipper olan çocukların MCV ortanca değeri [79 (71,5-89)] dipper olanlardan daha düşüktü ve aralarındaki fark istatistiksel anlamlılığa çok yakındı ($p=0,055$). Hasta grubunda diyastolik dipper ve nondipper olan çocuklarda diğer parametreler açısından fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Kontrol grubunda belirlenen tek farklılık ise diyastolik nondipper çocukların HDL ortanca değerinin [55 (30-102)] dipper olan çocuklardan anlamlı düzeyde daha yüksek olması olup ($p=0,001$), diğer parametreler açısından anlamlı farklılık yoktu. ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta Ve Kontrol Grubunda Diyastolik Dipper Ve Non-Dipper Olanların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta grubu (n:60) ortanca (minimum-maksimum)			Kontrol grubu (n:60) ortanca (minimum-maksimum)		
	Diyastolik Dipper (n:38)	Diastolik Nondipper (n:22)	P	Diyastolik Dipper (n:37)	Diastolik Nondipper (n:23)	P
WBC ($10^3/uL$)	6,9 (3,4 -18,4)	6,9 (4,6-12,6)	0,963	6,6 (4,2- 12,8)	7 (3,5-10,8)	0,676
HB (g/L)	13,3 (11,4- 16,9)	12,8 (10,3- 16,5)	0,074	13,6 (11,6- 16,4)	13,3 (11,8- 16,4)	0,669
MCV (fL)	82,1 (75,9-90)	79(71,5-89)	0,055	83(61,1- 92,1)	85(73-93)	0,447
MPV (fL)	9 (7,2-11,2)	9,05 (7,1-11)	0,884	8,6 (7,2- 11,3)	9,1 (7,8-11,2)	0,206
PLT ($10^3/uL$)	298,5 (184- 434)	300 (174-526)	0,623	285(154- 414)	277 (207- 403)	0,861
Glukoz	87 (73-116)	88 (77-112)	0,213	88 (72-114)	88(69-106)	0,599
Üre (mg/dl)	22 (12-35)	21 (11-37)	0,533	23 (12-38)	22 (12-38)	0,726
Kreatinin (mg/dl)	0,58(0,32- 0,89)	0,61(0,44- 0,92)	0,480	0,62 (0,35-0,96)	0,62 (0,4-0,85)	0,964
Albumin(g/L)	44,9 (37,2-53)	45,7 (42,1-51)	0,457	44,3 (40-52)	46(41-51,5)	0,233
ALT (U/L)	14 (5-29)	16 (10-76)	0,498	12 (5-71)	15 (6-32)	0,376

AST (U/L)	18,5 (10-39)	18 (13-37)	0,914	17 (9-111)	20 (11-36)	0,289
Ürik Asit	4,8(2,3-7,6)	4,4(2,4-7,4)	0,485	4,3(2,8-7,9)	4(2,4-8,4)	0,142
Total Bilirubin	0,3(0,12-1,35)	0,4 (0,07-1,25)	0,333	0,3 (0,12-1,49)	0,44 (0,18-2,48)	0,209
GGT (U/L)	12,5 (5-30)	15 (6-67)	0,368	14 (6-48)	16 (9-35)	0,195
LDH (U/L)	196,5 (132-289)	200 (141-352)	0,946	176 (102-283)	176 (134-246)	0,600
LDL (mg/dl)	83 (54-140)	82(23-190)	0,736	81 (39-146)	67 (35-160)	0,086
HDL (mg/dl)	47 (32-77)	46 (34-75)	0,570	47 (25-84)	55 (30-102)	0,001
T. Kolesterol (mg/dl)	144 (100-225)	148,5 (102-209)	0,976	145 (102-236)	141 (100-224)	0,714
Trigliserid (mg/dl)	95 (26-366)	96(46-299)	0,656	81 (32-316)	66 (23-243)	0,616
Renin (ng/ml/sa)	3,57 (0,9-20,3)	4,01 (1,12-70,5)	0,185	3,34 (1-85,2)	4,53(1,3-224)	0,160
Aldosteron (ng/dl)	26,7 (3,5-152)	21,8 (4,6-68,2)	0,429	29 (6,19-74,5)	29(8- 181)	0,767
Sodyum (mmol/L)	139 (134-145)	139 (136-141)	0,849	139 (135-142)	139 (135-141)	0,437
Potasyum (mmol/L)	4,5 (4-5,3)	4,5 (4-5,2)	0,994	4,5(3,6-5,3)	4,5 (4-5)	0,836
Kalsiyum (mg/dl)	9,5 (8,9-11)	9,5 (8,9-10)	0,704	9,6 (8,9-10,2)	9,5 (9-10,2)	0,707
TİT Dansite	1020 (1002-1036)	1016(1005-1034)	0,411	1021 (1010-1036)	1020 (1010-1031)	0,455
TİT pH	6 (6-7,5)	6 (5,5-7,5)	0,481	6 (6-7,5)	6 (6-7,5)	0,484
Adrenomedullin (ng/L)	5,89 (2,96-56,89)	5,75 (2,79-49,0)	0,480	5,93 (2,96-34,6)	5,64 (2,92-17,95)	0,294

* MannWhitney U testi

4.5. ADRENOMEDULLİN DÜZEYİNİN DİĞER PARAMETRELERLE KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

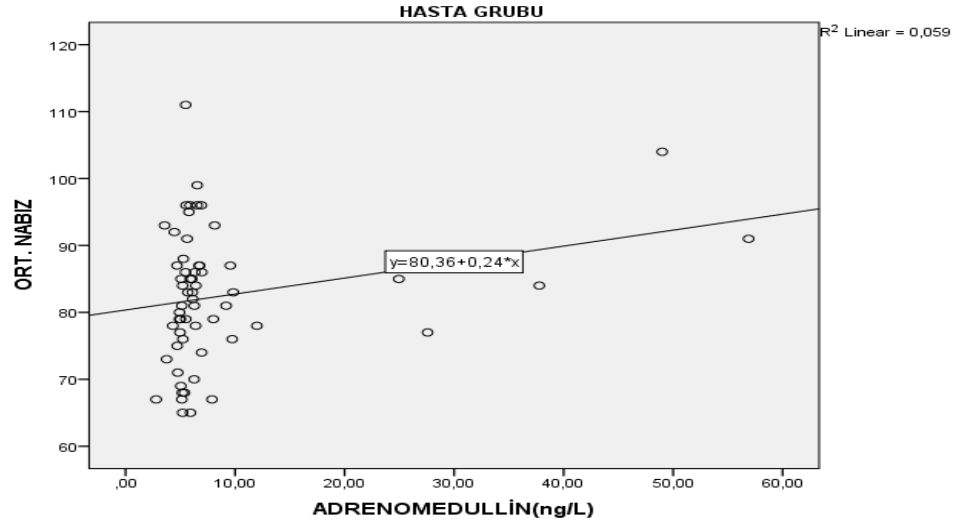
Hasta ve kontrol grubundaki çocuklarda adrenomedullin düzeyinin kan basıncı ve ilişkili parametrelerle korelasyonel değerlendirilmesi Tablo 16’te sunuldu. Hasta grubunda adrenomedullin ile ortalama nabız arasında pozitif yönde, orta kuvvette ve

istatistiksel anlamlı düzeyde doğrusal bir ilişki olduğu belirlendi ($r=0,24$ ve $p=0,049$). Adrenomedullin düzeyi arttıkça ortalama nabız artış gösteriyordu (Şekil 6). Benzer şekilde gece ortalama nabız ile de pozitif yönde, orta kuvvette ve istatistiksel anlamlı düzeyde doğrusal bir ilişki vardı ($r=0,273$ ve $p=0,035$) (Şekil 7). Kontrol grubunda ise herhangi bir kan basıncı parametresi ile adrenomedullin arasında anlamlı düzeyde doğrusal ilişki olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

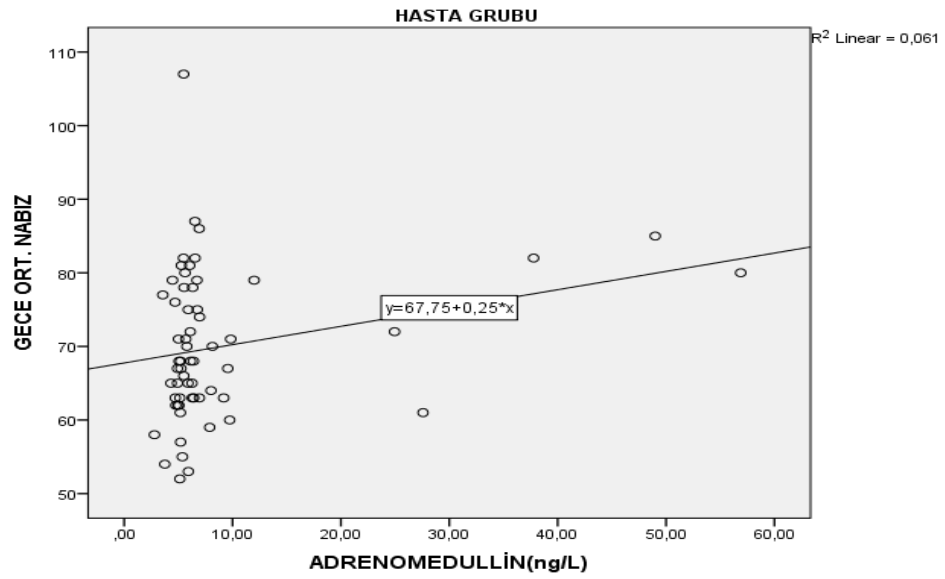
Tablo 16. Adrenomedullin Düzeyi İle Kan Basıncı Ve İlişkili Parametreler Arasında Korelasyonel Değerlendirme Sonuçları

Değişkenler	Hasta Grubu ADRENOMEDULLİN		Kontrol Grubu ADRENOMEDULLİN	
	r*	p**	r	p**
Kan Basıncı Yüğü(%)	0,118	0,37	0,18	0,165
OSKB	-0,074	0,575	0,014	0,916
ODKB	-0,109	0,409	-0,059	0,655
OAB	-0,156	0,232	-0,037	0,778
ONb	0,254	0,049	0,069	0,601
Gün.OSKB	-0,113	0,389	0,017	0,895
Gün.ODKB	-0,123	0,349	-0,026	0,846
Gün.OAB	-0,17	0,195	0,008	0,949
Gün.ONb	0,232	0,074	0,131	0,317
Gec.OSKB	-0,017	0,895	-0,024	0,854
Gec.ODKB	-0,017	0,90	-0,044	0,736
Gec.OAB	-0,058	0,661	-0,081	0,539
Gec.ONb	0,273	0,035	0,123	0,351
Gec.SKB.az. (%)	-0,049	0,708	0,044	0,740
Gec.DKB.az. (%)	-0,099	0,45	0,088	0,505

*Mann Whitney U testi; **OSKB:** Ortalama sistolik kan basıncı; **ODKB:** Ortalama diyastolik kan basıncı; **OAB:** Ortalama arter basıncı; **ONb:** Ortalama nabız ; **Gün.OSKB:** Gündüz ortalama sistolik kan basıncı; **Gün.ODKB:** Gündüz ortalama diyastolik kan basıncı; **Gün.OAB:** Gündüz ortalama arter basıncı; **Gün.ONb:** Gündüz ortalama nabız; **Gec.OSKB:** Gece ortalama sistolik kan basıncı; **Gec.ODKB:** Gece ortalama diyastolik kan basıncı; **Gec.OAB:** Gece ortalama kan basıncı; **Gec.ONb:** Gece ortalama nabız; **Gec.SKB.az. (%)**:Gece Sistolik kan basıncı azalma yüzdesi ; **Gec.DKB.az. (%)**: Gece diastolik kan basıncı azalma yüzdesi



Şekil 6. Hasta Grubunda Adrenomedullin İle Ortalama Nabız Arasındaki Korelasyon Grafiği



Şekil 7. Hasta Grubunda Adrenomedullin İle Gece Ortalama Nabız Arasındaki Korelasyon Grafiği

Hasta ve kontrol grubundaki çocuklarda adrenomedullin düzeyi ile kan ve idrar değerleri arasındaki korelasyonel ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 17’te sunuldu. Hasta grubunda adrenomedullin ile total bilirübin arasında negatif yönde, orta kuvvette ve istatistiksel anlamlı düzeyde doğrusal bir ilişki olduğu belirlendi ($r = -0,27$

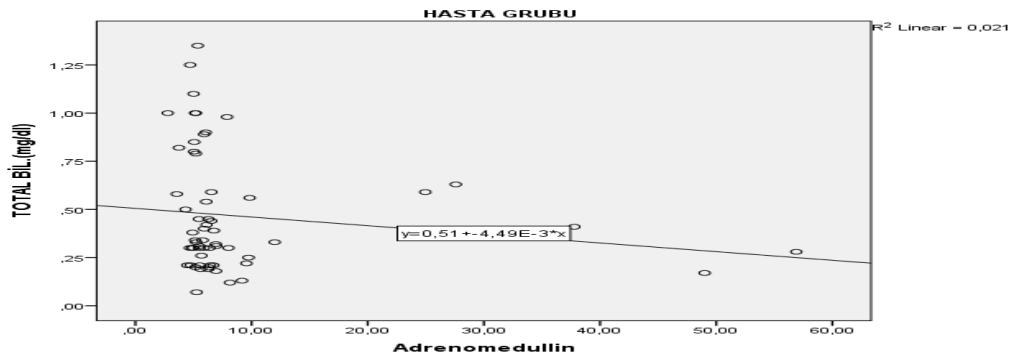
ve $p=0,034$) (Şekil 8). Yani adrenomedullin arttıkça total bilirubin azalıyordu. LDH ile adrenomedullin arasında ise pozitif yönde bir korelasyon vardı ($r = 0,255$ ve $p=0,049$) (Şekil 9). LDL (mg/dl) düzeyi ile adrenomedullin arasında hasta grubunda pozitif yönde orta kuvvette ve istatistiksel anlamlı düzeyde doğrusal bir ilişki olduğu belirlendi ($r= 0,296$ ve $p=0,022$) (Şekil 10). Buna karşılık kontrol grubunda ise LDL (mg/dl) düzeyi ile adrenomedullin arasındaki ilişki anlamlı fakat negatif yöneydi ($r= -0,301$ ve $p=0,019$) (Şekil 11). Aynı durum Total kolesterol ve adrenamedullin arasındaki ilişki için de benzerdi. Total kolesterol ile hasta grubunda pozitif yönde ($r= 0,362$ ve $p= 0,004$) kontrol grubunda ise negatif yönde ($r= -0,293$ ve $p= 0,023$) anlamlı düzeyde ilişki vardı (Tablo 17) (Şekil 12- 13).

Tablo 17. Adrenomedullin Düzeyi İle Kan Ve İdrar Biyokimyasal Parametreleri Arasında Korelasyonel Değerlendirme Sonuçları

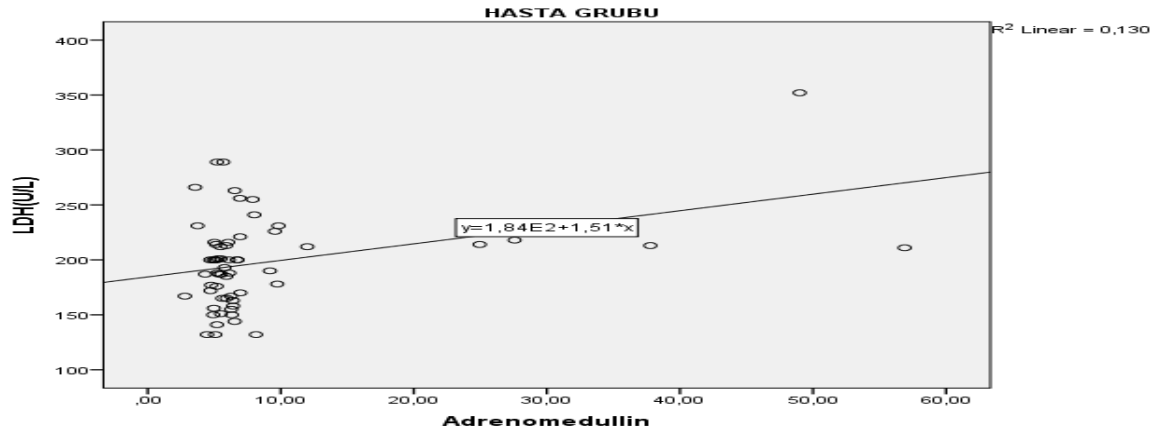
Değişkenler	Hasta Grubu ADRENOMEDULLİN		Kontrol Grubu ADRENOMEDULLİN	
	r^*	p^{**}	r	p^{**}
WBC ($10^3/uL$)	0,101	0,444	0,088	0,505
HB (g/L)	-0,23	0,077	0,115	0,383
MCV (fL)	-0,075	0,57	-0,093	0,48
MPV (fL)	0,118	0,371	-0,135	0,303
PLT ($10^3/uL$)	0,239	0,066	0,013	0,919
Glukoz (mg/dl)	0,06	0,651	0,08	0,544
Üre (mg/dl)	0,109	0,406	-0,204	0,117
Kreatinin (mg/dl)	-0,076	0,566	-0,017	0,897
Albumin (g/L)	-0,163	0,214	0,045	0,734
ALT (U/L)	0,057	0,663	0,021	0,872
AST (U/L)	0,037	0,778	-0,011	0,933
Ürik Asit (mg/dl)	0,067	0,61	0,065	0,621

Total Bilirubin(mg/dl)	-0,274	0,034	-0,118	0,371
GGT (U/L)	0,158	0,229	-0,194	0,137
LDH (U/L)	0,255	0,049	-0,099	0,451
LDL (mg/dl)	0,296	0,022	-0,301	0,019
HDL (mg/dl)	-0,107	0,415	-0,195	0,135
T. Kolesterol (mg/dl)	0,362	0,004	-0,293	0,023
Trigliserid (mg/dl)	0,103	0,432	-0,094	0,475
Renin (ng/ml/sa)	0,100	0,286	0,031	0,812
Aldosteron (ng/dl)	-0,049	0,711	-0,098	0,455
Sodyum (mmol/L)	0,253	<u>0,051</u>	-0,065	0,621
Potasyum (mmol/L)	-0,021	0,875	-0,045	0,734
Kalsiyum(mg/dl)	0,204	0,118	0,116	0,375
TİT Dansite	0,201	0,124	-0,002	0,986
TİT pH	-0,001	0,993	-0,051	0,697

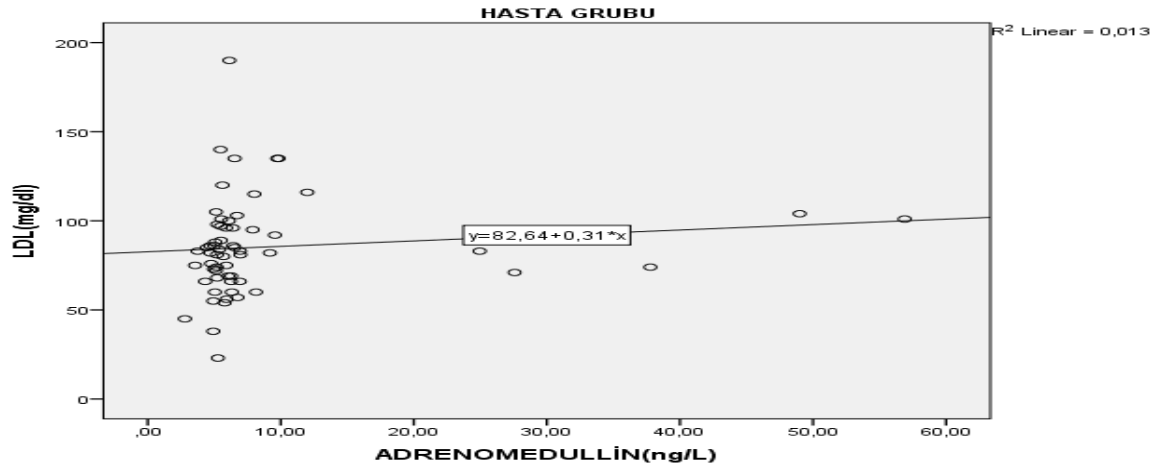
*r: Korelasyon katsayısı; **Spearman korelasyon



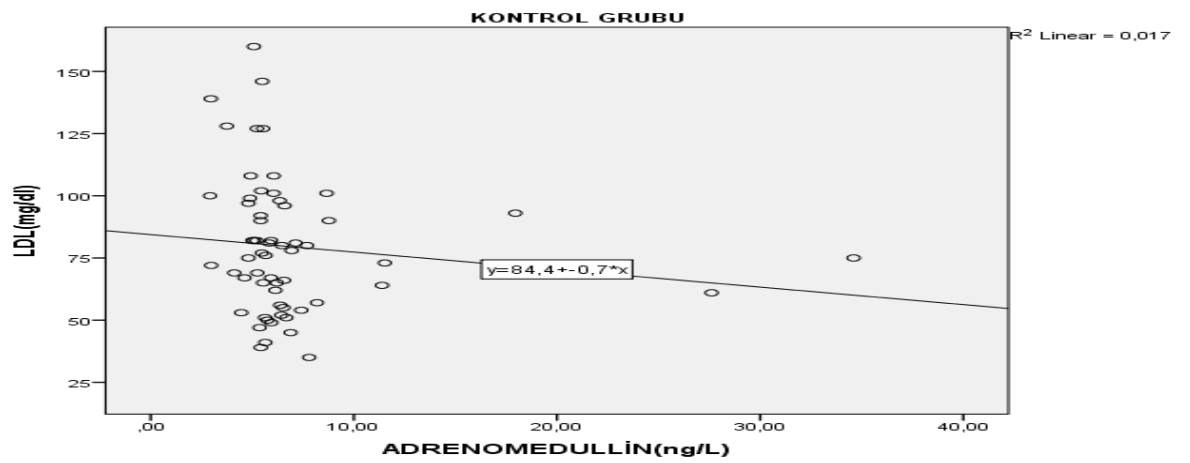
Şekil 8. Hasta grubunda Adrenomedullin ile Total Bilirubin (mg/dl) arasındaki korelasyon



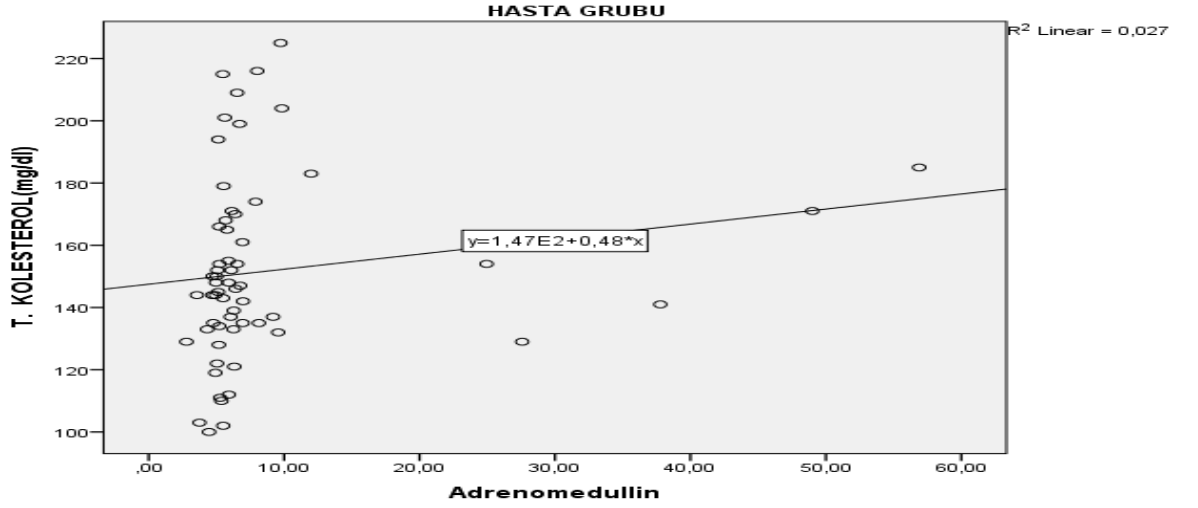
Şekil 9. Hasta grubunda Adrenomedullin ile LDH (IU/L) arasındaki korelasyon



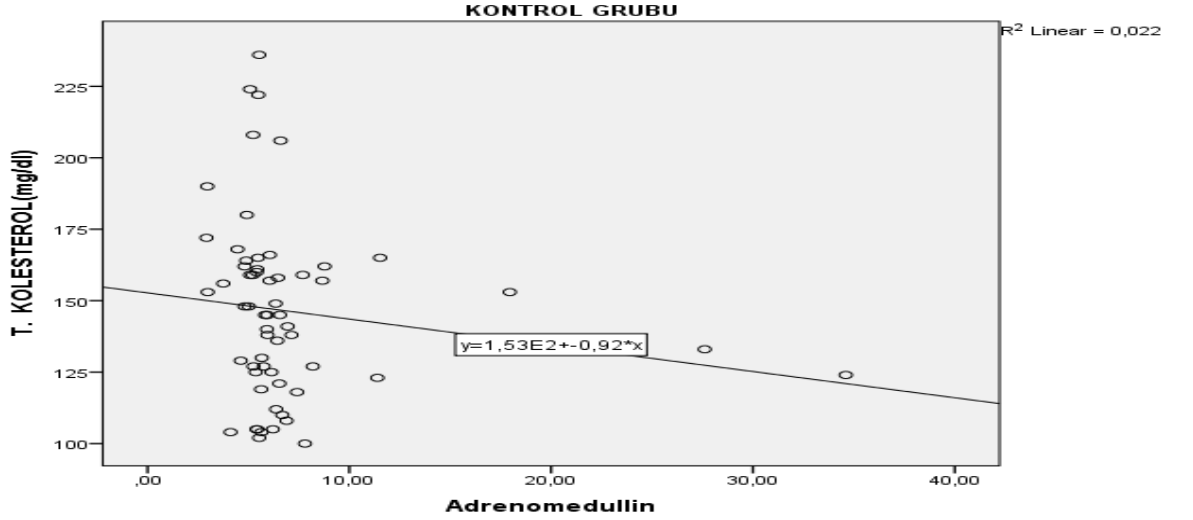
Şekil 10. Hasta grubunda Adrenomedullin ile LDL (mg/dl) arasındaki korelasyon



Şekil 11. Kontrol grubunda Adrenomedullin ile LDL(mg/dl) korelasyon



Şekil 12. Hasta grubunda Adrenomedullin ile Total Kolesterol (mg/dl) arasındaki korelasyon



Şekil 13. Kontrol grubunda Adrenomedullin ile Total Kolesterol (mg/dl) arasındaki korelasyon

4.6. ADRENOMEDULLİN DÜZEYİNİN HASTA VE KONTROL GRUBUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

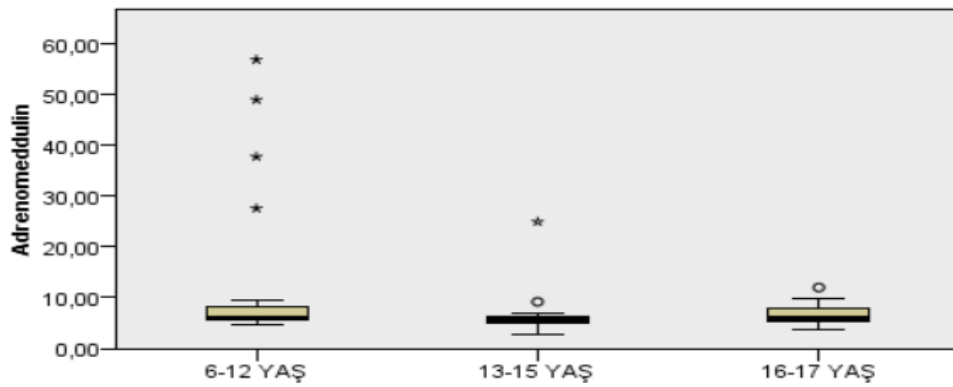
Hasta ve kontrol grubundaki çocukların yaş, cinsiyet ve VKİ gruplarına göre adrenomedullin düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 18’de sunuldu. Hasta grubunda 16-17 yaş çocuklarda adrenomedullin ortanca değerinin diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu ancak istatistiksel düzeyde anlamlılığın olmadığı belirlendi ($p=0,126$). Kontrol grubunda ise 6-12 yaş çocuklarda daha yüksekti ve ortanca değerler arası fark anlamlı değildi ($p=0,715$) (Şekil 14-15). Hasta ve kontrol grubunda cinsiyetlerin

ortanca adrenomedullin değerleri arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0,402$ ve $p=0,194$). VKİ grupları arasında hem hasta hem de kontrol gruplarında fark olmadığı belirlendi (sırasıyla $p=0,381$ ve $p=0,505$) (Şekil 16-17).

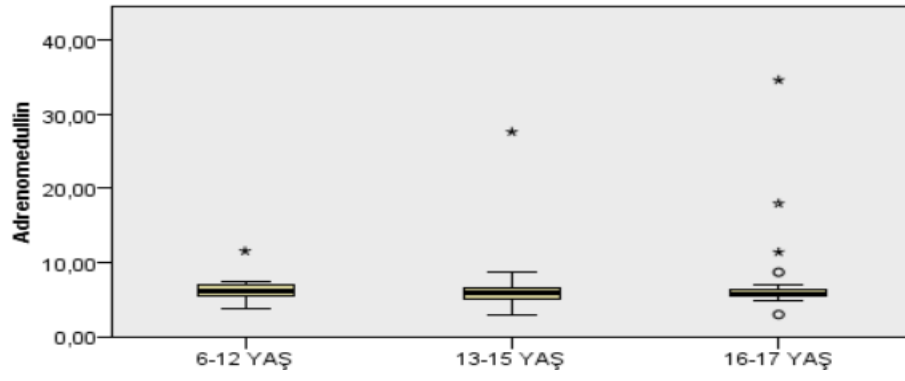
Tablo 18. Hasta Ve Kontrol Grubunda Adrenomedullin (ng/L) Düzeylerinin Demografik Özelliklere Göre Karşılaştırılması

Değişkenler		Hasta grubu (n:60) ortan(min-maks)	p*	Kontrol grubu (n:60) ortan(min-maks)	p*
Yaş grubu (yıl)	6-12	5,91 (4,69-56,89)	0,126	6,20 (3,75-11,52)	0,715
	13-15	5,68 (2,79-24,95)		5,92 (2,92-27,61)	
	16-17	6,05 (3,56-11,99)		5,64 (2,96-34,60)	
Cinsiyet	Erkek	5,85 (2,79-56,89)	0,402	5,92 (2,96-34,60)	0,194
	Kız	5,90 (3,56-49,00)		5,54 (2,92-17,95)	
VKİ grubu	Normal	5,68 (4,32-56,89)	0,381	5,70 (2,92-34,60)	0,505
	Fazla kilolu	6,42(2,79-37,78)		5,92 (5,01-27,61)	
	Obez	5,68(3,56-27,58)		5,53 (2,96-8,66)	

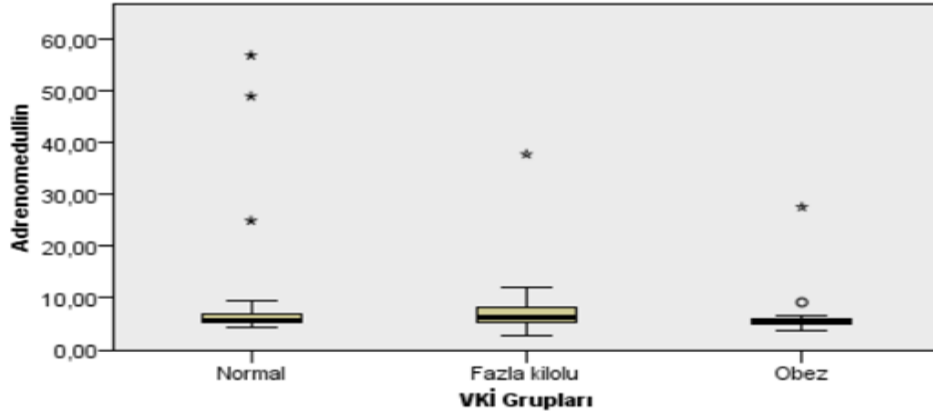
*Mann Whitney U testi



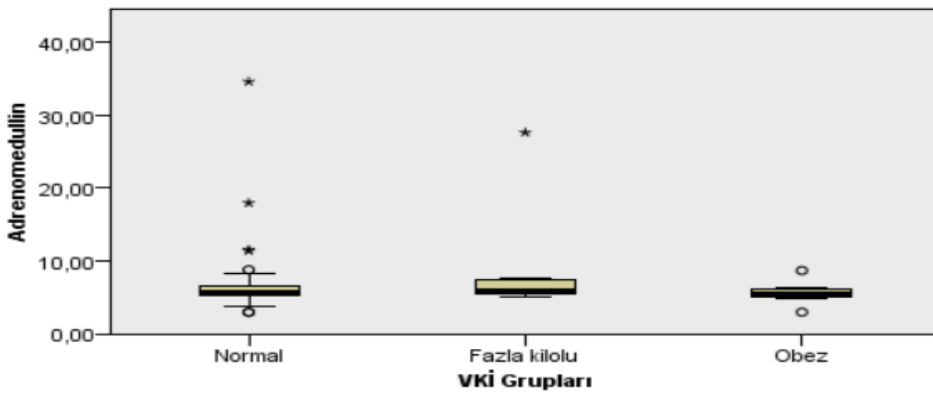
Şekil 14. Hasta grubunda yaş grupları açısından Adrenomedullin düzeyleri



Şekil 15. Kontrol grubunda yaş grupları açısından Adrenomedullin düzeyleri



Şekil 16. Hasta grubunda VKİ grupları açısından Adrenomedullin düzeyleri



Şekil 17. Kontrol grubunda VKİ grupları açısından Adrenomedullin düzeyleri

5. TARTIŞMA

Adrenomedullin başta olmak üzere birçok biyokimyasal parametrenin, demografik ve antropometrik özelliğın hipertansiyon ile ilişkisini değerdendirdiğımız çalışmamızda, çalışmaya dahil edilen gruplar arasında yaş, cinsiyet ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Çalışmadaki 60 hipertansif hastanın %65 ini 13 yaş üzerindeki adölesan grup oluşturmaktaydı. Yaş grupları arasındaki bu anlamlı fark, yetişkinler üzrinde yapılan çalışmalar ile benzer şekilde yaş arttıkça hipertansiyon görölme olasılığının arttığını ve adölesan dönemin yetişkinlik dönemini öngörmede yol gösterici olabileceğinin düşündürmektedir (42).

Çocukluk ve ergenlik döneminde mevcut olan sistemik hipertansiyon, yetişkinlikte hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık için öngörölün risk faktörlerinden biridir. Araştırmalar, çocukluk dönemindeki hipertansiyonun yetişkinlikteki hipertansiyonun morbidite ve mortalitesinde öncü bir etken olduğunu göstermiştir (5). Juhola J. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2204 çocuk 27 yıl boyunca izlenmiş; çocukluk çağı lipit seviyesi, kan basıncı ve VKİ'nin yetişkin dönemdeki risk profili ile güçlü bir bağlantısı olduğu saptanmıştır (43).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından aşırı kilo ve obezite “Sağlık açısından risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikmesi” şeklinde tanımlanmaktadır (44). Obez ergenlerde pre-hipertansiyon veya hipertansiyon riski 6,5 kat daha fazladır (45). Obezitenin değerdendirilmesinde dünyada en yaygın kullanılan yöntem VKİ yöntemidir (46). Bu çalışmada da hastaların VKİ ve VKİ Z skorları değerdendirilmiş olup hasta ve kontrol grupları VKİ ve VKİ Z skoruna göre ayrı ayrı normal, fazla kilolu ve obez şeklinde sınıflandırılmıştır. VKİ ve VKİ Z skorlarına göre yapılan değerdendirmede hasta grubunda fazla kilolu ve obezlerin sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Almanya, Avusturya ve İsviçre'den 57.000'den fazla aşırı kilolu ve obez çocuk ile yapılan bir çalışmada , kan basıncı referans değerdelerine bağılı olarak deneklerin %20 ila %40'ından fazlasında primer hipertansiyonun bulunduğu tespit edilmiştir. Aynı grubun 63.025 fazla kilolu ve obez çocuk ve ergenden elde edilen verileri içeren başka bir analizinde, fazla kiloluluk ve obezite durumunda temel komorbiditenin primer hipertansiyon olduğu

bulunmuştur (47). 2018 yılında 7907 gönüllü ile yapılan bir başka çalışmada VKİ değeri hipertansiyonu olan katılımcılarda, hipertansiyonu olmayan katılımcılara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (48). Çalışmamızda obezite ve hipertansiyon ilişkisine dair elde ettiğimiz veriler önceki çalışmalarla tutarlılık göstermektedir.

Çalışmamızda YİKBİ sırasında elde edilen verilerden 24 saatlik ortalama kalp atım hızları, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yüksek kalp atım hızının (KAH) sağlıklı bireylerde ve kardiyak hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite için bir risk faktörü olduğunu destekleyen çok sayıda epidemiyolojik ilişki çalışması bulunmaktadır. Yüksek KAH, hipertansif bireyler arasında yaygın bir özelliktir. Yüksek KAH sıklıkla yüksek kan basıncı ve metabolik bozukluklarla ilişkilendirilir ve yeni başlangıçlı hipertansiyon ve diyabet riskini artırır (49). Çok sayıda çalışma, taşikardinin sıklıkla her iki cinsiyette de hipertansiyonla ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin her yaşta ve tüm KB düzeylerinde mevcut olduğunu göstermiştir (49,50). KAH'nin hipertansiyon gelişimi için öngörücü gücü birçok başka çalışmada doğrulanmıştır. Bir Japon kohortunda, kalp atış hızı üst çeyrekte olan normotansif erkek ve kadınlarda, alt çeyrekte yer alan kişilere göre 3 yıllık hipertansiyon geliştirme riski %60 daha yüksek bulunmuştur (51). KAH ölçümü, hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom ve diyabet geliştirme olasılığı en yüksek olan kişilerin belirlenmesinde yardımcı olabilir (52). Çalışmamızda hipertansif grubun ortalama kalp atım hızı değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek oluşu diğer çalışmalarla tutarlılık göstermektedir ve çocukluk dönemindeki yüksek kalp atım hızı, yetişkinlik döneminde hipertansiyon geliştirme riskini öngörmek için takip edilmelidir. Bunun yanında çalışmamızda hipertansif grupta adrenomedullin ile ortalama nabız arasında da istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir. Bu durum adrenomedullinin hipertansiyon riskini doğrudan olmasa bile sebep olduğu nabız artışı ile dolaylı olarak etkilediği ve hipertansiyon gelişimi için risk belirlemede kullanılabilecek bir biyomarker olabileceğinin düşündürmektedir. Erken bir çalışmada sağlıklı erkek gönüllülerde kısa süreli intravenöz adrenomedullin infüzyonunun arteriyel basıncı azalttığı ancak kalp atış hızı, plazma hormon seviyeleri (katekolaminler, renin, aldosteron, kortizol, atriyal veya B tipi natriüretik peptid) veya idrar indeksleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığı

görülmüştür (53). Sağlıklı gönüllülerde ve esansiyel hipertansiyonu veya kalp yetmezliği olan bir grup hastada yapılan başka bir çalışmada kısa süreli intravenöz adrenomedullin infüzyonuyla elde edilen en belirgin etkilerin arteriyel basınçta düşüş, kalp atım hızında ve kalp debisinde artış, sempatik aktivasyon ve renin aktivasyonu olduğu görülmüştür (54). Troughton ve arkadaşları esansiyel hipertansiyonu olan 8 hastaya, daha önce sağlıklı gönüllülerde kullanılanla aynı protokolle intravenöz adrenomedullin aşıladılar. Normotansif denekler için elde edilenlere benzer sonuçlar, kalp hızı ve kalp debisi artarken arteriyel basıncın düştüğü ve plazma renin ve norepinefrin düzeylerinin arttığı yönündeydi (55,56). Çalışmamızda da KAH, hipertansiyon ve adrenomedullin ilişkisi literatürler ile tutarlılık göstermektedir.

Kan basıncında geç saatlerde ve geceleri uyku sırasında gündüzki kan basıncı seviyelerine göre %13-20 arasında düşme olur. YİKBİ çalışmalarında bu sirkadiyen değişime ‘dipping’ adı verilir (28,57,58). Sistolik kan basıncında gece %10’dan daha az düşme olmasına ‘nondipping’ denir. Hipertansiyonu olan çocuklarda normotansif çocuklara göre dipping yapma olasılığı daha azdır (59). Çalışmamızda hipertansif ve kontrol grupları arasında sistolik dipper ve non-dipper olma açısından anlamlı bir fark olmasa da hipertansif grupta sistolik non-dipper olanların kan basıncı yükü istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu da literatür ile tutarlılık göstermektedir.

Çocuk hastalarda renovasküler hipertansiyon, ikincil nedenlerin %10’unu oluşturur, altta yatan en sık hastalık ise fibromusküler displazidir. Renovasküler nedenlere bağlı hipertansiyon gelişimindeki temel mekanizma da renal arterdeki daralma sonucunda böbreklerin perfüzyonunun azalması nedeniyle jukstaglomerüler hücrelerden, renin salgılanması ile başlayan Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonudur. Tek taraflı renal arter darlığı olan böbrekteki hipoperfüzyona ikincil artan renin, aldosteron ve anjiotensin seviyeleri nedeniyle stenotik olmayan böbrek, daha yüksek perfüzyon basınçlarına maruz kalır ve sodyum salgılayarak kan basıncını düşüren “basıncı natriürezisi” ile yanıt verir. Bu evre, dolaşımdaki yüksek renin miktarı nedeniyle “renin-bağımlı hipertansiyon” olarak isimlendirilir. Geç dönemde ya da iki böbrekte de renal arter darlığı olan hastalarda RAAS aktivasyonu sonrası etkin su ve tuz atılımı yapılamadığı için başarılı tamponlama olamaz. Bu aşamada

renin düzeyi normal ya da düşük bulunur ve bu durum “hacim-bağımlı hipertansiyon” olarak adlandırılır (60). Çalışmamızda kontrol grubundaki sistolik nondipperlerin dipper olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek renin düzeyine sahip oldukları belirlenmiş olup gece yeterli kan basıncı düşüşünü sağlayamayan sağlıklı çocukların gelecekte sekonder hipertansiyon açısından risk altında olduğu düşünülebilir. Ancak bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Oksijen ve karbondioksitin taşıyıcısı olarak görev yapan eritrosit sıklıkla potansiyel oksidatif strese sürekli maruz kalır. Bu ortamda, eritrositin hayatta kalması ve antioksidan kapasitelerine (örneğin eksojen ROS temizleme yeteneği, membranlarının oksijen radikallerine karşı geçirgenliği ve bunların yapısı) dayalı olarak vücudun önleyici bir stratejisi olarak önemli bir rol oynaması mümkündür. Yüksek hücre içi antioksidan enzim aktivitelerine sahip olduğundan eritrosit metabolizması ve homeostazisi tüm vücudun antioksidan kapasitesini güçlü bir şekilde etkileyebilir. Makrositoz durumunda eritrositlerin antioksidan mekanizmaları bozulmuş olabilir (61). Yüksek MCV, dolaylı olarak endotel disfonksiyonunu yansıtan azalmış akış aracılı dilatasyon ile anlamlı bir korelasyon göstermiştir (62). 1115 primer hipertansif hastanın dahil edildiği bir çalışmada RDW ve MCV parametrelerinin yalnızca çeşitli anemi türlerinin ayırıcı tanısını daraltmakla kalmadığı, aynı zamanda primer hipertansif hastaları, bu iki parametrenin çarpımını hesaplayarak risk açısından sınıflandırmamıza da yardımcı olduğu öne sürülmüştür (63). Ancak çalışmamızda hasta ve kontrol grupları tam kan sayımı parametreleri karşılaştırıldığında hipertansif grupta MCV istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Bu duruma ilişkin net bir bağlantı kurulamamış olup, daha büyük örneklem gruplarıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sitotoksisteyi belirlemek için yaygın yöntemlerden biri de, hasarlı hücreler tarafından salınan sitoplazmik enzimlerin aktivitesinin ölçülmesine dayanmaktadır. Laktat dehidrojenaz (LDH), tüm hücrelerde bulunan stabil bir sitoplazmik enzimdir. Apoptoz, nekroz ve diğer hücresel hasar biçimlerine maruz kalan hücrelerin önemli bir özelliği olan plazma zarı hasar gördüğünde LDH hızla hücre kültürü süpernatantına salınır. LDH aktivitesi, laktatın piruvat'a dönüştürülmesi sırasında üretilen NADH kullanılarak, birleştirilmiş bir reaksiyonda ikinci bir

bileşimin, kolayca niceliği belirlenebilen özelliklere sahip bir ürüne indirgenmesiyle kolaylıkla ölçülebilir. Bu protokol, sarı bir tetrazolyum tuzu olan INT'nin NADH tarafından 492 nm'de absorbans yoluyla kırmızı, suda çözünür formazan sınıfı bir boyaya indirgenmesini ölçer. Formazan miktarı kültürdeki LDH miktarıyla doğru orantılıdır, bu da ölü veya hasarlı hücre sayısı ile doğru orantılıdır (64). Çalışmamızda değerlendirilen biyokimyasal parametrelerden biri olan LDH, hipertansif grupta kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildiği gibi hipertansif gruptaki adrenomedullin düzeyi ile de aralarında pozitif bir korelasyon saptandı. LDH yüksekliğinin endoteldeki sitotoksik etkiler sonucu oluştuğu, bu endotel etkilenmesinin hipertansiyonu tetiklediği ve bu hastalarda hipertansiyondan koruyucu etkisi birçok çalışma ile tespit edilen adrenomedullinin yüksek saptandığı varsayımında bulunulabilir. Endoteldeki fonksiyon bozukluğunu erken öngörmede ve gelecekte hipertansiyon riski altında olan çocukları belirlemede adrenomedullinin kullanılabilecek biyomarkerlerden biri olduğu söylenebilir. Daha net çıkarımlar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Lipid düzeyleri obeziteden etkilenir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES) verilerinin 1996'dan 2006'ya kadar olan analizinde, VKİ'si daha yüksek olan ergenlerde olumsuz lipid değerleri olasılığı daha yüksekti. Sağlıklı kilolu, fazla kilolu ve obez gençler arasındaki prevalans sırasıyla yüzde 14, 22 ve 43 idi (65). Çocukluk dönemi aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) risk skorlaması, VKİ, sistolik kan basıncı, total kolesterol, trigliserid düzeyi ve gençlik dönemi sigara içme alışkanlığı gibi beş değişkeni içeren bir skorlama sistemidir ve orta yaşta ASCVD olayları riski ile korele bulunmuştur (66). Çalışmamızda da Trigliserid ortanca değeri hipertansif grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Hipertansif gruptaki bu farklılık literatürle örtüşmekteydi.

Kardiyovasküler hastalıkların biyokimyasal risk belirteçleri ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi doğrulamak için 2019 yılında 8-11 yaş arası çocuklarda yapılan bir başka çalışmada kolesterol ve trigliserit değerleri hipertansif çocuklarda normotansif çocuklara göre anlamlı derecede yüksekti. HDL düzeyleri normotansif çocuklarda daha yüksekti, LDL düzeyleri ve LDL/HDL oranı ise hipertansif çocuklarda daha

yüksekti; gruplar arasında anlamlı fark vardı (67). Çalışmamızda her ne kadar hipertansif grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde LDL yüksekliği tespit edememiş olsak da, hipertansif grupta LDL ile adrenomedullin arasında pozitif bir korelasyon tespit ettik. Endotel için sitotoksik olan ve yüksek düzeylerinin hipertansiyon için risk faktörü olduğu bilinen LDL ile endotelden salınan ve hipertansiyon için koruyucu bir peptid olduğu düşünülen adrenomedullin arasındaki bu anlamlı ilişki erken dönemde hipertansiyon tespiti açısından yönlendirici olabilir. Sağlıklı kontrol grubumuzda LDL ile adrenomedullin arasında bulunan negatif korelasyon da bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Benzer şekilde hipertansif grupta total kolesterol ile adrenomedullin arasında pozitif korelasyon bulunurken , sağlıklı kontrol grubunda negatif korelasyon mevcuttu. Total kolesterol ASCVD Risk skorlaması değişkenlerinden biridir (66). Ateroskleroz ve hipertansiyon için risk oluşturmakta olup hem LDL hem de Total kolesterolün adrenomedullin ile hipertansif gruptaki pozitif korelasyonu, çocuklarda hipertansiyonun erken tanınmasında adrenomedullinin yeri olabileceği düşüncesini destekler niteliktedir. Ancak bu konuda çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamızda hasta grubunda 16-17 yaş çocuklarda adrenomedullin ortanca değerinin diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu ancak istatistiksel düzeyde anlamlılığın olmadığı belirlendi. Bu durum adrenomedullinin kronik bir süreçten ve endoteldeki hasarın şiddetinden etkilendiğini düşündürse de daha çok yaş grubu arasında, benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda YİKBİ değerlendirmesinde hasta ve kontrol grubu arasında dipper ve non-dipper olma açısından anlamlı bir fark yoktu. 24 saatlik YİKBİ kullanılarak yapılan bir çalışmada yaş, boy ve cinsiyete göre HT'li çocukların %64'ünde, beyaz önlük hipertansiyonlu çocukların %74'ünde ve normotansif olanların %85'inde normal gece kan basıncı düşüşünün olduğu gösterildi (59). Çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu arasında dipper ve non-dipper olma açısından fark olmaması literatür tarandığında beklenen bir durumdur. Ancak hasta ve kontrol , her iki grupta da sistolik non-dipper olma oranı anlamlı olarak daha fazlaydı. Hipertansiyonu olan çocuklarda normotansif çocuklara göre dipping yapma olasılığı daha azdır (59). Yaklaşık 500 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada, obez çocuklarda, YİKBİ ölçümlerinde zayıf çocuklara kıyasla daha az dipping olduğu gösterildi (68). Şüpheli hipertansiyon değerlendirmesi için yönlendirilen çocukların geniş kapsamlı bir

çalışmasında, obezite, belirgin bir şekilde non-dipping durumu ve gece hipertansiyonu ile ilişkilendirilmiştir (68). Çalışmamızda hipertansif gruptaki fazla kilolu ve obezlerin oranı kontrol grubuna göre daha fazla olmakla beraber hipertansif grupta sistolik non-dipper olanların kan basıncı yükü ve gece kan basıncı değerleri dipper olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek bulunarak literatürle örtüşmekteydi.

Gece hipertansiyonu ve non-dipping patern ile endotel disfonksiyonu arasında sıklıkla bir ilişki vardır. Daha önce yapılan çalışmalar, adrenomedullinin endotel hücre fonksiyonunu düzenleyebildiğini göstermiştir. Tedavi edilmemiş arteriyel hipertansiyonun yeni ortaya çıktığı vakalarda mutlak gece KB ve sirkadiyen KB paterni ile serum ADM ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada ADM ve non-dipping patern arasında bağımsız bir ilişki belirlendi (69). Ancak 6-18 yaş arası çocuklarda yaptığımız çalışmamızda ADM ile non-dipping ve dipping olma durumu ve gece kan basıncı ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki tespit etmedik. İki çalışma karşılaştırıldığında endotel hücre fonksiyonunu düzenleyen biyomarkerlardan biri olduğu düşünülen adrenomedullinin aterosklerozdan etkilendiği ve bu sebeple kronik bir sürece ihtiyacı olduğu ve çocuklarda yapılan bu çalışmada henüz yükselmediği düşünülebilir ancak bu konuda büyük ölçekli daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Obeziteli çocuklarda plazma adrenomedullin düzeyinin sol ventrikül fonksiyonuyla ilişkisini araştıran bir çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında obez çocuklarda kan basıncı ve plazma ADM düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (70). Ancak çalışmamızda adrenomedullin düzeyi, hasta ve kontrol grupları arasında ve VKİ'ye göre belirlenen alt gruplar arasında anlamlı farklılığa sahip bulunmamıştır. Bu çalışma ile çalışmamız arasında karşılaştırma yapılırken yaş grupları ve obezitenin şiddetini değerlendiremiyor oluşumuz kısıtlayıcı faktörlerdendir. Plazma adrenomedullin düzeyi yaş, obezite şiddeti ya da endotel yapısı gibi birçok faktörden etkileniyor olabilir. Çalışmamızda hipertansif grupta adrenomedullin ortanca değeri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve 16-17 yaş grubundaki adenomedullin ortanca değeri diğer yaş gruplarına oranla yüksek tespit edilmiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edemedik. Çocuklarda

adrenomedullin ve hipertansiyon ilişkisine dair daha fazla sayıda ve daha büyük örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serum bilirubini ve hipertansiyon riski arasındaki ilişkiyi araştıran 2015 yılındaki bir çalışmada, yüksek serum bilirubininin vasküler hücrelerdeki reaktif oksijen türlerinin sentezini inaktive ederek ve inhibe ederek hipertansiyon riskini azaltabileceği sonucuna ulaşılmıştır (71). Ho Jun Chin ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada ise bilirubin konsantrasyonunun, normotansif Koreli yetişkinler arasında hipertansiyon vakası riski ile negatif ilişkili olduğu öne sürülmüştür (72). Önceki çalışmalarda serum total bilirubini ve unkonjuge bilirubinin, hormesis etkisine benzer kalıplara sahip olan hipertansiyona esas olarak hem zararlı hem de önleyici etki gösterebildiğine dair perspektif bir görüş sunulmuştur (73). Çalışmamızda da hipertansif grupta ve kontrol grupları arasında total bilirubin için anlamlı bir farklılık tespit edilememiş olsa da adrenomedullin ile total bilirubin arasında negatif bir korelasyon tespit ettik. Adrenomedullinin hipertansiyona karşı koruyucu etkisi ve total bilirubinin benzer etkisinin aralarında negatif korelasyona sebep olabileceği ya da total bilirubin yükseldikçe oluşturabileceği sitotoksik etkiler nedeniyle endotelden adrenomedullin salınımına engel olarak negatif bir ilişki meydana getirdiği düşünülebilir. Total bilirubin , hipertansiyon ve adrenomedullin ilişkisine dair daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır; çalışmamızın 3. Basamak sağlık hizmetlerinin sunulduğu tek bir merkezde yapılmış olması, toplumda obezite oranları çok yüksek olmasına rağmen çalışmamızın vaka sayısının göreceli olarak az olması, hastalarımızın çocuk olması nedeniyle yaşam içi kan basınçlarına olan uyumlarının tam olarak kontrol edilememesi ilk etapta akla gelen başlıca limitasyonlardır.

Sonuç olarak; Adrenomedullinin esansiyel hipertansiyon tanısında biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için daha fazla ve kapsamlı çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılacak çok merkezli ve yüksek vaka sayılarına sahip çalışmalar ile konu aydınlığa kavuşacaktır. Çalışmamız çocuklar üzerinde, hipertansiyon ve adrenomedullin ilişkisini inceleyen öncü çalışmalardan biri olması nedeniyle literatüre katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

1-Çalışmamızda obezite ile hipertansiyon arasında literatür ile uyumlu anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

2- Yüksek kalp atış hızının hipertansiyon gelişimi için öngörücü gücü birçok literatür çalışmasında bildirilmiş olup hipertansiyon ve adrenomedullin ile ilişkisi, adrenomedullinin erken dönemde hipertansiyon gelişim riskini belirlemede kullanılabilir bir biyomarker olabileceğini düşündürmektedir.

3-Çalışmamızda MCV değeri hipertansif grupta kontrol grubuna göre belirgin düşük bulunarak literatürle ters düşmektedir. Hipertansiyon ve MCV arasında başka bir ilişkinin varlığı açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

4- LDH'nin hipertansiyon ve adrenomedullin ile ayrı ayrı ilişkisi adrenomedullinin erken dönemde endotel hasarını yansıtabileceğini ve hipertansiyon riski için öngöründe bulunmayı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

5- Çalışmamızda hipertansif grupta sistolik non-dipper olanlar sistolik dipper olanlara oranla daha fazla olmakla beraber, hipertansif grupta sistolik non-dipper olanların kan basıncı yükü dipper olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olup literatürle uyumludur.

6-Literatürde renin ve aldosteron artışı daha çok sekonder hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Hasta grubumuzun primer hipertansif hastalardan oluşması ve hasta ve kontrol grupları arasında renin ve aldosteron düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamış olması literatürle uyumludur.

7-Kontrol grubundaki sistolik nondipperlerin dipper olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek renin düzeyine sahip olmaları bu hastaların gelecekte sekonder hipertansiyon açısından risk altında olacağını düşündürebilir. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

8- Endotel için sitotoksik olan ve yüksek düzeylerinin hipertansiyon için risk faktörü olduğu bilinen LDL ve total kolesterol düzeyleri ile endotelden de salınan ve hipertansiyon için koruyucu bir peptid olduğu düşünülen adrenomedullin arasındaki anlamlı ilişki, adrenomedullinin erken dönemde hipertansiyon riskini belirlemede kullanılabilecek bir biyomarker olduğunu düşündürmektedir.

9- Literatürde STB değerinin hipertansiyona hem zararlı hem de önleyici etki gösterdiği farklı çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda adrenomedullin ile total

bilirubin arasında negatif bir korelasyon görülmüştür. Aralarında anlamlı bir ilişki kurabilmek için çocuklarda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

10-Çalışmamızda hipertansif grupta adrenomedullin ortanca değeri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Ayrıca istatistiksel düzeyde anlamlı kabul edilmese de yaş aralıklarına göre değerlendirildiğinde 16-17 yaş grubundaki adrenomedullin ortanca değeri diğer yaş gruplarına oranla yüksek tespit edilmiştir.

11- Esansiyel hipertansiyon tanısı alan pediatrik hastalarda kan basıncının plazma adrenomedullin düzeyi üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmamızda adrenomedullin ile kan basıncı yükü arasında direkt bir ilişki saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda kaydedilen bazı anlamlı ilişkiler, çocuklarda adrenomedullinin hipertansiyon riski olan çocukları belirlemede kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu alanda çocuklar üzerinde yapılacak daha fazla sayıda ve geniş ölçekli çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Hardy ST, Urbina EM. Blood Pressure In Childhood And Adolescence. *Am J Hypertens*. 2021 Apr 2; 34(3):242-9.
2. Kaplan Mm, Yürük Yıldırım Z, Yavaş Aksu B, Nayır An, Yılmaz A. Çocuklarda Hipertansiyon Etiyolojisi İle Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi Arasındaki İlişki. *Çocuk Dergisi*. 2018; 18(3):121-8.
3. Çam Etöz B, İşbil Büyükcoşkun N. Adrenomedüllerin ve Etkileri. *Uludağ Tıp Derg*. 2005 ; 31(2):127-32.
4. Falkner B, Daniels SR. Summary Of The Fourth Report On The Diagnosis, Evaluation, And Treatment Of High Blood Pressure In Children And Adolescents. *Hypertension*. 2004 Oct; 44(4):387-8.
5. 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 Sep;140(3):E20171904.
6. Flynn J, Zhang Y, Solar-Yohay S, Shi V. Clinical And Demographic Characteristics Of Children With Hypertension. *Hypertension*. 2012 Oct; 60(4):1047-54.
7. The Fourth Report On The Diagnosis, Evaluation, And Treatment Of High Blood Pressure In Children And Adolescents. *Pediatrics*. 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
8. Berendes A, Meyer T, Hulpke-Wette M, Herrmann-Lingen C. Association Of Elevated Blood Pressure With Low Distress And Good Quality Of Life: Results From The Nationwide Representative German Health Interview And Examination Survey For Children And Adolescents. *Psychosom Med*. 2013 May;75(4):422-8.
9. Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension In Infancy: Diagnosis, Management And Outcome. *Pediatr Nephrol*. 2012 Jan; 27(1):17-32.
10. Kent AL, Chaudhari T. Determinants Of Neonatal Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2013 Oct;15(5):426-32.
11. Pickering T. Recommendations For The Use Of Home (Self) And Ambulatory Blood Pressure Monitoring. American Society Of Hypertension Ad Hoc Panel. *Am J Hypertens*. 1996 Jan;9(1):1-11.
12. Lambert M, Delvin EE, Levy E, O'Loughlin J, Paradis G, Barnett T, Et Al. Prevalence Of Cardiometabolic Risk Factors By Weight Status In A Population-Based Sample Of Quebec Children And Adolescents. *Can J Cardiol*. 2008 Jul;24(7):575-83.
13. 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 Aug;62(2):247-54.
14. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High Blood Pressure Trends In Children And Adolescents In National Surveys, 1963 To 2002. *Circulation*. 2007 Sep 25;116(13):1488-96.
15. Dasgupta K, O'Loughlin J, Chen S, Karp I, Paradis G, Tremblay J, Et Al. Emergence Of Sex Differences In Prevalence Of High Systolic Blood Pressure: Analysis Of A Longitudinal Adolescent Cohort. *Circulation*. 2006 Dec 12;114(24):2663-70.

16. Niiranen TJ, McCabe EL, Larson MG, Henglin M, Lakdawala NK, Vasan RS, Et Al. Heritability And Risks Associated With Early Onset Hypertension: Multigenerational, Prospective Analysis In The Framingham Heart Study. *BMJ*. 2017 May 12;357:J1949.
17. Hunt SC, Ellison RC, Atwood LD, Pankow JS, Province MA, Leppert MF. Genome Scans For Blood Pressure And Hypertension: The National Heart, Lung, And Blood Institute Family Heart Study. *Hypertension*. 2002 Jul;40(1):1-6.
18. Lawlor DA, Najman JM, Sterne J, Williams GM, Ebrahim S, Smith GD. Associations Of Parental, Birth, And Early Life Characteristics With Systolic Blood Pressure At 5 Years Of Age. *Circulation*. 2004 Oct 19;110(16):2417-23.
19. Vieux R, Gerard M, Roussel A, Sow A, Gatin A, Guillemin F, Et Al. Kidneys In 5-Year-Old Preterm-Born Children: A Longitudinal Cohort Monitoring Of Renal Function. *Pediatr Res*. 2017 Dec;82(6):979-85.
20. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, Et Al. "Non-Dipper" Hypertensive Patients And Progressive Renal Insufficiency: A 3-Year Longitudinal Study. *Clin Nephrol*. 1995 Jun;43(6):382-7.
21. Graves JW, Althaf MM. Utility Of Ambulatory Blood Pressure Monitoring In Children And Adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2006 Nov;21(11):1640-52.
22. Ernst ME, Bergus GR. Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *South Med J*. 2003 Jun;96(6):563-8.
23. Norwood VF. Hypertension. *Pediatr Rev*. 2002;23:197-209. 2002, Norwood VF. Hypertension. *Pediatr Rev*;23:197-209.
24. Sun J, Steffen LM, Xi B. OS 26-05 How To Accurately Define Pediatric Hypertension. *Journal Of Hypertension*. 2016 Sep;34(1):248.
25. Silverstein DM, Champoux E, Aviles DH, Vehaskari VM. Treatment Of Primary And Secondary Hypertension In Children. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jun;21(6):820-7.
26. Welch WP, Yang W, Taylor-Zapata P, Flynn JT. Antihypertensive Drug Use By Children: Are The Drugs Labeled And Indicated. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012 Jun;14(6):388-95.
27. Halbach S. Practical Application Of ABPM In The Pediatric Nephrology Clinic. *Pediatr Nephrol*. 2020 Nov;35(11):2067-76.
28. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. Distribution Of 24-H Ambulatory Blood Pressure In Children: Normalized Reference Values And Role Of Body Dimensions. *J Hypertens*. 2002 Oct;20(10):1995-2007.
29. 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 Oct 21;130(17):1532-58.
30. 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 Apr;45(4):493-8.
31. Swartz SJ, Srivaths PR, Croix B, Feig DI. Cost-Effectiveness Of Ambulatory Blood Pressure Monitoring In The Initial Evaluation Of Hypertension In Children. *Pediatrics*. 2008 Dec;122(6):1177-81.

32. Jougasaki M, Burnett JC. Adrenomedullin: Potential In Physiology And Pathophysiology. *Life Sci.* 2000;66(10):855-72.
33. Julián M, Cacho M, García MA, Martín-Santamaría S, De Pascual-Teresa B, Ramos A, Et Al. Adrenomedullin: A New Target For The Design Of Small Molecule Modulators With Promising Pharmacological Activities. *Eur J Med Chem.* 2005 Aug;40(8):737-50.
34. Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Adrenomedullin And PAMP: Discovery, Structures, And Cardiovascular Functions. *Microsc Res Tech.* 2002 Apr 1;57(1):3-13.
35. Nishikimi T, Kitamura K, Saito Y, Shimada K, Ishimitsu T, Takamiya M, Kangawa K, Matsuo H, Eto T, Omae T, Matsuoka H. Clinical Studies On The Sites Of Production And Clearance Of Circulating Adrenomedullin In Human Subjects. *Hypertension.* 1994;24:600-4.
36. Marutsuka K, Hatakeyama K, Sato Y, Yamashita A, Sumiyoshi A, Asada Y. Immunohistological Localization And Possible Functions Of Adrenomedullin. *Hypertens Res.* 2003 Feb;26:33-40.
37. Nishikimi T, Yoshihara F, Mori Y, Kangawa K, Matsuoka H. Cardioprotective Effect Of Adrenomedullin In Heart Failure. *Hypertens Res.* 2003 Feb;26:121-7.
38. Sugo S, Minamino N, Kangawa K, Miyamoto K, Kitamura K, Sakata J, Et Al. Endothelial Cells Actively Synthesize And Secrete Adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994 Jun 30;201(3):1160-6.
39. Wong HK, Tang F, Cheung TT, Cheung BM. Adrenomedullin And Diabetes. *World Journal Of Diabetes.* 2014 Ve 5:364-71..
40. Chun TH, Itoh H, Ogawa Y, Tamura N, Takaya K, Igaki T, Yamashita J, Doi K, Inoue M, Masatsugu K, Korenaga R, Ando J, Nakao K. Shear Stress Augments Expression Of C-Type Natriuretic Peptide And Adrenomedullin. *Hypertension.* 1997;29:1296-302.
41. Cheung BM, Tang F. Adrenomedullin: Exciting New Horizons. *Recent Patents On Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery.* 2012;6:4-17.
42. Dönmez, İbrahim, Tolga Memioğlu, And Fatma Erdem. "Yeni Kılavuzların Işığında Hipertansiyon Tanı Ve Tedavisi." *European Journal Of Health Science* 2015;1(1) 149-53.
43. Juhola J, Magnussen CG, Viikari JS, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Jula A, Et Al. Tracking Of Serum Lipid Levels, Blood Pressure, And Body Mass Index From Childhood To Adulthood: The Cardiovascular Risk In Young Finns Study. *J Pediatr.* 2011 Oct;159(4):584-90.
44. "Obesity." https://www.who.int/healthtopics/Obesity#Tab=Tab_1 (Accessed Jan. 17, 2022).
45. Su T, Liao C, Chien K, Hsu SH, Sung F. An Overweight Or Obese Status In Childhood Predicts Subclinical Atherosclerosis And Prehypertension/Hypertension In Young Adults. *JAT.* 2014 Ve 21(11):1170-82.
46. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity Of Body Mass Index Compared With Other Body-Composition Screening Indexes For The Assessment Of Body Fatness In Children And Adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2002 Jun;75(6):978-.
47. Flechtner-Mors M, Thamm M, Wiegand S, Reinehr T, Schwab KO, Kiess W, Et Al. Comorbidities Related To BMI Category In Children And Adolescents: German/Austrian/Swiss Obesity Register APV Compared To The German Kiggs Study. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(1):19-.

48. Landi F, Calvani R, Picca A, Tosato M, Martone AM, Ortolani E, Et Al. Body Mass Index Is Strongly Associated With Hypertension: Results From The Longevity Check-Up 7+ Study. *Nutrients*. 2018 Dec 13;10(12):1976.
49. Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Et Al. Identification And Management Of The Hypertensive Patient With Elevated Heart Rate: Statement Of A European Society Of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens*. 2006 Apr;24(4):603-10.
50. Palatini P. Heart Rate As A Cardiovascular Risk Factor: Do Women Differ From Men. *Ann Med*. 2001 May;33(4):213-21.
51. Inoue T, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ohya Y, Takishita S. Higher Heart Rate Predicts The Risk Of Developing Hypertension In A Normotensive Screened Cohort. *Circ J*. 2007 Nov;71(11):1755-60.
52. Palatini P. Role Of Elevated Heart Rate In The Development Of Cardiovascular Disease In Hypertension. *Hypertension*. 2011 Nov;58(5):745-50.
53. Richards AM, Nicholls MG, Lewis L, Lainchbury JG. Adrenomedullin. *Clinical Science*. 1996 Jul 1 Ve 91(1):3-16.
54. Aug, Nicholls M. Hemodynamic And Hormonal Actions Of Adrenomedullin. *Braz J Med Biol Res*. 2004 Ve 37(8):1247-53.
55. Lainchbury JG, Nicholls MG, Espiner EA, Yandle TG, Lewis LK ve Richards AM. Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Adrenomedullin ve Beyin Natriüretik Peptidinin Biyoaktivitesi Ve Etkileşimleri. *Hipertansiyon*, 1999; 34: 70-75.
56. Troughton RD, Lainchbury JG, Mcgregor DO, Richards AM, Nicholls MG. Adrenomedullin In Hypertension. *Current Science Inc*. 2000 Feb; 2(1):1-2.
57. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr*. 1997 Feb;130(2):178-84.
58. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. The "Ad Hoc" Working Group. *Hypertension*. 1997 Jan;29(1):30-9.
59. Litwin M, Simonetti GD, Niemirska A, Ruzicka M, Wühl E, Schaefer F, Et Al. Altered Cardiovascular Rhythmicity In Children With White Coat And Ambulatory Hypertension. *Pediatr Res*. 2010 Apr;67(4):419-23.
60. Herrmann SM, Textor SC. Renovascular Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Aralık 2019; 48(4):765-78.
61. Tsantes AE, Bonovas S, Travlou A, Sitaras NM. Redox Imbalance, Macrocytosis, And RBC Homeostasis. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2006 Jul ;8(7-8):1205-16.
62. Solak Y, Yilmaz MI, Saglam M, Demirbas S, Verim S, Unal HU, Et Al. Mean Corpuscular Volume Is Associated With Endothelial Dysfunction And Predicts Composite Cardiovascular Events In Patients With Chronic Kidney Disease. *Nephrology*. 2013 Nov; 18(11):728-35.
63. Zhan YL, Zou B, Kang T, Xiong LB, Zou J, Wei YF. Multiplicative Interaction Between Mean Corpuscular Volume And Red Cell Distribution Width With Target Organ Damage In Hypertensive Patients. *J Clin Lab Anal*. 2017 Sep ;31(5):E22082.

64. Kumar P, Nagarajan A, Uchil PD. Analysis Of Cell Viability By The Lactate Dehydrogenase Assay. Cold Spring Harb Protoc. 2018 Jun; 2018(6):Pdb.Prot095497.
65. Prevalence Of Abnormal Lipid Levels Among Youths --- United States, 1999-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010 Jan 22;59(2):29-33.
66. Jacobs DR, Woo JG, Sinaiko AR, Daniels SR, Ikonen J, Juonala M, Et Al. Childhood Cardiovascular Risk Factors And Adult Cardiovascular Events. N Engl J Med. 2022 May 19; 386(20):1877-88.
67. Garí-Llanes M, García-Nóbrega Y, Chávez-González E, González-Rodríguez E, García-Sáez J, Llanes-Camacho MDC. Biochemical Markers And Hypertension In Children. MEDICC Rev. 2019; 21(2-3):10-5.
68. Macumber IR, Weiss NS, Halbach SM, Hanevold CD, Flynn JT. The Association Of Pediatric Obesity With Nocturnal Non-Dipping On 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Am J Hypertens. 2016; 29:647-52.
69. Yucel O, Gunes H, Kerkutluoglu M, Ozturk B, Kirisci M, Alkan FB. Adrenomedullin And Non-Dipping Circadian Pattern In Newly Diagnosed Essential Hypertension. BLL. 2020;121(12):881-7.
70. Metwalley KA, Farghaly HS, Sherief T. Plasma Adrenomedullin Level In Children With Obesity: Relationship To Left Ventricular Function. World J Pediatr. 2018 Feb;14(1):84-91.
71. Wang L, Bautista LE. Serum Bilirubin And The Risk Of Hypertension. Int J Epidemiol. 2015 Feb; 44(1):142-52.
72. Chin HJ, Song YR, Kim HS, Park M, Yoon HJ, Na KY, Et Al. The Bilirubin Level Is Negatively Correlated With The Incidence Of Hypertension In Normotensive Korean Population. J Korean Med Sci. 2009;24(1):S50.
73. Sep, Vaiserman AM. Hormesis And Epigenetics: Is There A Link. Ageing Res Rev. 2011; 10(4):413-21.

